



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Alpelisib

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	33
4. Verfahrensablauf	34
5. Beschluss.....	36
6. Anhang.....	57
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	57
B. Bewertungsverfahren	71
1. Bewertungsgrundlagen.....	71
2. Bewertungsentscheidung	71
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
2.2 Nutzenbewertung	71
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	72
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	73
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	77
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	78
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	78
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	80
5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	80
5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.	216
5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)	249
5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	263
5.5 Stellungnahme der Eisai GmbH	289
5.6 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	297

5.7	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	302
5.8	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	306
D.	Anlagen	316
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	316
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	336

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Alpelisib ist der 1. September 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 31. August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Alpelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten

Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Alpelisib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alpelisib (Piqray) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer *oder*
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant *oder*
- Anastrozol *oder*
- Letrozol *oder*
- Fulvestrant *oder*
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

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

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant *oder*
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant *oder*
- Tamoxifen *oder*
- Anastrozol *oder*
- Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

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

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Avelumab folgende Wirkstoffe zugelassen: Abemaciclib, Anastrozol, Everolimus, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin,

Letrozol, Leuprorelin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Palbociclib, Ribociclib, Tamoxifen und Toremifen.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für Hormonrezeptor-negative sowie HER2-positive Mammakarzinome.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich die operative Resektion und/oder Strahlentherapie in Betracht. Im Rahmen einer endokrinen Therapie kommt eine Ovariectomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

- Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 3. September 2020
- Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 20. August 2020
- Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 20. August 2020
- Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 4. Juli 2019
- Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschlüsse vom 4. Juli 2019
- Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 2. Mai 2019
- Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019
- Palbociclib: Beschluss vom 22. März 2019
- Palbociclib: Beschluss vom 18. Mai 2017

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Zudem wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen (a1) Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere für die vorliegende Indikation zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Im Rahmen eines

Cochrane-Reviews² und der darin umfassten Studie FIRST³ wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil von Fulvestrant gegenüber dem Aromatasehemmer Anastrozol beschrieben. Auch in internationalen Leitlinien stellt die Monotherapie mit Fulvestrant eine empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie dar. Fulvestrant ist in dieser Behandlungssituation für postmenopausale Patientinnen zugelassen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogentherapie.

Des Weiteren können gemäß nationaler Leitlinien Letrozol oder Fulvestrant zur initialen Behandlung im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden. In bisherigen Nutzenbewertungsverfahren des G-BA zu den CDK4/6-Inhibitoren für postmenopausale Patientinnen, die zuvor noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben wurde für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

In der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen nach endokriner Vorbehandlung wird in nationalen wie internationalen Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. Bezüglich des Stellenwerts der Gestagene sind die entsprechenden Aussagen in den Leitlinien, im Vergleich zu den anderen genannten Therapieoptionen, weniger eindeutig. Zudem wird ihr Einsatz als eine eher nachrangige Option in der Behandlungskaskade beschrieben, weshalb die Gestagene seitens des G-BA für die vorliegende Therapiesituation nicht als eine regelhafte Behandlungsoption betrachtet und daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden. Die Einschränkungen auf bestimmte Patientenpopulationen bei Fulvestrant, Letrozol, Exemestan und Everolimus in Kombination mit Exemestan spiegeln den jeweiligen Zulassungsstatus wider.

Darüber hinaus wird in den nationalen Leitlinien eine Behandlung mit Letrozol oder Fulvestrant jeweils in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor als Alternative zur endokrinen Monotherapie für postmenopausale Patientinnen im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium benannt. Für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie wurde in der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant jeweils im Vergleich zu Fulvestrant ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz bei postmenopausalen Frauen mit progredienter Erkrankung nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Dieser Sachverhalt wurde auch in den von medizinischen Sachverständigen eingebrachten Stellungnahmen bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren vorgetragen.

In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigt, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen.

² Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 3, 1:CD011093.

³ Ellis MJ, Llombart Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for the First Line treatment of advanced breast cancer: Overall Survival Analysis from the Phase II First study. J Clin Oncol. 2015 Nov 10; 33(32):3781-7.

Für Männer mit einem Mammakarzinom ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Allerdings wird bei Männern als initiale endokrine Therapie vorrangig Tamoxifen empfohlen. Für die weitere endokrine Therapie nach endokriner Vorbehandlung werden für Männer in den Leitlinien neben Tamoxifen der Wirkstoff Fulvestrant sowie Aromatasehemmer empfohlen. Aromatasehemmer und Fulvestrant sind jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant:

Eine weitere endokrine Therapie mit:

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

Zu Beginn der Dossierbewertung durch das IQWiG war aufgefallen, dass in der für die Zulassung maßgeblichen Studie SOLAR-1 eine Patientenpopulation eingeschlossen wurde, die durch die ursprünglich bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht abgedeckt war. Bei dieser Patientenpopulation handelte es sich um die Patientinnen und Patienten, bei denen während bzw. innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv aufgetreten war und die noch keine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten hatten, d.h. Patientinnen und Patienten die ausschließlich adjuvant vortherapiert wurden. Die ursprünglich bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie stellte hingegen ausschließlich auf die Patientinnen und Patienten ab, welche die endokrine Therapie als Monotherapie im metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.

Daher war eine Ergänzung der entsprechenden Patientenpopulation nebst Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Zudem wurden die Patientenpopulationen in Bezug auf das Geschlecht (Frauen / Männer) abgegrenzt.

Dem lag zugrunde, dass insbesondere in der endokrinen Therapiephase eine gemeinsame Bewertung von Frauen und Männern als nicht sachgerecht eingestuft wird, da zum einen Unterschiede zwischen den als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommenden Therapieoptionen auf Basis der diesbezüglichen Leitlinienempfehlungen bestehen. Zum

anderen zeigt sich ein unterschiedliches endokrines Verhalten der Geschlechter. Auch das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet von Alpelisib stellt explizit auf die Behandlung von Frauen und Männern ab.

In der Konsequenz wurde die Abgrenzung nach Geschlecht auch für die Patientenpopulation vorgenommen, die der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde lag, um eine diesbezüglich einheitliche Fragestellung in der Nutzenbewertung verfolgen zu können.

Der pharmazeutische Unternehmer sowie das IQWiG wurden über diese Änderung im laufenden Nutzenbewertungsverfahren informiert. Die zweckmäßige Vergleichstherapie in der geänderten Fassung wurde zusammen mit der Nutzenbewertung des IQWiG am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und damit zur Stellungnahme gestellt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alpelisib wie folgt bewertet:

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

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Beschreibung der Studie SOLAR-1

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden kontrollierten Phase-III-Studie SOLAR-1 vorgelegt.

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

Mit einer Protokolländerung vom 30.08.2016 wurden im Studienverlauf Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv später als 12 Monate nach Beendigung einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und ohne Therapie bei metastasierter Erkrankung ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten wurden auf eine vorhandene PIK3CA-Mutation hin untersucht. Von den insgesamt 572 in die Studie SOLAR-1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 231 in die Gruppe ohne PIK3CA-Mutation und 341 Patientinnen und Patienten in die Gruppe mit PIK3CA-Mutation eingeordnet. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Alpelisib + Fulvestrant oder Placebo + Fulvestrant randomisiert zugeteilt, stratifiziert nach vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie sowie dem Vorhandensein von Lungen und/oder Lebermetastasen.

Eine Teilpopulation von 177 postmenopausalen Frauen hat die Studienmedikation als Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten. Sie umfasste 88 Patientinnen in dem Interventions- und 89 Patientinnen in dem Komparatorarm. Diese Teilpopulation liegt der Bewertung des Zusatznutzens in den Patientenpopulationen a1 und a2 zugrunde. Eine Teilpopulation von 161 postmenopausalen Frauen hat die Studienmedikation als Zweitlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten; der Interventionsarm umfasste 79 Patientinnen, der Komparatorarm 82 Patientinnen. Diese Teilpopulation ist maßgeblich für die Bewertung des Zusatznutzens in der Patientenpopulation b1. Da in der Studie SOLAR-1 nur 1 Mann eingeschlossen wurde, liegen keine Daten für die Nutzenbewertung in den Patientenpopulationen der Männer vor (a3 und b2).

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

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

Für Studie SOLAR-1 liegen Auswertungen zu 3 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (16.06.2018): geplante finale Analyse nach 243 PFS-Ereignissen
- 2. Datenschnitt (30.09.2019): geplante Interimsanalyse nach 151 Todesfällen
- 3. Datenschnitt (23.04.2020): geplante finale Analyse nach 178 Todesfällen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen 3.Datenschnitts herangezogen, bei dem es sich um die geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben handelt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

und

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

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie SOLAR-1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod der Patientin/des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation (a1 und a2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Allerdings zeigt sich in der präspezifizierten Subgruppenanalyse für das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen“ eine Effektmodifikation. Patientinnen, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden waren, weisen unter Therapie mit Alpelisib + Fulvestrant eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit im Vergleich zu Fulvestrant auf (mediane Überlebenszeit 40,6 Monate versus 22,2 Monate). Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden waren, kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der präspezifizierten Subgruppenanalyse für das weiter definierte Merkmal „viszerale Metastasen“, zu denen auch bzw. hauptsächlich Lungen und/oder Lebermetastasen zählen, daneben jedoch auch viszerale Metastasen anderer Lokalisation, zeigt sich demgegenüber keine Effektmodifikation.

In der vorliegenden Studie wurde für das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen“ stratifiziert randomisiert, weshalb ein geringeres Risiko für zufällige Imbalancen besteht. Für das Merkmal „viszerale Metastasen“ wurde nicht stratifiziert randomisiert.

Die beiden Merkmale – „Lungen und/oder Lebermetastasen“ und „viszerale Metastasen“ – sind grundsätzlich dazu geeignet, unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung zu untersuchen. Den Stellungnahmen von klinischen Experten im vorliegenden Verfahren lässt sich entnehmen, dass der klinische Bedeutungsgehalt beider Merkmale ähnlich ist. Zudem lässt sich aus den Stellungnahmen entnehmen, dass sich kein eindeutig vorrangiger Stellenwert des einen gegenüber dem anderen ableiten lässt.

Vor dem Hintergrund der insgesamt aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben in der vorliegenden Studie und unter Berücksichtigung der Größe des Effekts in der betreffenden Subgruppe, werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung die Subgruppenergebnisse zu Lungen und/oder Lebermetastasen als hinreichend belastbar erachtet, um mit der erforderlichen Sicherheit eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Bewertung des Ausmaßes des Effekts.

In der Subgruppe der Patientinnen ohne Lungen und/oder Lebermetastasen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientenpopulation somit nicht belegt.

In der Subgruppe der Patientinnen mit Lungen und/oder Lebermetastasen zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben, die als eine relevante, in ihrem Ausmaß jedoch als nicht abschließend quantifizierbare Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie SOLAR-1 und wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch den Prüfarzt. Zusätzlich wurde bei einem ausgewählten Subkollektiv eine Tumorbewertung durch ein verblindetes, unabhängiges Bewertungskomitee (BICR) durchgeführt.

Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.

Das verlängerte PFS unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant war in der Studie SOLAR-1 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden, sondern es zeigten sich Nachteile für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant bezüglich der Symptomatik und der Lebensqualität in der Funktionsskala „soziale Funktion“. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie SOLAR-1 durch die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Responsekriterium: 10 Punkte), dar. Diese werden nicht herangezogen, da aufgrund der Differenz in der Anzahl der Folgerhebungen zwischen den beiden Studienarmen davon auszugehen ist, dass es sich hauptsächlich um einen Vergleich einer einmaligen Verschlechterung im Komparatorarm mit einer anhaltenden Verschlechterung im Interventionsarm handelt.

Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, nach. Die Verschlechterung wurde definiert über ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite. Diese werden hier für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für postmenopausale Patientinnen, die eine endokrine Therapie in der neo-(adjuvanten) Therapiesituation erhalten haben, zeigte sich für die Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitverlust“ und „Diarrhö“ jeweils ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib in Kombination Fulvestrant.

Für die Symptomskalen „Fatigue“, „Schlaflosigkeit“, „Schmerzen“ und „Obstipation“ zeigte sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt liegt somit in Bezug auf die Symptomatik ein Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant vor.

Schmerz (BPI-SF)

In der Studie SOLAR-1 wurde eine Erhebung der Schmerzen mittels des Fragebogens Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) durchgeführt.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, dar. Diese werden nicht herangezogen, da aufgrund der Differenz in der Anzahl der Folgerhebungen zwischen den beiden Studienarmen davon auszugehen ist, dass es sich hauptsächlich um einen Vergleich einer einmaligen Verschlechterung im Komparatorarm mit einer anhaltenden Verschlechterung im Interventionsarm handelt.

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Analysen zu den Items „stärkster Schmerz“, „Schmerz-Schweregrad-Index“ (Pain Severity Index) und „Schmerz-Interferenz-Index“ (Pain

Interference Index), operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Krankheitssymptomatik herangezogen. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Zunahme um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde.

Für postmenopausale Patientinnen, die eine endokrine Therapie in der neo-(adjuvanten) Therapiesituation erhalten haben, zeigte sich für die Skala „stärkster Schmerz“ kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Skalen „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ liegen keine verwertbaren Daten vor.

Insgesamt liegt hinsichtlich des Endpunkte Schmerzes somit kein Vor- oder Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie SOLAR-1 wurde der Gesundheitszustand mittels dem Fragebogen EQ-5D VAS erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, dar. Diese werden nicht herangezogen, da aufgrund der Differenz in der Anzahl der Folgerhebungen zwischen den beiden Studienarmen davon auszugehen ist, dass es sich hauptsächlich um einen Vergleich einer einmaligen Verschlechterung im Komparatorarm mit einer anhaltenden Verschlechterung im Interventionsarm handelt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung, werden herangezogen. Die Verschlechterung wurde definiert über ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite.

Für postmenopausale Patientinnen, die eine endokrine Therapie in der neo-(adjuvanten) Therapiesituation erhalten haben, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand liegt somit kein Vor- oder Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SOLAR-1 mittels des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ermittelt.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Responsekriterium: 10 Punkte), dar. Diese werden nicht herangezogen, da aufgrund der Differenz in der Anzahl der Folgerhebungen zwischen den beiden Studienarmen davon auszugehen ist, dass es sich hauptsächlich um einen Vergleich einer einmaligen Verschlechterung im Komparatorarm mit einer anhaltenden Verschlechterung im Interventionsarm handelt.

Für die vorliegende Bewertung wird die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichte Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung. Die Verschlechterung wurde operationalisiert über ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite. Diese werden hier für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für postmenopausalen Patientinnen, die eine endokrine Therapie in der neo-(adjuvanten) Therapiesituation erhalten haben, ergab sich für die Funktionsskala „soziale Funktion“ ein signifikanter Effekt zum Nachteil von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 5,6 Monate im Interventionsarm gegenüber 16,5 Monaten im Kontrollarm.

Für die Funktionsskalen „körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „emotionale Funktion“ und „kognitive Funktion“ und den globalen Gesundheitsstatus zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Lebensqualität lässt sich somit insgesamt ein Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant feststellen.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie SOLAR-1 haben im Interventionsarm 100,0% der postmenopausalen Patientinnen, die eine endokrine Therapie in der neo-(adjuvanten) Therapiesituation erhalten haben, ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Im Vergleichsarm waren es 92,1% der Patientinnen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.

Abbruch wegen UE

Ein Therapieabbruch war in Studie SOLAR-1 definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant.

Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.

Spezifische UE

Bei Betrachtung der spezifischen UEs zeigt sich im Detail, dass die Zeit bis zum Auftreten der spezifischen UEs „schwere Hyperglykämien“ (SMQ, schwere UEs), „schwerer Hautausschlag“ (CMQ, schwere UEs) bei Patientinnen im Interventionsarm signifikant kürzer als im Kontrollarm. Ebenso zeigt sich für die weiteren spezifischen UEs „Geschmacksstörung“ (PT, UEs), „Alopezie“ (PT, UEs), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UEs), „Schleimhautentzündung“ (PT, UEs), „Ödem peripher“ (PT, UEs), „Diarrhö“ (PT, schwere UEs), „Hypertonie“ (PT, schwere UEs) „Gewicht erniedrigt“ (PT, UEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Hinsichtlich des spezifischen UEs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UEs) liegt eine Effektmodifikation hinsichtlich der Merkmale „Lungen- und/ oder Lebermetastasen“ sowie „viszerale Metastasen“ vor. Demnach ist der Nachteil stärker ausgeprägt bei Patientinnen, bei denen „Lungen- und/ oder Lebermetastasen“ oder „viszerale Metastasen“ vorhanden sind.

Für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase erhöht“ (PT, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich fast ausschließlich statistisch signifikante Nachteile von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant. Es wird insgesamt ein bedeutsamer Nachteil für die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant in der Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen, die eine endokrine Therapie als Monotherapie in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erhalten haben, liegen aus der Studie SOLAR-1 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität, zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation (Patientenpopulationen a1 und a2) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Allerdings zeigt sich in der präspezifizierten Subgruppenanalyse für das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen“ eine Effektmodifikation. Demnach weisen Patientinnen, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden waren, unter Therapie mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit im Vergleich zu Fulvestrant auf. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden waren, kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als hinreichend belastbar erachtet, um mit der erforderlichen Sicherheit eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Bewertung des Ausmaßes des Effekts.

Im Bereich der Morbidität zeigt sich ein Nachteil unter Therapie mit Alpelisib in Kombination Fulvestrant aufgrund statistisch signifikanter Nachteile in den Endpunkten „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitverlust“ sowie „Diarrhö“.

In der Kategorie Lebensqualität ergibt sich für die Funktionsskala „soziale Funktion“ ein signifikanter Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.

Bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich fast ausschließlich statistisch signifikante Nachteile. Insgesamt wird ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.

Aufgrund der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Gesamtbewertung eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens in Abhängigkeit davon vorgenommen, ob Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind:

Für Patientinnen, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind (Patientenpopulation a1), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. Ein Zusatznutzen in Bezug auf das Gesamtüberleben ist für diese Patientenpopulation somit nicht belegt.

In den Endpunkten zur Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.

Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, bei denen keine

Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind, einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für Patientinnen, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind (Patientenpopulation a2), zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben, die als eine relevante, in ihrem Ausmaß jedoch nicht abschließend quantifizierbare Verbesserung bewertet wird. Diesem Vorteil stehen ausschließlich negative Effekte in den Endpunkten zur Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen insgesamt nicht überwiegt. Im Ergebnis wird für die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie SOLAR-1.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig bewertet. Ebenso wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse zu schweren UEs und Morbidität liegt zudem aufgrund des großen Ausmaßes der Effekte eine hohe endpunktspezifische Aussagesicherheit vor.

Hinsichtlich der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert der negative Effekt auf dem Unterschied in nur einer der untersuchten Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, weshalb für die Gesamtaussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von einer geringen Aussagesicherheit ausgegangen wird.

Somit wird die Aussagesicherheit für den in der Gesamtbewertung festgestellten geringeren Nutzen in der Gesamtschau als „Hinweis“ eingestuft.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern, die eine endokrine Therapie in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erhalten haben, liegen keine Daten vor. Aus der Charakterisierung der Studienpopulation geht hervor, dass in die Studie SOLAR-1 lediglich ein Mann eingeschlossen wurde. Somit besteht keine ausreichende Datengrundlage zur Bewertung des Zusatznutzens.

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

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie SOLAR-1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod der Patientin/des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant betrug die mediane Überlebenszeit 37,2 Monate und unter Fulvestrant 31,2 Monate.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant in der vorliegenden Patientenpopulation somit nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie SOLAR-1 und wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch den Prüfarzt. Zusätzlich wurde bei einem ausgewählten Subkollektiv eine Tumorbewertung durch ein verblindetes, unabhängiges Bewertungskomitee (BICR) durchgeführt.

Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.

Das verlängerte PFS unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant war in der Studie SOLAR-1 mit Nachteilen hinsichtlich der Symptomatik und der Funktionsskala „soziale Funktion“ verbunden. Ein Vorteil zeigte sich für den Endpunkt „Dyspnoe“. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie SOLAR-1 durch die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Responsekriterium: 10 Punkte), dar. Diese werden nicht herangezogen, da aufgrund der Differenz in der Anzahl der Folgeerhebungen zwischen den beiden Studienarmen davon auszugehen ist, dass es sich hauptsächlich um einen Vergleich einer einmaligen Verschlechterung im Komparatorarm mit einer anhaltenden Verschlechterung im Interventionsarm handelt.

Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, nach. Die Verschlechterung wurde definiert über ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite. Diese werden hier für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für postmenopausale Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie in der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Therapiesituation erhalten haben, zeigte sich für die Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“ und „Diarrhö“ sowie „Appetitverlust“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.

Für die Symptomskala „Dyspnoe“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alpelisib + Fulvestrant.

Für die Symptomskalen „Fatigue“, „Schmerzen“, „Schlaflosigkeit“ und „Obstipation“ zeigte sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammengefasst überwiegen die Nachteile den Vorteil, weshalb sich insgesamt ein Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf die Symptomatik ergibt.

Schmerz (BPI-SF)

In der Studie SOLAR-1 wurde eine Erhebung der Schmerzen mittels des Fragebogens Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) durchgeführt.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, dar. Diese werden nicht herangezogen, da aufgrund der Differenz in der Anzahl der Folgeerhebungen zwischen den beiden Studienarmen davon auszugehen ist, dass es sich hauptsächlich um einen Vergleich einer einmaligen Verschlechterung im Komparatorarm mit einer anhaltenden Verschlechterung im Interventionsarm handelt.

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Analysen zu den Items „stärkster Schmerz“, „Schmerz-Schweregrad-Index“ (Pain Severity Index) und „Schmerz-Interferenz-Index“ (Pain Interference Index) über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Krankheitssymptomatik herangezogen. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Zunahme um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde.

Für postmenopausale Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie in der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Therapiesituation erhalten haben, zeigte sich für die Skala „stärkster Schmerz“ kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Skalen „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ liegen keine verwertbaren Daten vor.

Insgesamt liegt hinsichtlich des Endpunkte Schmerzes somit kein Vor- oder Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie SOLAR-1 wurde der Gesundheitszustand mittels dem Fragebogen EQ-5D VAS erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, dar. Diese werden nicht herangezogen, da aufgrund der Differenz in der Anzahl der Folgerhebungen zwischen den beiden Studienarmen davon auszugehen ist, dass es sich hauptsächlich um einen Vergleich einer einmaligen Verschlechterung im Komparatorarm mit einer anhaltenden Verschlechterung im Interventionsarm handelt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung, werden herangezogen. Die Verschlechterung wurde definiert über ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite.

Für postmenopausale Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie in der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Therapiesituation erhalten haben, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand liegt somit kein Vor- oder Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SOLAR-1 mittels des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ermittelt.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Responsekriterium: 10 Punkte), dar. Diese werden nicht herangezogen, da aufgrund der Differenz in der Anzahl der Folgerhebungen zwischen den beiden Studienarmen davon auszugehen ist, dass es sich hauptsächlich um einen Vergleich einer einmaligen Verschlechterung im Komparatorarm mit einer anhaltenden Verschlechterung im Interventionsarm handelt.

Für die vorliegende Bewertung wird die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichte Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung. Die Verschlechterung wurde operationalisiert über ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite. Diese werden hier für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für postmenopausalen Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie in der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Therapiesituation erhalten haben, ergab sich für die Funktionsskala „soziale Funktion“ ein signifikanter Effekt zum Nachteil von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.

Für die Funktionsskalen „körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „emotionale Funktion“, „kognitive Funktion“ und den globalen Gesundheitsstatus zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Lebensqualität lässt sich somit insgesamt ein Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant feststellen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie SOLAR-1 haben im Interventionsarm 98,7% der postmenopausalen Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Im Vergleichsarm waren es 88,9% der Patientinnen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.

Abbruch wegen UE

Ein Therapieabbruch war in Studie SOLAR-1 definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant.

Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.

Spezifische UE

Bei Betrachtung der spezifischen UEs im Detail ist die Zeit bis zum Auftreten der spezifischen UEs „schwere Hyperglykämien“ (SMQ, schwere UEs), „schwerer Hautausschlag“ (CMQ, schwere UEs) bei Patientinnen im Interventionsarm signifikant kürzer als im Kontrollarm. Ebenso zeigt sich für die weiteren spezifischen UEs „Alopezie“ (PT, UEs), „Pruritus“ (PT, UEs), „Gastrointestinale Erkrankungen“ (SOC, UEs), „Schleimhautentzündung“ (PT, UEs), „Gewicht erniedrigt“ (PT, UEs), „Stomatitis“ (PT, UEs), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (SOC SUEs), „Diarrhö“ (PT, schwere UEs), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC, schwere UEs), „Untersuchungen“ (SOC, schwere UEs) und „Hypokaliämie“ (PT, schwere UEs) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Es liegen somit in Bezug auf die spezifischen UEs ausschließlich Nachteile vor.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich durchweg statistisch signifikante Nachteile von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant. Insgesamt ein bedeutsamer Nachteil für die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant in der Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen, die bereits eine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, liegen aus der Studie SOLAR-1 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Im Bereich der Morbidität zeigt sich ein Nachteil unter Therapie mit Alpelisib in Kombination Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte „Übelkeit und Erbrechen“ und „Diarrhö“ sowie „Appetitverlust“. Für den Endpunkt „Dyspnoe“ zeigt sich ein Vorteil für Alpelisib in Kombination Fulvestrant im Vergleich mit Fulvestrant. Die Nachteile überwiegen den Vorteil, weshalb sich insgesamt ein Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf die Symptomatik ergibt.

In der Kategorie Lebensqualität ergibt sich ein Nachteil unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Dimension „soziale Funktion“.

Bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich durchweg statistisch signifikante Nachteile. Insgesamt wird ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.

In der Gesamtschau zeigt sich für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben bei zugleich vorhandenen Nachteilen in der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.

Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie SOLAR-1.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig bewertet. Ebenso wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse zu schweren UEs und Morbidität liegt zudem aufgrund des großen Ausmaßes der Effekte eine hohe endpunktspezifische Aussagesicherheit vor.

Hinsichtlich der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert der negative Effekt auf dem Unterschied in nur einer der untersuchten Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, weshalb für die Gesamtaussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von einer geringen Aussagesicherheit ausgegangen wird.

Somit wird die Aussagesicherheit für den in der Gesamtbewertung festgestellten geringeren Nutzen in der Gesamtschau als „Hinweis“ eingestuft.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern, die bereits eine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, liegen keine Daten vor. Aus der Charakterisierung der Studienpopulation geht hervor, dass in die Studie SOLAR-1 lediglich ein Mann eingeschlossen wurde. Somit besteht keine ausreichende Datengrundlage zur Bewertung des Zusatznutzens.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Piqray® mit dem Wirkstoff Alpelisib.

Alpelisib ist zugelassen in Kombination mit Fulvestrant 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.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden fünf Patientengruppen unterschieden:

- a1) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte; Lungen- und/oder Lebermetastasen sind nicht vorhanden
- a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte; Lungen- und/oder Lebermetastasen sind vorhanden
- a3) Männer mit einem HR-positiven, humanen epidermalen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte
- b1) Postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte
- b2) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach

Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Patientenpopulation a1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer *oder*
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant *oder*
- Anastrozol *oder*
- Letrozol *oder*
- Fulvestrant *oder*
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie SOLAR-1 vor, in der Apelisib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant verglichen wird. Es werden die Ergebnisse einer relevanten Teilpopulation der Studie herangezogen.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich in der präspezifizierten Subgruppenanalyse für das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen“ eine Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation (Patientenpopulation a1 und a2), aufgrund dessen eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens in Abhängigkeit davon vorgenommen wird, ob Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind.

Für Patientinnen, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. Ein Zusatznutzen in Bezug auf das Gesamtüberleben ist für diese Patientenpopulation somit nicht belegt.

In den Endpunkten zur Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Apelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.

In der Gesamtbewertung lässt sich vertretbar ableiten, dass Apelisib in Kombination mit Fulvestrant einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft. Es kann somit in Bezug auf die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet werden.

Insgesamt wird somit für Apelisib in Kombination mit Fulvestrant ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen festgestellt.

Patientenpopulationen a2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer *oder*
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant *oder*
- Anastrozol *oder*
- Letrozol *oder*
- Fulvestrant *oder*
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie SOLAR-1 vor, in der Apelisib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant verglichen wird. Es werden die Ergebnisse einer relevanten Teilpopulation der Studie herangezogen.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich in der präspezifizierten Subgruppenanalyse für das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen“ eine Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation (Patientenpopulation a1 und a2), aufgrund

dessen eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens in Abhängigkeit davon vorgenommen wird, ob Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind.

Für Patientinnen, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind, zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben, die als eine relevante, in ihrem Ausmaß jedoch nicht abschließend quantifizierbare Verbesserung bewertet wird.

Diesem Vorteil stehen ausschließlich negative Effekte in den Endpunkten zur Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen insgesamt nicht überwiegt. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant nicht belegt ist.

Patientenpopulation a3)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Es liegen aus der Studie SOLAR-1 keine Daten vor, auf deren Basis die Bewertung der Patientenpopulation vorgenommen werden kann.

Somit ist ein Zusatznutzen für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant nicht belegt.

Patientenpopulation b1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant *oder*
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant *oder*
- Tamoxifen *oder*
- Anastrozol *oder*
- Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie SOLAR-1 vor, in der Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant verglichen wird. Es werden die Ergebnisse einer relevanten Teilpopulation der Studie herangezogen.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In der Kategorie Morbidität liegen unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant überwiegend Nachteile vor.

Hinsichtlich der Kategorie Lebensqualität besteht ebenfalls ein Nachteil.

Bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich durchweg statistisch signifikante Nachteile. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der

Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.

In der Gesamtbewertung lässt sich vertretbar ableiten, dass Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft. Es kann somit in Bezug auf die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet werden.

Insgesamt wird somit für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen festgestellt.

Patientenpopulation b2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Es liegen aus der Studie SOLAR-1 keine Daten vor, auf deren Basis die Bewertung der Patientenpopulation vorgenommen werden kann.

Somit ist ein Zusatznutzen für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA im Grundsatz für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Palbociclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 18. Mai 2017).

Da die Behandlung mit Alpelisib jedoch im Gegensatz zu Palbociclib beschränkt ist auf Patientinnen, die bereits eine vorangegangene endokrine Monotherapie erhalten und die eine PIK3CA-Mutation haben, wurde eine weitere Eingrenzung der Zielpopulation unter Anwendung der vom pharmazeutischen Unternehmer genannten Anteilswerte vorgenommen.

Weiterhin ergeben sich – wie bereits in dem Beschluss zu Ribociclib vom 20. August 2020 – durch die Verwendung von aktuelleren Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland sowie durch die Berücksichtigung des aktuellen Anteils der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation von 87,7 % weitere geringfügige Abweichungen.

Die Berechnung der Anzahl der Männer in der GKV-Zielpopulation erfolgt auf Basis der Berechnung der Anzahl der Frauen. Für den Anteil an Patienten mit PIK3CA-Mutation wurde trotz Unsicherheiten aufgrund von limitierten Quellen der Mittelwert der Spanne von 11,8 % - 36% herangezogen. Unter Anwendung des vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Anteilswertes von 0,9% Männer mit Mammakarzinom an allen Betroffenen mit Mammakarzinom sowie unter Anwendung der weiteren vom pharmazeutischen Unternehmer zugrunde gelegten Anteilswerte für das HR-positive und HER2-negative Mammakarzinom, und für den GKV-Anteil und des Anteils an Patienten mit PIK3CA-Mutation wurde eine Neuberechnung der Patientenzahlen für Männer vorgenommen.

Die genannte Spanne berücksichtigt die vorliegenden Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Piqray

(Wirkstoff: Alpelisib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. November 2020):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alpelisib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
<i>plus Fulvestrant</i>				
Fulvestrant	Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	14	1	14
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulationen a1) und a2)				
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Ribociclib	an Tag 1 - 21 eines 28-Tage- Zyklus	13	21	273
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	14	1	14
<i>Anastrozol</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Letrozol</i>				
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Fulvestrant</i>				
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13	1	13
<i>ggf. Tamoxifen</i>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a3)				
Therapie nach Maßgabe des Arztes				
- Tamoxifen ^a	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1)				
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Fulvestrant	Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13	1	13
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Ribociclib	an Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21	273
Fulvestrant	Zyklus 1: 1 x an Tag 1,15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	14	1	14
<i>Tamoxifen</i>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Anastrozol</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Fulvestrant als Monotherapie</i>				
Fulvestrant	Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13	1	13
<i>Letrozol</i>				
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Exemestan</i>				
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan</i>				
Everolimus	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Therapie nach Maßgabe des Arztes				
- Tamoxifen ^a	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
^a Es werden nur für den Wirkstoff Tamoxifen Kosten dargestellt. Neben Tamoxifen stellen auch Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen und Fulvestrant geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Alpelisib	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
<i>plus Fulvestrant</i>					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulationen a1) und a2)					
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg
<i>Anastrozol</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
<i>Letrozol</i>					
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Fulvestrant</i>					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
<i>ggf. Tamoxifen</i>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a3)					
Therapie nach Maßgabe des Arztes					
- Tamoxifen ^a	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1)					
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg
<i>Tamoxifen</i>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
<i>Anastrozol</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
<i>Fulvestrant als Monotherapie</i>					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
<i>Letrozol</i>					
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Exemestan</i>					
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Everolimus in Kombination mit Exemestan					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2)					
Therapie nach Maßgabe des Arztes					
- Tamoxifen ^a	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
^a Es werden nur für den Wirkstoff Tamoxifen Kosten dargestellt. Neben Tamoxifen stellen auch Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen und Fulvestrant geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Alpelisib	56 FTA	6.383,56 €	1,77 €	361,29 €	6.020,50 €
Fulvestrant	6 ILO	1.895,93 €	1,77 €	90,00 €	1.804,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abemaciclib	168 FTA	7.270,15 €	1,77 €	411,92 €	6.856,46 €
Anastrozol ⁴	100 FTA	57,27 €	1,77 €	3,66 €	51,84 €
Everolimus	30 TAB	1.433,71 €	1,77 €	67,52 €	1.364,42 €
Exemestan ⁴	100 FTA	127,26 €	1,77 €	9,19 €	116,30 €
Fulvestrant	6 ILO	1.895,93 €	1,77 €	90,00 €	1.804,16 €
Letrozol ⁴	120 FTA	61,40 €	1,77 €	3,98 €	55,65 €
Ribociclib	189 FTA	7.270,15 €	1,77 €	411,92 €	6.856,46 €
Tamoxifen ⁴	100 FTA	22,19 €	1,77 €	0,88 €	19,54 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. Februar 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

⁴ Festbetrag

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. März 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 31. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Alpelisib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Alpelisib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2021 statt.

Mit Schreiben vom 13. Januar 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 2. Februar 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Januar 2021 2. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 18. Februar 2021 (BAnz AT 23.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Alpelisib wie folgt ergänzt:**

Alpelisib

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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Juli 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer
- oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- oder
- Anastrozol
- oder
- Letrozol
- oder
- Fulvestrant
- oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib gegenüber Fulvestrant:

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer
- oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- oder
- Anastrozol
- oder
- Letrozol
- oder
- Fulvestrant
- oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib gegenüber Fulvestrant:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
- oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- oder
- Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

- Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib gegenüber Fulvestrant:

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alpelisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Studiendesign: randomisiert, parallel, doppelblind, zweiarmig

Datenschnitt: 3.Datenschnitt vom 23.04.2020

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

Mortalität

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

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied
Morbidität	↓↓	Vorteil für die Funktionsskala Dyspnoe. Nachteile in der Symptomatik (Übelkeit/ Erbrechen, Diarrhö, Appetitverlust).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteile in der Skala soziale Funktion
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den SUEs, schweren UEs CTCAE-Grad ≥ 3 und den Therapieabbrüchen aufgrund von UEs sowie im Detail bei spezifischen UEs

Erläuterungen:
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

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

Studiendesign: randomisiert, parallel, doppelblind, zweiarmig

Datenschnitt: 3.Datenschnitt vom 23.04.2020

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

Mortalität

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

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

und

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

ca. 1 835 – 16 675 Patientinnen

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

ca. 10 – 250 Patienten

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

ca. 475 – 4 395 Patientinnen

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

ca. 2 – 65 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

und

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

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alpelisib	78 481,52 €
Fulvestrant	8 419,41 €
Gesamt:	86 900,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Abemaciclib	29 792,95 €
Fulvestrant	7 818,03 €
Gesamt:	37 610,98 €
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Ribociclib	29 711,33 €
Fulvestrant	8 419,41 €
Gesamt:	38 130,74 €
Tamoxifen	71,32 €
Anastrozol	189,22 €
Fulvestrant	7 818,03 €
Letrozol	169,27 €
Exemestan	424,50 €
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan</i>	
Everolimus	16 600,44 €
Exemestan	424,50 €
Gesamt:	17 024,94 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alpelisib	78 481,52 €
Fulvestrant	8 419,41 €
Gesamt:	86 900,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	
- Tamoxifen ^a	71,32 €
^a Es werden nur für den Wirkstoff Tamoxifen Kosten dargestellt. Neben Tamoxifen stellen auch Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen und Fulvestrant geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.	

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant
(Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 18. Februar 2021 (BAnz AT 23.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant wie folgt ergänzt:

Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Juli 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Februar 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder
- Anastrozol oder
- Letrozol oder
- Fulvestrant oder
- gegebenenfalls Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

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

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder
- Anastrozol oder
- Letrozol oder
- Fulvestrant oder
- gegebenenfalls Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind



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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den SUEs, schweren UEs CTCAE-Grad ≥ 3 und den Therapieabbrüchen aufgrund von UEs sowie im Detail bei spezifischen UEs

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	statistisch signifikanter Unterschied
Morbidität	↓↓	Nachteile in der Symptomatik (Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteil in der Skala soziale Funktion.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den SUEs, schweren UEs CTCAE-Grad ≥ 3 und den Therapieabbrüchen aufgrund von UEs sowie im Detail bei spezifischen UEs

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Studiendesign: randomisiert, parallel, doppelblind, zweiarmig

Datenschnitt: 3. Datenschnitt vom 23. April 2020

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

Mortalität

Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	

Gesamtüberleben/-Mortalität

	88	41,9 [34,1; n. e.] 41 (46,6)	89	34,5 [24,3; 46,7] 49 (55,1)	0,78 [0,51; 1,19]; 0,253
--	----	---------------------------------	----	--------------------------------	-----------------------------

Subgruppen nach Art der Erkrankung:

Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden	44	40,6 [30,23; n. e.] 21 (47,7)	47	22,2 [17,68; 29,27] 35 (74,5)	0,52 [0,30; 0,91]; 0,020 AD: +18,4 Monate
Lungen- und/oder Lebermetastasen nicht vorhanden	44	41,9 [31,87; n. e.] 20 (45,5)	42	n. e. [41,30; n. e.] 14 (33,3)	1,49 [0,74; 3,01]; 0,256
Interaktion					0,036



Morbidity

Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Progressionsfreies Überleben^b					
	88	11,0 [7,26; 15,93] 61 (69,3)	89	6,8 [3,55; 9,26] 76 (85,4)	0,51 [0,32; 0,82]; 0,005 AD: +4,2 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)					
Fatigue	88	15,4 [3,9; 33,1] 41 (46,6)	89	16,6 [11,0; n. e.] 29 (32,6)	1,33 [0,82; 2,15]; 0,264
Übelkeit und Erbrechen	88	9,2 [4,2; n. e.] 38 (43,2)	89	n. e. [19,6; n. e.] 17 (19,1)	2,44 [1,37; 4,35]; 0,002 AD: n. b.
Schmerzen	88	14,7 [7,5; 27,6] 37 (42,0)	89	7,5 [3,7; 14,7] 38 (42,7)	0,80 [0,50; 1,26]; 0,332
Dyspnoe	88	16,6 [7,4; n. e.] 35 (39,8)	89	19,4 [5,7; n. e.] 29 (32,6)	1,04 [0,63; 1,70]; 0,879
Schlaflosigkeit	88	22,1 [11,0; 34,4] 36 (40,9)	89	22,1 [7,5; n. e.] 29 (32,6)	0,96 [0,58; 1,58]; 0,883
Appetitverlust	88	4,2 [3,7; 9,3] 48 (54,5)	89	22,1 [9,2; n. e.] 28 (31,5)	2,01 [1,25; 3,22]; 0,003 AD: -19,7 Monate
Obstipation	88	n. e. [22,1; n. e.] 21 (23,9)	89	n. e. [5,6; n. e.] 26 (29,2)	0,62 [0,35; 1,11]; 0,102
Diarrhö	88	7,4 [3,7; 11,1] 43 (48,9)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (15,7)	3,96 [2,13; 7,35]; < 0,001 AD: n. b.
Schmerz (BPI-SF)					
Stärkster Schmerz	88	13,1 [7,4; 30,4] 39 (44,3)	89	11,2 [5,6; 25,3] 35 (39,3)	0,91 [0,57; 1,45]; 0,700
Schmerzintensität	Keine verwertbaren Daten				
Beinträchtigung durch Schmerz	Keine verwertbaren Daten				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	88	22,1 [5,6; n. e.] 36 (40,9)	89	22,3 [9,2; n. e.] 28 (31,5)	1,24 [0,75; 2,04]; 0,418
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, Funktionsskalen)					
globaler Gesundheitsstatus	88	9,2 [3,9; 22,2] 44 (50,0)	89	7,5 [5,6; 24,9] 34 (38,2)	1,07 [0,68; 1,68]; 0,786
körperliche Funktion	88	n. e. [33,1; n. e.] 19 (21,6)	89	n. e. [19,3; n. e.] 21 (23,6)	0,78 [0,42; 1,45]; 0,434
Rollenfunktion	88	11,0 [5,6; 20,4] 40 (45,5)	89	13,1 [5,6; 24,8] 38 (42,7)	1,00 [0,63; 1,56]; 0,972



Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
emotionale Funktion	88	11,1 [5,6; 33,1] 36 (40,9)	89	26,9 [9,3; n. e.] 26 (29,2)	1,30 [0,78; 2,18]; 0,315
kognitive Funktion	88	5,6 [3,8; 27,6] 45 (51,1)	89	12,9 [3,7; 19,6] 36 (40,4)	1,10 [0,70; 1,71]; 0,672
soziale Funktion	88	5,6 [3,7; 19,3] 47 (53,4)	89	16,5 [7,4; n. e.] 27 (30,3)	1,89 [1,17; 3,05]; 0,009 AD: -9,9 Monate
Nebenwirkungen					
Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	88	0,3 [0,2; 0,3] 88 (100)	89	0,5 [0,4; 0,9] 82 (92,1)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	88	38,6 [17,0; n. b.] 32 (36,4)	89	n. e. [29,6; n. b.] 18 (20,2)	1,85 [1,04; 3,30]; 0,035 AD: n. b.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	88	1,0 [0,6; 1,4] 71 (80,7)	89	n. e. [6,7; n. b.] 33 (37,1)	3,48 [2,30; 5,29]; < 0,001 AD: n. b.
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^c					
	88	n. e. [22,7; n. b.] 25 (28,4)	89	n. e. [30,7; n. b.] 6 (6,7)	4,62 [1,89; 11,26]; < 0,001 AD: n. b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Hyperglykämie (SMQ, schwere UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 36 (40,9)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	45,00 [6,17; 328,46]; < 0,001 AD: n. b.
Hautausschlag (CMQ, schwere UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (23,9)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; < 0,001 AD: n. b.
Geschmacksstörung (PT, UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (17,0)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (3,4)	5,14 [1,49; 17,78]; 0,004 AD: n. b.
Alopezie (PT, UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 20 (22,7)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (4,6)	4,65 [1,58; 13,63]; 0,002 AD: n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	88	0,4 [0,3; 0,7] 76 (86,4)	89	13,2 [5,7; 32,2] 40 (44,9)	3,17 [2,14; 4,71]; < 0,001 AD: -12,8 Monate
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (15,9)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,2)	7,61 [1,73; 33,53]; 0,002 AD: n. b.



Endpunkt	Alpelsib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Ödem peripher (PT, UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (13,6)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	10,96 [1,42; 84,80]; 0,004 AD: n. b.
Diarrhö (PT, schwere UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (9,1)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,007 AD: n. b.
Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, schwere UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (6,7)	0,16 [0,02; 1,30]; 0,048 AD: n. b.
Hypertonie (PT, schwere UEs)	88	n. e. [0,9; n. e.] 7 (8,0)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	7,14 [0,88; 58,22]; 0,032 AD: n. b.
Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (5,7)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,032 AD: n. b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)	88	22,3 [4,2; n. e.] 42 (47,7)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (7,9)	7,61 [3,41; 16,98]; < 0,001 AD: n. b.

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

b Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

c Beendigung der Therapie mit Alpelsib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant.

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied
Morbidität	↓↓	Vorteil für die Funktionsskala Dyspnoe. Nachteile in der Symptomatik (Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö, Appetitverlust).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteile in der Skala soziale Funktion.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den SUEs, schweren UEs CTCAE-Grad ≥ 3 und den Therapieabbrüchen aufgrund von UEs sowie im Detail bei spezifischen UEs

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Studiendesign: randomisiert, parallel, doppelblind, zweiarmlig

Datenschnitt: 3. Datenschnitt vom 23. April 2020

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

Mortalität

Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben/-Mortalität	79	37,2 [25,6; 43,8] 44 (55,7)	82	31,2 [25,9; 43,2] 44 (53,7)	0,93 [0,61; 1,43]; 0,752

Morbidität

Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	

Progressionsfreies Überleben^b

	79	10,9 [5,59; 14,55] 61 (77,2)	82	3,7 [3,58; 7,36] 72 (87,8)	0,63 [0,45; 0,89]; 0,010 AD: +7,2 Monate
--	----	---------------------------------	----	-------------------------------	--

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

Fatigue	79	7,4 [5,6; 16,6] 35 (44,3)	82	n. e. [11,1; n. e.] 21 (25,6)	1,71 [0,98; 2,96]; 0,054 AD: n. b.
Übelkeit und Erbrechen	79	7,4 [4,7; 11,2] 40 (50,6)	82	12,9 [9,2; n. e.] 23 (28,0)	1,89 [1,12; 3,18]; 0,016 AD: -5,5 Monate
Schmerzen	79	9,2 [5,5; 12,9] 37 (46,8)	82	6,5 [3,7; 14,7] 35 (42,7)	0,79 [0,49; 1,28]; 0,330



Endpunkt	Apelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Dyspnoe	79	22,6 [12,9; n. e.] 19 (24,1)	82	9,2 [3,8; 13,0] 33 (40,2)	0,39 [0,22; 0,70]; 0,001 AD: +13,4 Monate
Schlaflosigkeit	79	6,5 [3,7; 11,1] 38 (48,1)	82	n. e. [5,6; n. e.] 25 (30,5)	1,39 [0,83; 2,33]; 0,203
Appetitverlust	79	4,0 [1,9; 19,4] 39 (49,4)	82	13,9 [7,4; 22,1] 28 (34,1)	1,67 [1,02; 2,73]; 0,045 AD: -9,9 Monate
Obstipation	79	28,6 [11,0; n. e.] 21 (26,6)	82	9,3 [7,4; 19,9] 29 (35,4)	0,61 [0,34; 1,08]; 0,092
Diarrhö	79	5,6 [3,7; 9,2] 40 (50,6)	82	n. e. [14,8; n. e.] 16 (19,5)	2,86 [1,59; 5,12]; < 0,001 AD: n. b.
Schmerz (BPI-SF)					
Stärkster Schmerz	79	12,9 [7,4; 28,6] 29 (36,7)	82	9,2 [3,9; 14,8] 32 (39,0)	0,63 [0,37; 1,07]; 0,089
Schmerzintensität	Keine verwertbaren Daten				
Beeinträchtigung durch Schmerz	Keine verwertbaren Daten				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	79	14,3 [5,7; n. e.] 28 (35,4)	82	22,1 [9,4; n. e.] 22 (26,8)	1,06 [0,60; 1,89]; 0,839
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt	Apelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, Funktionsskalen)					
globaler Gesundheitsstatus	79	5,6 [3,7; 11,1] 40 (50,6)	82	9,2 [4,2; n. e.] 27 (32,9)	1,43 [0,87; 2,34]; 0,145
körperliche Funktion	79	n. e. [28,6; n. e.] 19 (24,1)	82	n. e. [11,1; n. e.] 17 (20,7)	1,01 [0,51; 1,98]; 0,990
Rollenfunktion	79	5,6 [2,0; 9,3] 37 (46,8)	82	5,6 [3,7; 11,4] 38 (46,3)	1,07 [0,68; 1,69]; 0,827
emotionale Funktion	79	12,8 [5,5; n. e.] 29 (36,7)	82	11,1 [7,5; 17,1] 27 (32,9)	1,01 [0,60; 1,71]; 0,965
kognitive Funktion	79	7,4 [5,6; 14,8] 33 (41,8)	82	11,1 [3,7; n. e.] 30 (36,6)	1,21 [0,73; 2,00]; 0,450
soziale Funktion	79	4,7 [3,7; 12,9] 38 (48,1)	82	14,8 [7,4; 22,1] 26 (31,7)	1,77 [1,07; 2,92]; 0,027 AD: -10,1 Monate



Nebenwirkungen

Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	79	0,2 [0,1; 0,3] 78 (98,7)	81	0,4 [0,3; 0,5] 72 (88,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	79	25,5 [8,2; 40,0] 34 (43,0)	81	21,6 [20,1; n. b.] 15 (18,5)	2,22 [1,19; 4,11]; 0,010 AD: +3,9 Monate
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	79	0,7 [0,5; 1,4] 67 (84,8)	81	n. e. [11,7; n. b.] 25 (30,9)	5,23 [3,24; 8,43]; < 0,001 AD: n. b.
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^c					
	79	40,7 [21,2; n. b.] 21 (26,6)	81	n. e. [25,0; n. b.] 4 (4,9)	5,37 [1,83; 15,74]; < 0,001 AD: n. b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Hyperglykämie (SMQ, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (35,4)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; < 0,001 AD: n. b.
Hautausschlag (CMQ, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 19 (24,1)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; < 0,001 AD: n. b.
Alopezie (PT, UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 16 (20,3)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,2)	17,39 [2,30; 131,33]; < 0,001 AD: n. b.
Pruritus (PT, UEs)	79	n. e. [18,9; n. e.] 18 (22,8)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (3,7)	6,09 [1,78; 20,85]; 0,001 AD: n. b.
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UEs)	79	0,3 [0,2; 0,4] 69 (87,3)	81	5,4 [2,3; 17,8] 44 (54,3)	3,30 [2,20; 4,97]; < 0,001 AD: -5,1 Monate
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	79	n. e. [31,0; n. e.] 14 (17,7)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,5)	7,61 [1,73; 33,55]; 0,002 AD: n. b.
Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 23 (29,1)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; < 0,001 AD: n. b.
Stomatitis (PT, SUEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,1)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,048 AD: n. b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, SUEs)	79	n. e. [39,5; n. e.] 6 (7,6)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,033 AD: n. b.
Diarrhö (PT, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (6,3)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,029 AD: n. b.



Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (6,3)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,014 AD: n. b.
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (32,9)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (13,6)	2,50 [1,23; 5,08]; 0,009 AD: n. b.
Hypokaliämie (PT, schwere UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (6,3)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,032 AD: n. b.

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

b Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

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

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

ca. 1 835 bis 16 675 Patientinnen

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krank-



heftsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte

ca. 10 bis 250 Patienten

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

ca. 475 bis 4 395 Patientinnen

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

ca. 2 bis 65 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alpelisib	78 481,52 €
Fulvestrant	8 419,41 €
Gesamt:	86 900,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer</i>	
Ribociclib	29 711,33 €
nicht-steroidale Aromatasehemmer	169,27 € – 189,22 €
Gesamt:	29 880,60 € – 29 900,55 €
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Ribociclib	29 711,33 €
Fulvestrant	8 419,41 €
Gesamt:	38 130,74 €
Anastrozol	189,22 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Letrozol	169,27 €
Fulvestrant	7 818,03 €
Tamoxifen	71,32 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alpelisib	78 481,52 €
Fulvestrant	8 419,41 €
Gesamt:	86 900,93 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes – Tamoxifen ^a	71,32 €
--	---------

a Es werden nur für den Wirkstoff Tamoxifen Kosten dargestellt. Neben Tamoxifen stellen auch Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen und Fulvestrant geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alpelisib	78 481,52 €
Fulvestrant	8 419,41 €
Gesamt:	86 900,93 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

Abemaciclib	29 792,95 €
Fulvestrant	7 818,03 €
Gesamt:	37 610,98 €

Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

Ribociclib	29 711,33 €
Fulvestrant	8 419,41 €
Gesamt:	38 130,74 €
Tamoxifen	71,32 €
Anastrozol	189,22 €
Fulvestrant	7 818,03 €
Letrozol	169,27 €
Exemestan	424,50 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<i>Everolimus In Kombination mit Exemestan</i>	
Everolimus	16 600,44 €
Exemestan	424,50 €
Gesamt:	17 024,94 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alpellsib	78 481,52 €
Fulvestrant	8 419,41 €
Gesamt:	86 900,93 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes	
– Tamoxifen ^a	71,32 €

a Es werden nur für den Wirkstoff Tamoxifen Kosten dargestellt. Neben Tamoxifen stellen auch Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analagon und Fulvestrant geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Alpelisib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 2. Februar 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, vorbehandelte Patienten, I



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, vorbehandelte Patienten, Kombination mit Fulvestrant)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Alpelisib
- **Handelsname:** Piqray
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-574)

Modul 1

(PDF 370,81 kB)

Modul 2

(PDF 250,13 kB)

Modul 3

(PDF 1,77 MB)

Modul 4

(PDF 9,26 MB)

Modul 4 – Anhang G

(PDF 33,93 MB)

Modul 4 – Anhang H

(PDF 74,62 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 7.95 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Alpelisib (Piqray®)

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).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant:

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Anastrozol

oder

- Letrozol

oder

- Fulvestrant

oder

- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

a2) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant:

Eine weitere endokrine Therapie mit:

Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, vorbehandelte Patienten, I
oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

- Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Stand der Information: Oktober 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 741,83 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2020
 - Mündliche Anhörung: 12.01.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Alpelisib - 2020-09-01-D-574*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.01.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.01.2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Alpelisib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	22.12.2020
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.	17.12.2020
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	18.12.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.12.2020
Eisai GmbH	15.12.2020
Lilly Deutschland GmbH	16.12.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.12.2020
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.12.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Guderian, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kreuzeder, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Meyer, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Stemmer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.						
Schmidt, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)						
Hartkopf, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Lüftner, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Eisai GmbH						
Roxlau, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Schneider, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Stoffregen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Wagner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Miller, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Oerter, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Alpelisib/Piqray®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Mit Alpelisib steht erstmals ein Medikament mit einem neuen, zielgerichteten Wirkmechanismus zur Verfügung, bei dem die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) gehemmt wird. In Kombination mit Fulvestrant verlängert Alpelisib bei postmenopausalen Frauen und Männern mit PIK3CA-mutiertem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs das Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Dementsprechend wird das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten durch eine weitere wichtige Säule erweitert.</p> <p>Gemäß der finalen Niederschrift vom 13.05.2019 zum Beratungsgespräch vom 28.03.2019 hat der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zunächst keine Teilpopulationen gebildet [1]. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei Nutzenbewertungen zu Palbociclib + Fulvestrant, wobei jeweils die Gesamtpopulation der postmenopausalen Frauen aus der PALOMA 3-Studie zugrunde gelegt wurde [2, 3]. Entsprechend der vom G-BA im Jahre 2019 gut nachvollziehbar bestimmten zVT hat Novartis das Dossier ebenfalls auf Basis der Gesamtpopulation mit Fulvestrant als zVT ausgearbeitet. Nach Einreichung des Dossiers teilte der G-BA im Schreiben vom 28.10.2020 Änderungen bzgl. der zVT mit [4]. Einerseits wurde nunmehr zwischen Frauen und Männern differenziert. Andererseits wurden Teilpopulationen in Abhängigkeit von der vorherigen endokrinen Therapie gebildet:</p> <p>A1) Postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven/HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Mammakarzinom mit eine PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte. In den Analysen zur SOLAR-1-Studie ist diese Teilpopulation abgebildet durch die Subgruppe „Erste Therapielinie“.</p> <p>B1) Postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven/HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte. In den Analysen zur SOLAR-1-Studie ist diese Teilpopulation abgebildet durch die Subgruppe „Zweite Therapielinie“.</p> <p>A2) Männer mit einem HR-positiven/HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte.</p> <p>B2) Männer mit einem HR-positiven/HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte.</p> <p>Sowohl für Patientinnen, deren vorangegangene endokrine Therapie in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, als auch für solche Patientinnen, die eine vorausgegangene endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, ist mit Fulvestrant eine übereinstimmende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Darüber hinaus liegt kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal der „vorherigen</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>endokrinen Therapie“ vor. Mögliche Unterschiede bei Vortherapie, Krankheitslast und Prognose bewirken somit keine unterschiedlichen Therapieeffekte und erfordern keine entsprechend differenzierten Aussagen zum Zusatznutzen. Auch das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet unterscheidet nicht zwischen Teilpopulationen. Es besteht daher weder ein medizinisch-wissenschaftlicher Sachgrund für eine nach Teilpopulationen differenzierten Betrachtung der Ergebnisse der Studie SOLAR-1 noch lässt sich ein solcher Sachgrund aus der arzneimittelrechtlichen Zulassung ableiten.</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme werden dennoch alle Auswertungen zu den vom IQWiG bewerteten Teilpopulationen A1 (nachfolgend „erste Therapielinie im fortgeschrittenen Stadium“) und B1 (nachfolgend „zweite Therapielinie im fortgeschrittenen Stadium“), welche sich auf postmenopausale Frauen beziehen, vorgelegt [5, 6]. In die Studie SOLAR-1 konnte nur 1 Mann eingeschlossen werden. Daher ist eine nach den Teilpopulationen A2 und B2 differenzierte Auswertung der Daten nicht möglich. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) stellt in seinem Bewertungsbericht fest, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung bei Männern nicht möglich ist, einen fundierten Wirksamkeitsnachweis zu erbringen. Die biologische Rationale und die bisherigen Behandlungserfahrungen bei männlichem Brustkrebs werden von der europäischen Zulassungsbehörde jedoch als ausreichende Evidenz für eine Extrapolation der Wirksamkeit von Alpelisib auf die Untergruppe bewertet [7]. Es ist daher möglich und sachgerecht, auch die Ergebnisse der Nutzenbewertung für die Patientinnen auf die Untergruppe der männlichen Patienten zu übertragen.</p> <p>Novartis weist an dieser Stelle darauf hin, dass bei den im Nutzendossier eingereichten Time-to-Event-Analysen zur Krankheitsymptomatik und Lebensqualität für die Gesamtpopulation und für die</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subgruppen versehentlich die Responsekriterien aus dem Studienbericht (prozentuale Veränderungen) und nicht die im Dossier beschriebenen Operationalisierungen (absolute Veränderungen) zugrunde gelegt wurden. Novartis legt im Rahmen dieser Stellungnahme die zu korrigierenden Analysen für alle Datenschnitte vor [5, 6, 8]. Auf die Bewertung des IQWiG hat dies jedoch keine Auswirkungen, da diese auf vier Teilpopulationen basiert [9].</p> <p>Die Bewertung durch das IQWiG führte für die Teilpopulationen A1 und B1 jeweils zu einem Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen und für die Teilpopulationen A2 und B2 zum Ergebnis, dass der Zusatznutzen nicht belegt sei. Die im Nutzendossier identifizierten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Baseline-ECOG-PS 0 vs. 1“ sieht das IQWiG als für die Nutzenbewertung nicht relevant an. Das Ergebnis der IQWiG-Bewertung steht im Widerspruch zum Bericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), die für Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt hat.</p> <p>Novartis ist weiterhin vom Zusatznutzen von Alpelisib überzeugt, der sich, wie im Folgenden dargestellt, bei einer medizinisch differenzierten Betrachtung entsprechend der Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nicht nur für die Gesamtpopulation (Tabelle 1) sondern auch bei Betrachtung der Teilpopulationen A1 (Tabelle 2) und B1 (Tabelle 3) ergibt.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtpopulation</i></p> <p>Für das Gesamtüberleben der Patientinnen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zwischen den Behandlungsgruppen (39,3 vs. 31,4 Monate; HR: 0,86 [0,64; 1,15]; p = 0,30). Für die Subgruppe der Patientinnen mit Lunge und/oder Lebermetastasen ergibt sich eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens um 14,4 Monate, wobei die statistische Signifikanz nur äußerst knapp verfehlt wurde (37,2 vs. 22,8 Monate; HR: 0,68 [0,46; 1,00], p = 0,051).</p> <p><i>Teilpopulationen A1 und B1</i></p> <p>In den beiden Teilpopulationen A1 und B1 zeigt sich ein einheitlicher Trend zur Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber dem Placebo + Fulvestrant-Arm um numerisch 7,4 Monate in der Teilpopulation A1 (41,9 vs. 34,5 Monate; HR: 0,78 [0,51; 1,19]; p = 0,25) und 6,0 Monate in der Teilpopulation B1 (37,2 vs. 31,2 Monate; HR: 0,93 [0,61; 1,43]; p = 0,75) [5, 6]. Dies steht im Einklang mit der Reduktion des Sterberisikos um 14 % (HR: 0,86 [0,64; 1,15], p = 0,30) in der Gesamtpopulation [10].</p> <p>In der Teilpopulation A1 ergibt sich für das Merkmal „Lunge und/oder Leber-Metastasen ja vs. nein“ eine Effektmodifikation beim Gesamtüberleben. Bei Patientinnen mit Lunge und/oder Leber-Metastasen zeigt sich eine statistisch signifikante, annähernde Verdopplung des medianen Gesamtüberlebens von 22,2 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm auf 40,6 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm (HR: 0,52 [0,30; 0,91]; p = 0,02) [5, 6]. Der Zusatznutzen von Alpelisib in der Subgruppe der Patientinnen mit Lunge und/oder Lebermetastasen der Teilpopulation A1 wird durch konsistente Ergebnisse zur Mortalität zur Gesamtpopulation gestützt, bei der Patientinnen mit Lunge und/oder Lebermetastasen eine deutliche numerische Verlängerung des Gesamtüberlebens hatten, wobei die Signifikanz bei einem oberen Konfidenzintervall von 1,00 nur</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>knapp verfehlt wurde (22,8 vs. 37,2 Monate; HR: 0,68 [0,46; 1,00], $p = 0,051$) [11]. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV sowie in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA [12] ist für die Subgruppe der Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen der Teilpopulation A1 deshalb ein Zusatznutzen von Alpelisib mit erheblichem Ausmaß festzustellen.</p> <p><u>Morbidität und Lebensqualität</u></p> <p><i>Gesamtpopulation</i></p> <p>Angemessen zu berücksichtigen sind die positiven Effekte von Alpelisib bei der Morbidität und Lebensqualität, die die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für die Gesamtpopulation und eines erheblichen Zusatznutzens für die Subgruppe mit Baseline-ECOG-PS 1 rechtfertigen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die erhebliche signifikante Verlängerung des PFS (HR: 0,64 [0,50; 0,81]; $p = 0,0002$), die – trotz der häufigeren Abbrüche wegen UEs – insgesamt eine deutlich längere Behandlung der Patientinnen in der entsprechenden Therapielinie ermöglicht [11].• Die signifikanten Verbesserungen bzgl. der Krankheitssymptome Dyspnoe ($p = 0,002$) und Obstipation ($p = 0,034$).• Die Effektmodifikationen bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1, wobei signifikant verlängerte Zeiten bis zur dauerhaften Verschlechterung der Krankheitssymptome Schmerzen ($p < 0,001$) und Obstipation ($p = 0,009$), beim stärksten Schmerz ($p < 0,001$), Schmerz-Schweregrad-Index ($p = 0,022$) sowie Schmerz-Interferenz-Index ($p = 0,006$) gezeigt wurden. Außerdem war die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den Skalen zur körperlichen	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Funktion ($p = 0,008$) und der Rollenfunktion ($p = 0,017$) signifikant verbessert [5, 6]. Hier ergibt sich in der Gesamtbetrachtung ein erheblicher Zusatznutzen.</p> <p><i>Teilpopulationen A1 und B1</i></p> <p>Bei den Analysen zu den Teilpopulationen A1 und B1 sind die Effektrichtungen jeweils identisch zur Gesamtpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none">• Signifikante Verlängerung des PFS in den Teilpopulationen A1 (HR: 0,68 [0,48; 0,95]; $p = 0,02$) und B1 (HR: 0,63 [0,45; 0,89]; $p = 0,010$), die jeweils die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für diesen Endpunkt rechtfertigt.• Signifikanter Vorteil beim Krankheitssymptom Dyspnoe in der Teilpopulation B1 nicht nur bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ($p = 0,001$), sondern auch bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ($p = 0,001$). <p>Das Merkmal „Baseline-ECOG-PS 0 vs. 1“ ist auch in den Teilpopulationen A1 und B1 ein Effektmodifikator, wobei sich im Vergleich zur Gesamtpopulation konsistente Effekte und Effektmodifikationen für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 bei den folgenden Endpunkten zeigen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Krankheitssymptomatik: Schmerzen (Teilpopulation A1: $p = 0,003$; Teilpopulation B1: $p = 0,047$) und Obstipation (Teilpopulation A1: $p = 0,012$) sowie Schmerz-Interferenz-Index (Teilpopulation A1: $p = 0,028$).• Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Körperliche Funktion (Teilpopulation B1: $p = 0,033$) und Rollenfunktion (Teilpopulation B1: $p = 0,049$).	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Teilpopulation A1 zeigten sich drei weitere positive Interaktionstests für das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: ja vs. nein“ bei den Lebensqualitätsskalen „körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“ und „emotionale Funktion“, wobei sich jeweils für Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen statistisch signifikante Vorteile von Alpelisib + Fulvestrant ergaben</p> <p><u>Verträglichkeit</u></p> <p><i>Alle Populationen</i></p> <p>Bei der Verträglichkeit geht Novartis zwar ebenfalls von einem höheren Schaden durch Alpelisib aus, sieht jedoch eine hierdurch bedingte Herabstufung des Zusatznutzens als nicht gerechtfertigt an. Hier ist eine medizinisch differenzierte Betrachtung unter Berücksichtigung der folgenden Punkte notwendig:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bestimmend für die Ableitung eines höheren Schadens durch das IQWiG und dessen Einstufung als „gering“ (SUEs) bis „erheblich“ (schwere UEs) sind zu einem großen Teil Laborparameter (insbesondere Hyperglykämien und Hypokaliämien), welche für die Patientinnen nicht unmittelbar spürbar sind.• Die beobachteten Hyperglykämien und Hypokaliämien sind leicht zu erkennen und mit einer antidiabetischen Behandlung bzw. Kaliumsubstitution zu beheben.• Der Anteil der Patientinnen mit Exanthemen/Hautausschlägen wird durch eine Antihistaminika-Prophylaxe mehr als halbiert.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Eine kumulative Toxizität wird nicht beobachtet. Im Gegenteil, die Häufigkeit der Nebenwirkungen nimmt im Therapieverlauf deutlich ab wie z. B. schwere Hyperglykämien (Tabelle 7), Diarrhoen (Tabelle 8) und Hautausschläge (Tabelle 9).• Die Nebenwirkungen führten nicht zu einer dauerhaften Einschränkung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität.• Insgesamt sind die Nebenwirkungen zwar als bedeutsam, aber in der Regel transient, gut behandelbar und/oder nicht patientenrelevant einzustufen. <p>Eine Herabstufung des Zusatznutzens von Alpelisib ist somit nicht gerechtfertigt.</p> <p><i>Fazit: Mit Alpelisib steht erstmals ein Medikament mit einem neuen, zielgerichteten Wirkmechanismus zur Verfügung, bei dem die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) gehemmt wird. In Kombination mit Fulvestrant erweitert Alpelisib das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten bei postmenopausalen Frauen und Männern mit PIK3CA-mutiertem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich der beträchtliche (Gesamtpopulation) bzw. erhebliche (Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1) Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber der zVT durch Vorteile beim progressionsfreien Überleben und zusätzlich bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 durch Vorteile bei bestimmten Krankheitssymptomen und bei der Lebensqualität. Eine nach Teilpopulationen A1 und B1 getrennte Bewertung ist nicht notwendig. Um einer diesbezüglichen Entscheidung durch den G-BA nicht vorzugreifen, werden im Rahmen dieser Stellungnahme</i></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>ergänzend alle Auswertungen zu den Teilpopulationen A1 und B1 vorgelegt. Dabei ergibt sich für beide Teilpopulationen auf Basis von Vorteilen beim PFS bzw. für die Teilpopulation B1 zusätzlich aufgrund von Vorteilen bei der Krankheitssymptomatik ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT. Zusätzlich zeigen sich in der Teilpopulation A1 in der Subgruppe der Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben sowie Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion), aufgrund derer insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen abzuleiten ist. Die im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant höheren Ereignisraten bei der Verträglichkeit schränken die Lebensqualität nicht dauerhaft ein und werden als bedeutend, aber als transient und gut behandelbar eingestuft. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung ist eine Herabstufung des beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzens jeweils nicht gerechtfertigt. Insgesamt ergibt sich somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV.</i></p>	
<p><u>Einführung</u></p> <p>Alpelisib (Piqray®) ist in Kombination mit Fulvestrant zugelassen für die 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)</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[13]. Zu diesem Anwendungsgebiet hat Novartis ein Dossier für die Nutzenbewertung vorgelegt. Der daraufhin vom IQWiG erstellte Bewertungsbericht [9] ist Gegenstand dieser Stellungnahme.</p> <p>Die Bewertung basiert auf der randomisierten kontrollierten Studie SOLAR-1, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zVT Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit Progression unter oder nach einer endokrinen Aromatasehemmer-Therapie untersucht wurden [14]. Für die Nutzenbewertung sind entsprechend dem Anwendungsgebiet nur die Ergebnisse zu postmenopausalen Frauen und Männern mit Nachweis einer PIK3CA-Mutation heranzuziehen (Gesamtpopulation).</p> <p>Im Bewertungsbericht des IQWiG wird die o. g. Gesamtpopulation in vier Teilpopulationen aufgeteilt, welche der G-BA mit Schreiben vom 28.10.2020 neu bestimmt hat [Schreiben des G-BA 2020]:</p> <ul style="list-style-type: none">• A1: Postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte.• A2: Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte.• B1: Postmenopausale Frauen. nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• B2: Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte. <p>Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten werden im Dossier ausgehend von der Gesamtpopulation auf Basis des zweiten Datenschnitts vom 30. September 2019 und des hinsichtlich Gesamtüberleben aussagekräftigeren finalen dritten Datenschnitts vom 23. April 2020 dargestellt. Bei einer Reduktion des Sterberisikos um 14 % wurde eine nicht statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber der zVT erreicht (HR: 0,86 [0,64; 1,15]; p = 0,30), wobei das mediane Gesamtüberleben im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber dem Vergleichsarm um 7,9 Monate verlängert war (39,3 vs. 31,4 Monate). Das mediane PFS war signifikant um 5,3 Monate verlängert von 5,7 Monaten im Vergleichsarm auf 11,0 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm (HR: 0,64 [0,50; 0,81]; p = 0,0002). Patientenberichtete Zielgrößen und unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden aufgrund der deutlich längeren Beobachtungsdauer im Alpelisib + Fulvestrant-Arm über Time-to-Event-Analysen ausgewertet. Bei den diesbezüglich im Nutzendossier eingereichten Time-to-Event-Analysen zur Krankheits symptomatik und Lebensqualität für die Gesamtpopulation und für die Subgruppen wurden versehentlich die Responsekriterien aus dem Studienbericht (prozentuale Veränderungen) und nicht die im Dossier beschriebenen Operationalisierungen (absolute Veränderungen) zugrunde gelegt. Auf die Bewertung des IQWiG hat dies jedoch keine Auswirkungen, da diese auf vier Teilpopulationen basiert und Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten nicht</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigt wurden. Novartis legt im Rahmen dieser Stellungnahme die zu korrigierenden Analysen für alle Datenschnitte vor [8]. In Anbetracht der IQWiG-Bewertung wurden neue Auswertungen zur ersten sowie zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (EORTC-QLQ-C30, EQ-5D VAS) bzw. 2 Punkte (BPI-SF) erstellt. In dieser Stellungnahme und in der Anlage 1 [5, 6] werden sämtliche Ergebnisse zur SOLAR-1-Studie ausschließlich zum finalen 3. Datenschnitt vom 23. April 2020 angegeben. In der Anlage 2 zur Gesamtpopulation werden zusätzlich die korrigierten Ergebnisse zum ersten und zum zweiten Datenschnitt bzgl. der patientenberichteten Endpunkte zur Verfügung gestellt [8].</p> <p>Die neuen Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung von Krankheitssymptomen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben in der Gesamtpopulation signifikante Vorteile für Alpelisib + Fulvestrant bei den Krankheitssymptomen Dyspnoe (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung \geq 15 Punkte: HR: 0,44 [0,26; 0,75]; $p = 0,002$, beträchtlicher Zusatznutzen) und Obstipation (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung \geq 15 Punkte: HR: 0,51 [0,28; 0,96]; $p = 0,034$, beträchtlicher Zusatznutzen).</p> <p>Bei der Krankheitssymptomatik und Lebensqualität liegen unverändert bewertungsrelevante Effektmodifikationen durch das Merkmal Baseline-ECOG-Performance Status (PS) vor (Tabelle 1). In der Subgruppe der Patientinnen mit einem Baseline-ECOG-PS 1, der auf eine stärker ausgeprägte Tumorsymptomatik hinweist, sind die folgenden Zeiten bis zur dauerhaften</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verschlechterung jeweils zugunsten von Alpelisib + Fulvestrant signifikant verbessert: Krankheitssymptome Schmerzen (HR: 0,22 [0,10; 0,48]; $p < 0,001$), Obstipation (HR: 0,20 [0,06; 0,75]; $p = 0,009$), Stärkster Schmerz (HR: 0,17 [0,06; 0,49]; $p < 0,001$), Schmerz-Schweregrad-Index (HR: 0,31 [0,11; 0,89]; $p = 0,022$), Schmerz-Interferenz-Index (HR: 0,23 [0,07; 0,71]; $p = 0,006$) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den Skalen zur körperlichen Funktion (HR: 0,27 [0,09; 0,75]; $p = 0,008$) und der Rollenfunktion (HR: 0,45 [0,23; 0,88]; $p = 0,017$) [5, 6] (Tabelle 4). In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 ein erheblicher Zusatznutzen.</p> <p>Bei den Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 (Gesamtpopulation: HR 3,97 [2,92; 5,41], $p < 0,001$; Teilpopulation A1: HR 3,48 [2,30; 5,29], $p < 0,001$; Teilpopulation B1: HR 5,23 [3,24; 8,43], $p < 0,001$), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Gesamtpopulation: HR 2,01 [1,33; 3,04], $p < 0,001$; Teilpopulation A1: HR 1,85 [1,04; 3,30], $p = 0,035$; Teilpopulation B1: HR 2,22 [1,19; 4,11], $p = 0,010$) sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtpopulation: HR 4,94 [2,49; 9,80], $p < 0,001$; Teilpopulation A1: HR 4,62 [1,89; 11,26], $p < 0,001$; Teilpopulation B1: HR: 5,37 [1,83; 15,74], $p < 0,001$) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Alpelisib. Diese Unterschiede waren zum einen maßgeblich durch transiente und reversible Hyperglykämien bedingt, die mit Standardmaßnahmen in der Regel oral therapierbar sind und als Laborbefunde bei den Patientinnen bei rechtzeitiger Therapie keine Beschwerden verursachen. Zum anderen traten</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>häufig Hautreaktionen (Exanthem/Hautausschlag) und gastrointestinale Ereignisse auf. Auch diese sind in der Regel transient und gut behandelbar. Die unerwünschten Ereignisse im Alpelisib + Fulvestrant-Arm führten im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Fulvestrant nicht zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes.</p> <p>Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV hat Novartis im Dossier für die Gesamtpopulation einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 einen erheblichen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant abgeleitet.</p> <ul style="list-style-type: none">Nach Aufteilung der Gesamtpopulation in die vier Teilpopulationen kommt das IQWiG bzgl. der Teilpopulationen A1 und B1 (postmenopausale Frauen) zu dem jeweils identischen Schluss eines Anhaltspunktes für einen geringeren Nutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und bzgl. der Teilpopulationen A2 und B2 (Männer) zu dem jeweils identischen Schluss, dass der Zusatznutzen diesbezüglich nicht belegt sei. Das IQWiG sieht in den Teilpopulationen A1 und B1 jeweils negative Effekte bei der Verträglichkeit, aufgrund derer es eine Herabstufung des Zusatznutzens für gerechtfertigt hält [9]. Im Detail soll hiermit zu den folgenden Punkten Stellung genommen werden:<ul style="list-style-type: none">Sachgerechte Methodik bei der Analyse der patientenberichteten Endpunkte (Abschnitt 1)	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung der Effektmodifikation durch das Merkmal Baseline-ECOG-PS (Abschnitt 2) • Berücksichtigung der Vorteile von Alpelisib + Fulvestrant bei Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (Abschnitt Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.) • Keine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund von Nebenwirkungen (Abschnitt 4) • Weitere spezifische Aspekte <p>1) Sachgerechte Methodik bei der Analyse der patientenberichteten Endpunkte</p> <p>Patientenberichtete Zielgrößen (PRO) wurden mittels des EORTC QLQ-C30, BPI-SF sowie EQ-5D umfassend erhoben. Das IQWiG merkt an, dass die mediane Beobachtungsdauer in der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation für diese Endpunkte im Alpelisib + Fulvestrant-Arm ca. doppelt so lang war wie die im Vergleichsarm und angesichts der Erhebungsfrequenz im Abstand von 2 Monaten bei der Hälfte der Patientinnen im Vergleichsarm nur 1 bis 2 Folgeerhebungen nach Studienbeginn je Endpunkt vorlägen im Vergleich zu mehrheitlich mindestens 3 bis 4 Folgeerhebungen je Endpunkt im Interventionsarm [9]. Das IQWiG äußert die Annahme, dass es sich hauptsächlich um einen Vergleich einer einmaligen Verschlechterung im Vergleichsarm mit einer anhaltenden Verschlechterung im Alpelisib + Fulvestrant-Arm handele, sodass die vorliegenden Auswertungen zur Zeit bis Verschlechterung vom IQWiG nicht herangezogen wurden. Anstelle der vorgelegten Auswertungen sei in der vorliegenden Situation eine Auswertung über die erstmalige Verschlechterung sinnvoll. Außerdem merkt das IQWiG an, dass ein Responsekriterium</p>	<p>Für die Bewertung der Krankheits-symptomatik und der Gesundheits-bezogenen Lebensqualität wurden die vorgelegten Auswertungen mit dem Responsekriterium von 15 % der Skalen-breite herangezogen.</p> <p><u>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</u></p> <p>Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, nach. Die Verschlechterung wurde definiert über ein</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mindestens 15 % - bei post hoc-Analysen genau 15 % - der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen sollte.</p> <p>Hinsichtlich der zwischen den beiden Studienarmen unterschiedlichen PRO-Erhebungsdauer ist festzustellen, dass die geringere Anzahl der Folgeerhebungen im Placebo + Fulvestrant-Arm alleinig durch frühzeitigere Therapieabbrüche bei einem kürzeren progressionsfreien Überleben zu erklären ist. In der SOLAR-1-Studie wurden die PRO nur bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression erhoben, so dass progressionsbedingte Verschlechterungen der PRO, die nach erst nach der letzten Erhebung auftraten, nicht erfasst wurden. Eine Krankheitsprogression ist in der Regel mit einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und Lebensqualität verbunden [15-17]. In Verbindung mit der längeren Zeit bis zur Progression ergibt sich aus der kürzeren PRO-Erhebungsdauer im Placebo + Fulvestrant-Arm eine systematische Verzerrung zuungunsten von Alpelisib + Fulvestrant. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die Mehrzahl der Patientinnen mit dokumentierter Folgetherapie im Placebo + Fulvestrant-Arm eine Chemotherapie benötigten (75/145; 56,0 %) [10]. Mit der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie konnte die erste nachfolgende Chemotherapie im Median um 31 Wochen signifikant hinausgezögert werden (HR: 0,72 [0,56; 0,92]; p = 0,008) [11].</p> <p>Eine andere Situation zeigt sich bei Patientinnen, die wegen eines unerwünschten Ereignisses eine Verschlechterung bei einem PRO-Endpunkt erfahren. Derartige Verschlechterungen sind aufgrund der eingeleiteten Maßnahmen in der Regel nur vorübergehend. Bei der vom IQWiG bevorzugten Auswertung über die erstmalige Verschlechterung würden Momentaufnahmen überproportional an Bedeutung gewinnen. In Anbetracht des medianen Zeitraums von 11 Monaten bis zum Progress unter der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie ist dies nicht sachgerecht. Vielmehr ist es aus klinischer</p>	<p>Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite. Diese werden hier für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p><u>Schmerz (BPI-SF)</u></p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Analysen zu den Items „stärkster Schmerz“, „Schmerz-Schweregrad-Index“ (Pain Severity Index) und „Schmerz-Interferenz-Index“ (Pain Interference Index) über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Krankheitssymptomatik herangezogen.</p> <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung, werden herangezogen. Die Verschlechterung wurde definiert über ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicht wichtig, die durch eingeleitete Maßnahmen erzielten Verbesserungen zu berücksichtigen, wie dies bei einer Operationalisierung mit dauerhafter Verschlechterung der Fall ist. Im Übrigen gehen Nebenwirkungen bereits durch die Operationalisierungen zur Verträglichkeit als erstmalige Verschlechterung in die Nutzenbewertung ein, ohne dass deren Ende bzw. die nebenwirkungsfreie Zeit berücksichtigt wird.</p> <p><u>Fazit:</u> In der Gesamtschau ist in der vorliegenden Situation die Nutzenbewertung auf Basis der Zeiten bis zur dauerhaften Verschlechterung sachgerecht. Im Rahmen dieser Stellungnahme legt Novartis dennoch zur Gesamtpopulation und zu den Teilpopulationen A1 und B1 zusätzliche Auswertungen mit dem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenbreite zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und BPI-SF) und zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) nicht nur für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sondern auch ergänzend als Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor [5, 6].</p> <p>2) Berücksichtigung der Effektmodifikation durch das Merkmal „Baseline-ECOG-PS“</p> <p>Das IQWiG stuft das Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS 0 vs. 1“ als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ein. Ein Vergleich zwischen den Stufen ECOG-PS 0 und ECOG-PS 1 sei nicht geeignet, um verschiedene Schweregrade der Erkrankung voneinander abzugrenzen [9]. Außerdem sei das Vorgehen von Novartis nicht sachgerecht, da nicht berücksichtigt worden</p>	<p><u>Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</u></p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichte Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung. Die Verschlechterung wurde operationalisiert über ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspanweite. Diese werden hier für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation (Patienten-</p>

sei, ob sich endpunktbezogen Interaktionen zeigen und da die Ergebnisse zur Subgruppe mit Baseline-ECOG-PS 0 bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht diskutiert worden seien.

Novartis hat nunmehr die Übersichtstabelle zum Zusatznutzen überarbeitet und die bisher im Modul 4G dargestellten p-Werte zu den signifikanten Interaktionstests ergänzt (Tabelle 1). Bei fehlender Signifikanz im Interaktionstests wurden für die Bewertung der Subgruppe Baseline-ECOG-1 die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen unabhängig davon, ob sich in der Subgruppenanalyse ein signifikanter p-Wert zeigte. Dies hat jedoch keine Auswirkungen auf das Ausmaß des Zusatznutzens, der weiterhin als erheblich einzustufen ist.

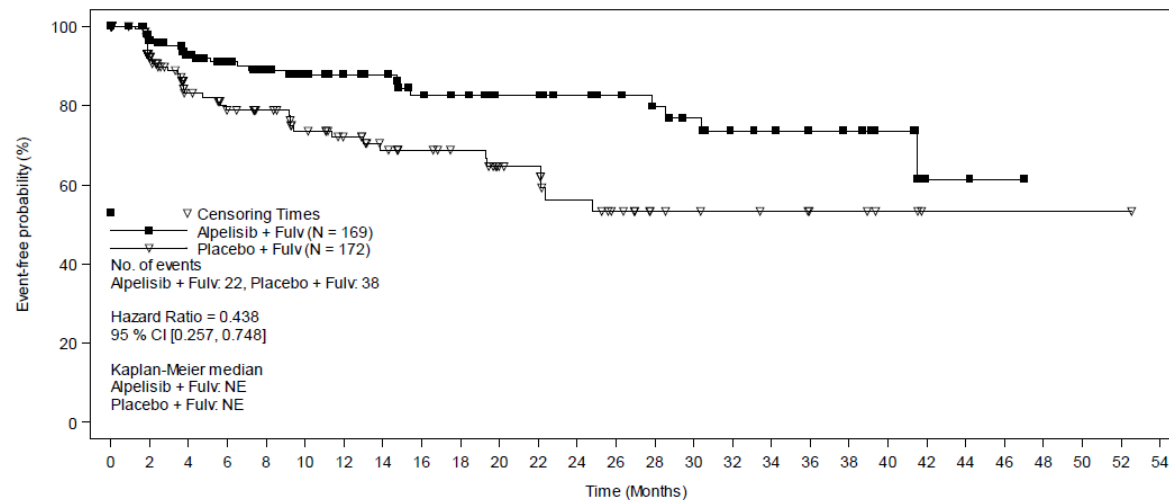
Hinsichtlich der Ergebnisse zur Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 0“ ist festzustellen, dass diese bzgl. der Endpunkte mit signifikantem Interaktionstest nahezu deckungsgleich mit der Gesamtpopulation bei den dauerhaften Verschlechterungen keinen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen (Ausnahme: Signifikanz in der Gesamtpopulation bzgl. Krankheitssymptomatik Obstipation, s. Tabelle 1). Bei der Analyse der Teilpopulationen A1 und B1 ergibt sich ein ähnliches Bild

(Abbildungen zu Endpunkten mit Zusatznutzen in der Gesamtpopulation:

populationen a1 und a2) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Allerdings zeigt sich in der präspezifizierten Subgruppenanalyse für das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen“ eine Effektmodifikation. Demnach weisen Patientinnen, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden waren, unter Therapie mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit im Vergleich zu Fulvestrant auf. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden waren, kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als hinreichend belastbar erachtet, um mit der erforderlichen Sicherheit eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können.

Number of subjects still at risk

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

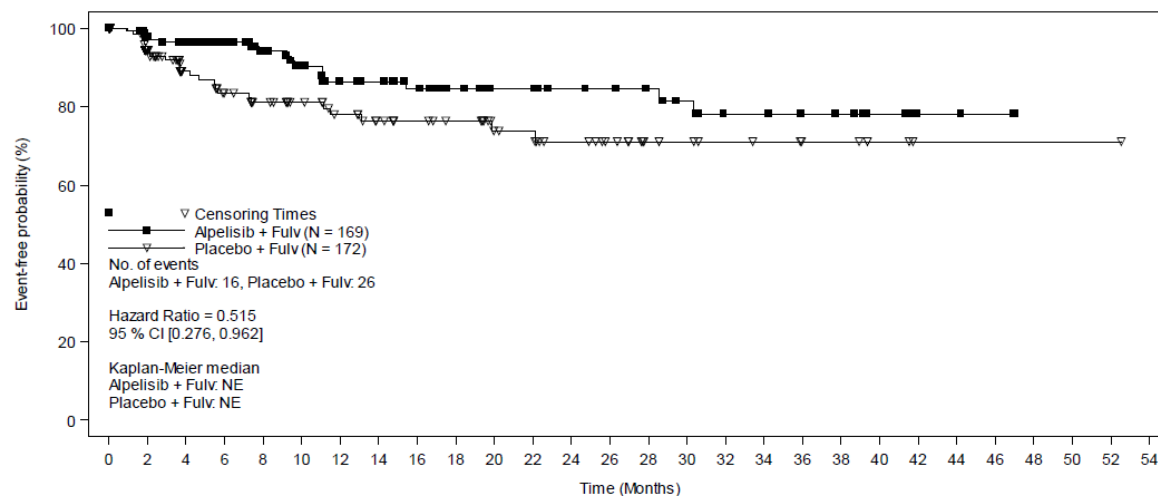


Number of patients still at risk	
Time	0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54
Alpelisib	169 133 116 89 79 68 59 54 46 44 37 37 32 30 27 24 20 19 15 14 9 2 2 1 0 0 0 0
Placebo	172 115 80 70 63 54 47 40 36 33 26 25 19 15 10 9 8 7 5 5 3 1 1 1 1 1 1 0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zur bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



Number of patients still at risk	
Time	0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54
Alpelisib	169 135 119 91 80 70 58 53 47 42 35 35 31 30 27 24 20 20 16 15 9 3 3 2 0 0 0 0
Placebo	172 116 81 71 63 56 49 43 39 36 28 27 22 18 11 10 8 7 5 5 3 1 1 1 1 1 1 0

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zur bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020))

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens Apelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Teilpopulation A1, Erste Therapielinie)

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunktkategorie Endpunkt Erste Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum	Ausmaß des Zusatznutzen s	
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	Median (Monate): 41,9 vs. 34,5 HR: 0,78 [0,51; 1,19]; p = 0,25	Zusatznutzen nicht belegt	
Lunge und/oder Lebermetastasen Interaktionstest: p = 0,025			
nein	Median (Monate): 41,9 vs. n.e. HR: 1,49 [0,74; 3,01]; p	Zusatznutzen nicht belegt	
ja	Median (Monate): 40,6 vs. 22,2 HR: 0,52 [0,30; 0,91]; p = 0,02	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich	
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 11,0 vs. 6,8 HR: 0,68 [0,48; 0,95]; p = 0,02 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)**			
Fatigue			
Teilpopulation A1			

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,27 [0,68; 2,35]; p = 0,454	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 15,4 vs. 16,6 HR: 1,33 [0,82; 2,15]; p = 0,264		
Übelkeit und Erbrechen			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,35 [0,58; 3,12]; p = 0,481	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 9,2 vs. n.e. HR: 2,44 [1,37; 4,35]; p =		
Schmerzen			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. 33,1 HR: 0,62 [0,35; 1,12]; p = 0,111	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 14,7 vs. 7,5 HR: 0,80 [0,50; 1,26]; p = 0,332		
<u>Interaktionstest</u>			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		p = 0,003	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		p = 0,019	
Baseline-ECOG-PS			
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 1,04 [0,51; 2,12]; p = 0,926	Zusatznutzen nicht belegt

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1	Zeit bis zur ersten	Median (Monate): 11,1 vs. 11,0 HR: 1,06 [0,61; 1,85]; p = 0,824	Zusatznutzen; Ausmaß erheblich	
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 7,4 HR: 0,16 [0,04; 0,61]; p = 0,003		
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 22,1 vs. 5,6 HR: 0,24 [0,08; 0,67]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch		
Dyspnoe				
Teilpopulation A1				
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,61 [0,31; 1,20]; p = 0,150	Zusatznutzen nicht belegt		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 16,6 vs. 19,4 HR: 1,04 [0,63; 1,70]; p = 0,879			
Schlaflosigkeit				
Teilpopulation A1				
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 41,7 HR: 0,89 [0,48; 1,65]; p =	Zusatznutzen nicht belegt		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 22,1 vs. 22,1 HR: 0,96 [0,58; 1,58]; p = 0,883			
Appetitverlust				
Teilpopulation A1				

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 1,20 [0,64; 2,26]; p =	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 4,2 vs. 22,1 HR: 2,01 [1,25; 3,22]; p = 0,003	
Obstipation			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,63 [0,25; 1,57]; p = 0,315	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,62 [0,35; 1,11]; p = 0,102	
		<u>Interaktionstest</u>	
		Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	p = 0,026
		Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,020
Baseline-ECOG-PS			
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,55 [0,45; 5,32]; p = 0,480	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten	Median (Monate): 30,4 vs. n.e. HR: 0,95 [0,47; 1,93]; p =	
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 22,1 HR: 0,09 [0,01; 0,80]; p = 0,012	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
	Zeit bis zur ersten	Median (Monate): n.e. vs. 5,5 HR: 0,17 [0,05; 0,66]; p =	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Wahrscheinlichkeit: hoch	
Diarrhoe			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 2,79 [1,02; 7,60]; p =	Geringerer Nutzen	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 7,4 vs. n.e. HR: 3,96 [2,13; 7,35]; p =		
Krankheitssymptomatik (BPI-SF) ***			
Stärkster Schmerz			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. 41,7 HR: 0,96 [0,53; 1,75]; p = 0,896	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 13,1 vs. 11,2 HR: 0,91 [0,57; 1,45]; p = 0,700		
Schmerz-Schweregrad Index			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. 41,7 HR: 1,16 [0,57; 2,38]; p = 0,676	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 19,4 vs. 16,6 HR: 1,14 [0,68; 1,93]; p = 0,616		
Schmerz-Interferenz Index			

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Teilpopulation A1				
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 0,70 [0,32; 1,53]; p =	Zusatznutzen nicht belegt		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 27,6 vs. 24,8 HR: 0,84 [0,48; 1,49]; p = 0,559			
<u>Interaktionstest</u>				
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		p = 0,024		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		p > 0,05		
Baseline-ECOG-PS				
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 1,29 [0,49; 3,41]; p = 0,611		Zusatznutzen nicht belegt
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 13,1 HR: 0,16 [0,03; 0,92]; p = 0,028		Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)§				
Teilpopulation A1				
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,5 vs. n.e. HR: 0,97 [0,54; 1,76]; p =	Zusatznutzen nicht belegt		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 22,1 vs. 22,3 HR: 1,24 [0,75; 2,04]; p = 0,418			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)§				

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Global Health Status[§]			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. 27,0 HR: 0,80 [0,45; 1,43]; p = 0,454	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 9,2 vs. 7,5 HR: 1,07 [0,68; 1,68]; p = 0,786		
Körperliche Funktion			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,64 [0,31; 1,33]; p = 0,230	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,78 [0,42; 1,45]; p = 0,434		
Lunge und/oder Lebermetastasen		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung p = 0,025 Zeit bis zur ersten Verschlechterung p > 0,05	
nein	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Median (Monate): 33,1 vs. n.e. HR: 1,29 [0,47; 3,55]; p = 0,621	Zusatznutzen nicht belegt	
ja	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,25 [0,07; 0,91]; p = 0,023	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich	
Rollenfunktion			

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 0,88 [0,50; 1,55]; p =	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 11,0 vs. 13,1 HR: 1,00 [0,63; 1,56]; p = 0,972		
<u>Interaktionstest</u>			
Lunge und/oder Lebermetastasen		Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung p = 0,019	
		Zeit bis zur ersten Verschlechterung p > 0,05	
nein	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Median (Monate): 26,3 vs. n.e. HR: 1,61 [0,75; 3,47]; p = 0,221	Zusatznutzen nicht belegt	
ja	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Median (Monate): n.e. vs. 24,9 HR: 0,36 [0,14; 0,95]; p = 0,032	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich	
Emotionale Funktion			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,90 [0,48; 1,69]; p = 0,750	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 11,1 vs. 26,9 HR: 1,30 [0,78; 2,18]; p = 0,315		
<u>Interaktionstest</u>			
Lunge und/oder Lebermetastasen		Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung p = 0,016	
		p > 0,05	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung			
nein	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 28,7 vs. n.e. HR: 1,71 [0,73; 3,99]; p = 0,213	Zusatznutzen nicht belegt
ja	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,31 [0,10; 0,99]; p = 0,037	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
Kognitive Funktion			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. 24,9 HR: 0,73 [0,42; 1,25]; p = 0,252	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 5,6 vs. 12,9 HR: 1,10 [0,70; 1,71]; p = 0,672	
Soziale Funktion			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 44,2 vs. n.e. HR: 1,09 [0,58; 2,04]; p =	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 5,6 vs. 16,5 HR: 1,89 [1,17; 3,05]; p = 0,009	
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis			
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 3,48 [2,30; 5,29]; p < 0,001	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 38,6 vs. n.e. HR: 1,85 [1,04; 3,30]; p < 0,035	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[†] führten	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,62 [1,89; 11,26]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)			
Hyperglykämie	Median (Monate): 1,3 vs. n.e. HR: 14,16 [6,44; 31,12]; p < 0,001	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens	
Exanthem/Hautausschlag	Median (Monate): 1,2 vs. n.e. HR: 12,88 [5,50; 30,19]; p < 0,001	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens	
Schwere kutane Reaktionen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,077	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	
Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 3,07 [1,22; 7,74]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens	
Pneumonitis	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,62 [0,14; 18,05]; p = 0,693	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	
Gastrointestinale Toxizität	Median (Monate): 1,2 vs. n.e. HR: 3,99 [2,48; 6,40]; p < 0,001	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pankreatitis	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,39 [0,12; 1,31]; p = 0,117	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	
Osteonekrose des Kiefers	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,02 [0,47; 34,52]; p = 0,169	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>† Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Apelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Apelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Apelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung.</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., nichtsinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis; n.i.A, nicht</p>			

Abbildung zum Endpunkt mit Zusatznutzen in der gesamten Teilpopulation A1

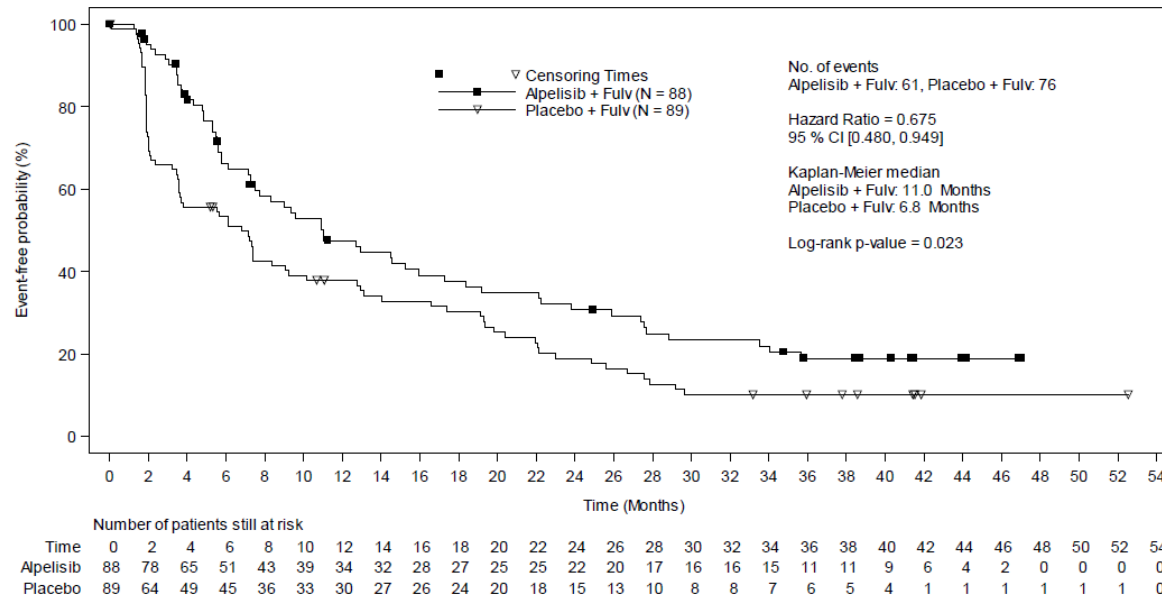


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1 (Datenschnitt 23. April 2020)

Tabelle 3).

Ein anderes Bild zeigt sich bei den Analysen zu den dauerhaften Verschlechterungen in der Subgruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Baseline-ECOG-PS 1“: Nachdem die Interaktionstests für das Merkmal „Baseline-ECOG-PS 0 vs. 1“ bei sieben von 19 Endpunkten zur Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikant ($p < 0,05$) waren, zeigten die daraufhin durchgeführten Subgruppenanalysen jeweils signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 (Tabelle 1). Dementsprechende Effektmodifikationen sind zum Teil auch in den Teilpopulationen A1 und B1 festzustellen (Tabelle 4). Somit wurde mit der in der Modulvorlage prädefinierten Methodik eine Patientengruppe identifiziert, bei der der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen vom übrigen Kollektiv abweicht.</p> <p>Da das IQWiG anmerkt, dass ein Vergleich zwischen den Stufen ECOG-PS 0 und ECOG-PS 1 nicht geeignet sei, um verschiedene Schweregrade der Erkrankung voneinander abzugrenzen, hat Novartis die PRO-Baseline-Charakteristika zwischen diesen beiden Subgruppen verglichen (Tabelle 6). Dabei zeigen sich bei der Krankheitssymptomatik (Fatigue, Schmerzen und alle 3 Parameter zum BPI-SF) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (insbesondere Allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktion und Rollenfunktion) in beiden Behandlungsarmen für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 deutlich schlechtere Ausgangswerte als bei den Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 0. In der SO-LAR-1-Studie ist es somit gelungen, mit Hilfe des Merkmals „Baseline-ECOG-PS 0 vs. 1“ zwei hinsichtlich der Erkrankungsschwere unterschiedliche Subkollektive zu bilden.</p> <p>Abgesehen davon wäre das Fehlen einer derartigen Abgrenzung zwischen den Subgruppen kein Grund, die medizinisch nachvollziehbaren Effektmodifikationen in der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ als nicht relevant einzustufen: Der ECOG-PS drückt bei Krebspatienten in Form von sechs Graden aus, wie stark Aktivitäten im alltäglichen Leben eingeschränkt sind. Bei einem ECOG-PS von 0 besteht eine normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung, während es bei einem ECOG-PS von 1 bei körperlichen Anstrengungen zu Einschränkungen kommt, wobei der Patient noch gefä-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hig ist und leichte körperliche Arbeiten oder auch die Arbeit im Sitzen möglich sind (z. B. Büroarbeit oder leichte Hausarbeit). Die isolierte Betrachtung einer Subgruppe mit Baseline-ECOG-PS 1 stellt da- her sicher, dass keine Patienten untersucht werden, bei denen therapiebedingte Verbesserungen bei den Krankheitssymptomen und der Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert in der Regel nicht möglich sind. Dementsprechend können Interaktionstests und nachfolgende Subgruppenanalysen bzgl. des Merkmals „Baseline-ECOG-PS“ bei der Nutzenbewertung einer onkologischen Therapie von Be- deutung sein. Ein Beispiel ist die Nutzenbewertung zu Cabozantinib bei medullärem Schilddrüsenkarzi- nom. Der G-BA stellte auf Basis von Subgruppenanalysen folgendes fest: <i>„Die Studienergebnisse zu Cabozantinib zeigen, dass insbesondere Patienten mit weiter fortgeschrittener Erkrankung, zum Bei- spiel mit bereits eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG 1-2), von einer Behandlung mit Cabozanti- nib profitieren.“</i> [18].</p> <p><i>Fazit: Mit der in der Modulvorlage prädefinierten Methodik wurde das Merkmal „Baseline-ECOG- PS 0 vs. 1“ als Effektmofikator identifiziert. Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 hatten zu Studienbeginn gegenüber Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 0 deutlicher ausgeprägte Krank- heitssymptome und eine stärker eingeschränkte Lebensqualität. Die unterschiedlichen Ergeb- nisse in den beiden Subgruppen sind aufgrund medizinischer Zusammenhänge plausibel und nachvollziehbar. Tabelle 1,</i></p> <p><i>Abbildungen zu Endpunkten mit Zusatznutzen in der Gesamtpopulation</i></p>	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

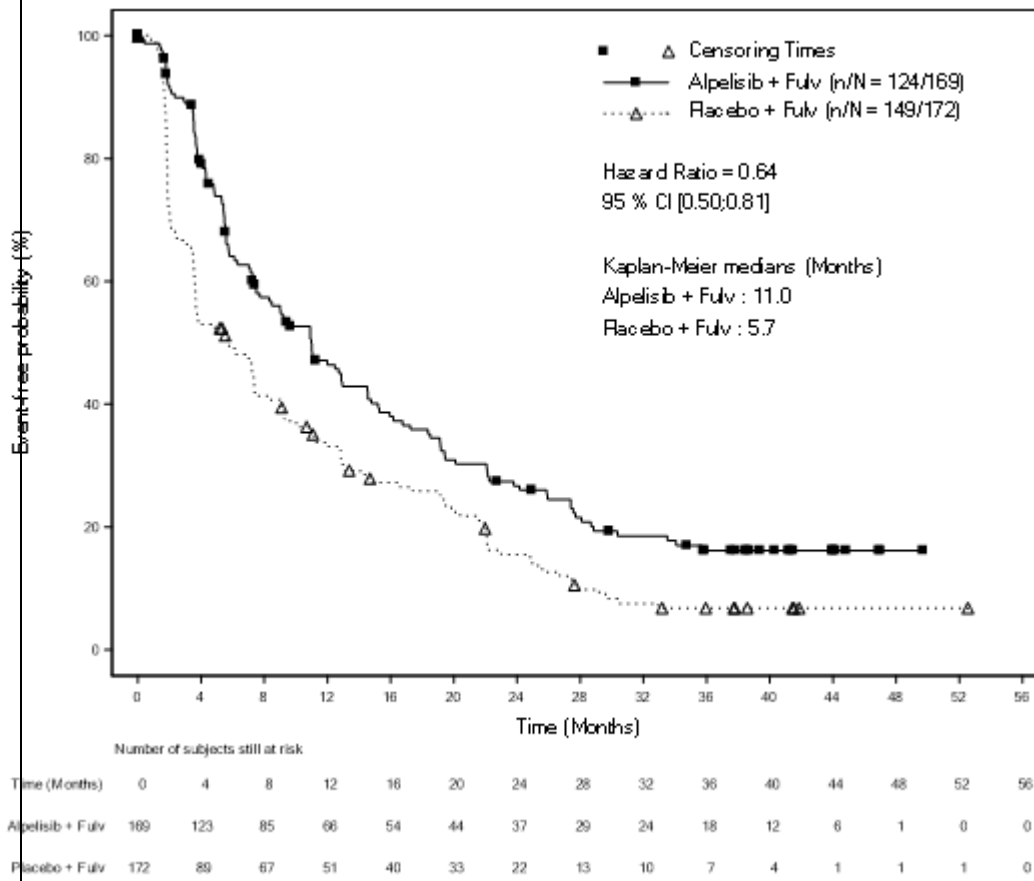


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

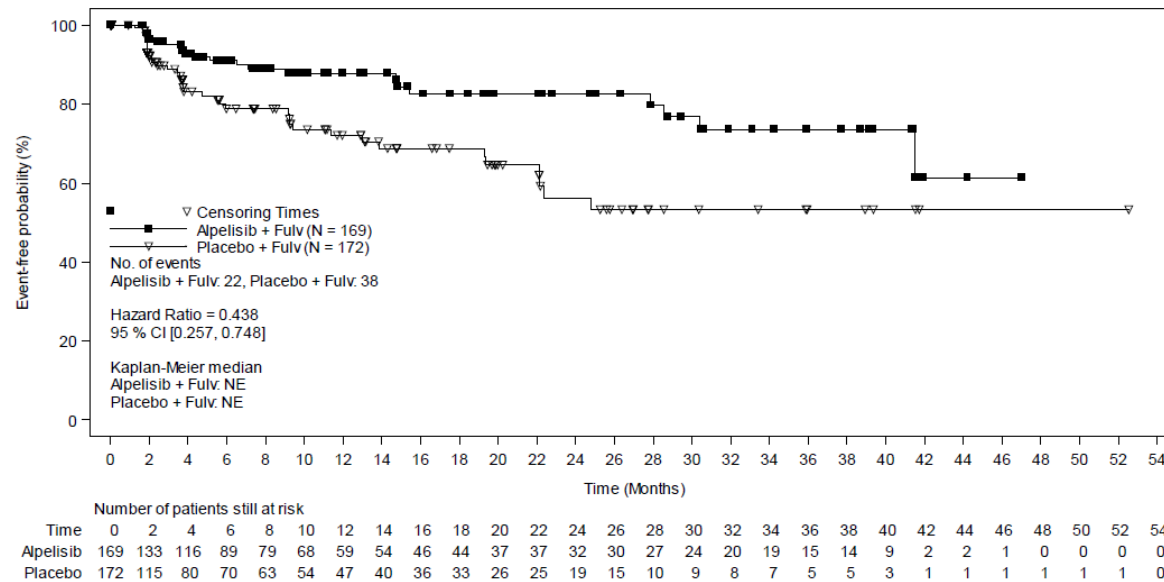


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zur bewertenden Arzneimittel - Gesamt- population (Datenschnitt 23. April 2020)

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

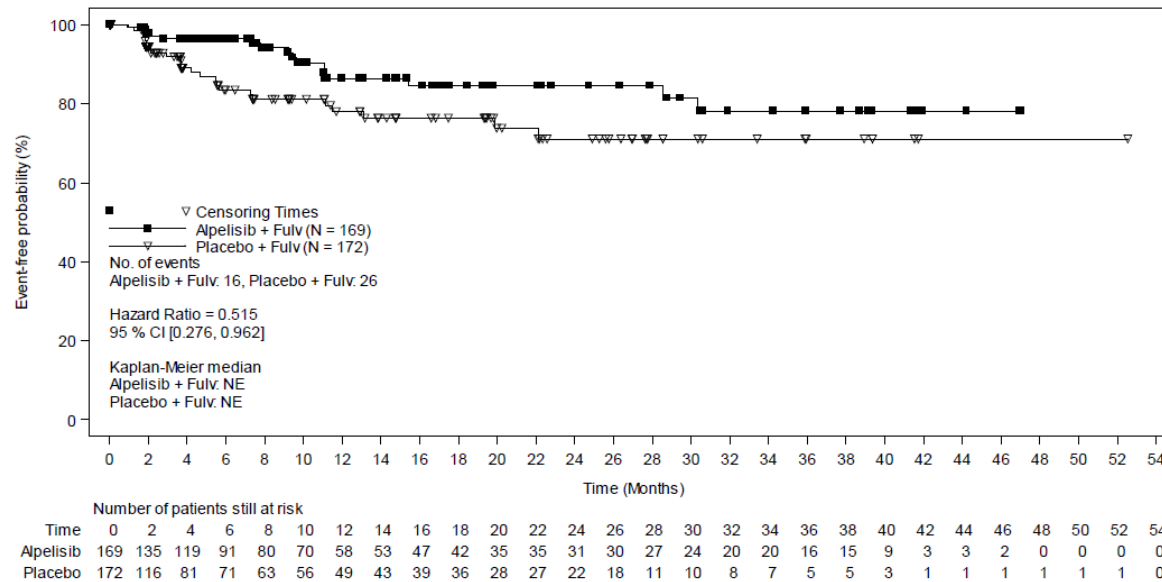


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zur bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens Apelisisb + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Teilpopulation A1, Erste Therapielinie)

und

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunktkategorie	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens	
Endpunkt	Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit * ggf. p-Wert zum		
Erste Therapielinie			
3. Datenschnitt 23. April 2020			
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	Median (Monate): 41,9 vs. 34,5 HR: 0,78 [0,51; 1,19]; p = 0,25	Zusatznutzen nicht belegt	
Lunge und/oder Lebermetastasen Interaktionstest: p = 0,025			
nein	Median (Monate): 41,9 vs. n.e. HR: 1,49 [0,74; 3,01]; p	Zusatznutzen nicht belegt	
ja	Median (Monate): 40,6 vs. 22,2 HR: 0,52 [0,30; 0,91]; p = 0,02	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich	
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 11,0 vs. 6,8 HR: 0,68 [0,48; 0,95]; p = 0,02 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)**			
Fatigue			
Teilpopulation A1			

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,27 [0,68; 2,35]; p = 0,454	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 15,4 vs. 16,6 HR: 1,33 [0,82; 2,15]; p = 0,264		
Übelkeit und Erbrechen			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,35 [0,58; 3,12]; p = 0,481	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 9,2 vs. n.e. HR: 2,44 [1,37; 4,35]; p =		
Schmerzen			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. 33,1 HR: 0,62 [0,35; 1,12]; p = 0,111	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 14,7 vs. 7,5 HR: 0,80 [0,50; 1,26]; p = 0,332		
<u>Interaktionstest</u>			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		p = 0,003	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		p = 0,019	
Baseline-ECOG-PS			
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 1,04 [0,51; 2,12]; p = 0,926	Zusatznutzen nicht belegt

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1	Zeit bis zur ersten	Median (Monate): 11,1 vs. 11,0 HR: 1,06 [0,61; 1,85]; p = 0,824	Zusatznutzen; Ausmaß erheblich	
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 7,4 HR: 0,16 [0,04; 0,61]; p = 0,003		
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 22,1 vs. 5,6 HR: 0,24 [0,08; 0,67]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch		
Dyspnoe				
Teilpopulation A1				
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,61 [0,31; 1,20]; p = 0,150	Zusatznutzen nicht belegt		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 16,6 vs. 19,4 HR: 1,04 [0,63; 1,70]; p = 0,879			
Schlaflosigkeit				
Teilpopulation A1				
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 41,7 HR: 0,89 [0,48; 1,65]; p =	Zusatznutzen nicht belegt		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 22,1 vs. 22,1 HR: 0,96 [0,58; 1,58]; p = 0,883			
Appetitverlust				
Teilpopulation A1				

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 1,20 [0,64; 2,26]; p =	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 4,2 vs. 22,1 HR: 2,01 [1,25; 3,22]; p = 0,003	
Obstipation			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,63 [0,25; 1,57]; p = 0,315	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,62 [0,35; 1,11]; p = 0,102	
		<u>Interaktionstest</u>	
		Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	p = 0,026
		Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,020
Baseline-ECOG-PS			
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,55 [0,45; 5,32]; p = 0,480	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten	Median (Monate): 30,4 vs. n.e. HR: 0,95 [0,47; 1,93]; p =	
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 22,1 HR: 0,09 [0,01; 0,80]; p = 0,012	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
	Zeit bis zur ersten	Median (Monate): n.e. vs. 5,5 HR: 0,17 [0,05; 0,66]; p =	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Wahrscheinlichkeit: hoch	
Diarrhoe			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 2,79 [1,02; 7,60]; p =	Geringerer Nutzen	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 7,4 vs. n.e. HR: 3,96 [2,13; 7,35]; p =		
Krankheitssymptomatik (BPI-SF) ***			
Stärkster Schmerz			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. 41,7 HR: 0,96 [0,53; 1,75]; p = 0,896	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 13,1 vs. 11,2 HR: 0,91 [0,57; 1,45]; p = 0,700		
Schmerz-Schweregrad Index			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. 41,7 HR: 1,16 [0,57; 2,38]; p = 0,676	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 19,4 vs. 16,6 HR: 1,14 [0,68; 1,93]; p = 0,616		
Schmerz-Interferenz Index			

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Teilpopulation A1				
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 0,70 [0,32; 1,53]; p =	Zusatznutzen nicht belegt		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 27,6 vs. 24,8 HR: 0,84 [0,48; 1,49]; p = 0,559			
<u>Interaktionstest</u>				
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		p = 0,024		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		p > 0,05		
Baseline-ECOG-PS				
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 1,29 [0,49; 3,41]; p = 0,611		Zusatznutzen nicht belegt
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 13,1 HR: 0,16 [0,03; 0,92]; p = 0,028		Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)§				
Teilpopulation A1				
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,5 vs. n.e. HR: 0,97 [0,54; 1,76]; p =	Zusatznutzen nicht belegt		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 22,1 vs. 22,3 HR: 1,24 [0,75; 2,04]; p = 0,418			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)§				

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Global Health Status^S			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. 27,0 HR: 0,80 [0,45; 1,43]; p = 0,454	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 9,2 vs. 7,5 HR: 1,07 [0,68; 1,68]; p = 0,786		
Körperliche Funktion			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,64 [0,31; 1,33]; p = 0,230	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,78 [0,42; 1,45]; p = 0,434		
Lunge und/oder Lebermetastasen		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung p = 0,025 Zeit bis zur ersten Verschlechterung p > 0,05	
nein	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Median (Monate): 33,1 vs. n.e. HR: 1,29 [0,47; 3,55]; p = 0,621	Zusatznutzen nicht belegt	
ja	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,25 [0,07; 0,91]; p = 0,023	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich	
Rollenfunktion			

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 0,88 [0,50; 1,55]; p =	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 11,0 vs. 13,1 HR: 1,00 [0,63; 1,56]; p = 0,972		
<u>Interaktionstest</u>			
Lunge und/oder Lebermetastasen		Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	p = 0,019
		Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p > 0,05
nein	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 26,3 vs. n.e. HR: 1,61 [0,75; 3,47]; p = 0,221	Zusatznutzen nicht belegt
ja	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 24,9 HR: 0,36 [0,14; 0,95]; p = 0,032	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
Emotionale Funktion			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,90 [0,48; 1,69]; p = 0,750	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 11,1 vs. 26,9 HR: 1,30 [0,78; 2,18]; p = 0,315		
<u>Interaktionstest</u>			
Lunge und/oder Lebermetastasen		Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	p = 0,016
			p > 0,05

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung			
nein	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 28,7 vs. n.e. HR: 1,71 [0,73; 3,99]; p = 0,213	
ja	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,31 [0,10; 0,99]; p = 0,037	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
Kognitive Funktion			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. 24,9 HR: 0,73 [0,42; 1,25]; p = 0,252	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 5,6 vs. 12,9 HR: 1,10 [0,70; 1,71]; p = 0,672	
Soziale Funktion			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 44,2 vs. n.e. HR: 1,09 [0,58; 2,04]; p =	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 5,6 vs. 16,5 HR: 1,89 [1,17; 3,05]; p = 0,009	
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis			
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 3,48 [2,30; 5,29]; p < 0,001	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 38,6 vs. n.e. HR: 1,85 [1,04; 3,30]; p < 0,035	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[†] führten	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,62 [1,89; 11,26]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)			
Hyperglykämie	Median (Monate): 1,3 vs. n.e. HR: 14,16 [6,44; 31,12]; p < 0,001	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens	
Exanthem/Hautausschlag	Median (Monate): 1,2 vs. n.e. HR: 12,88 [5,50; 30,19]; p < 0,001	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens	
Schwere kutane Reaktionen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,077	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	
Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 3,07 [1,22; 7,74]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens	
Pneumonitis	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,62 [0,14; 18,05]; p = 0,693	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	
Gastrointestinale Toxizität	Median (Monate): 1,2 vs. n.e. HR: 3,99 [2,48; 6,40]; p < 0,001	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pankreatitis	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,39 [0,12; 1,31]; p = 0,117	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	
Osteonekrose des Kiefers	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,02 [0,47; 34,52]; p = 0,169	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</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.</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., nichtsinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis; n.i.A, nicht</p>			

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Abbildung zum Endpunkt mit Zusatznutzen in der gesamten Teilpopulation A1

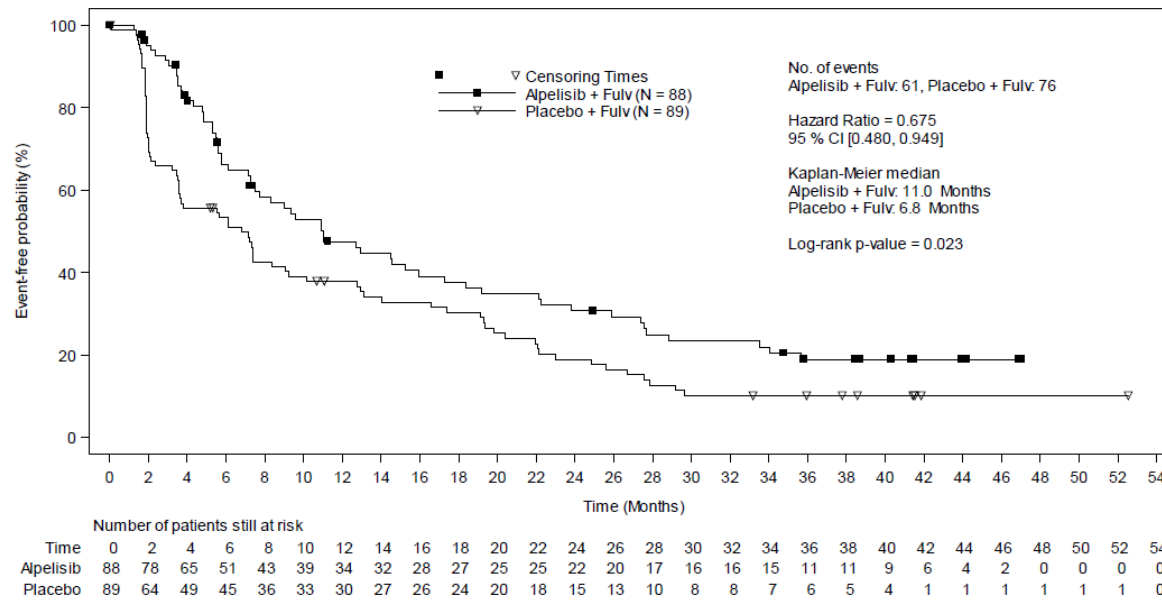


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1 (Datenschnitt 23. April 2020)

Tabelle 3 berücksichtigen nunmehr die Hinweise aus dem Bewertungsbericht des IQWiG. Bei einer Auswertung nach Teilpopulationen A1 und B1 sind einige Effekte trotz der geringeren Fall-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zahlen in der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ erhalten geblieben. Der Effektmofikator „Baseline-ECOG-PS 0 vs. 1“ ist für die Nutzenbewertung von Alpelisib relevant.</p> <p>3) Berücksichtigung der Vorteile von Alpelisib + Fulvestrant bei der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität</p> <p>Die folgenden Vorteile von Alpelisib + Fulvestrant bei Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sind angemessen zu berücksichtigen:</p> <p>Mortalität</p> <p>In der Teilpopulation A1 zeigt sich in der finalen Analyse zur Mortalität eine signifikante Interaktion beim Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetasten ja vs. nein“ (p = 0,025). Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen erreichten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm ein medianes Überleben von 40,6 Monaten [30,23; nicht erreicht] im Vergleich zu 22,2 Monaten [17,68; 29,27] im Placebo-Arm (HR: 0,52 [0,30; 0,91], p = 0,02) bei einer Ereignisrate von 47,7 % (21/44) versus 74,5 % (35/47) [5, 6] (Abbildung 21). Der Überlebensvorteil beträgt auf Basis der Mediane 18,4 Monate, d. h. 1,5 Jahre, wobei die Baseline-Charakteristika in dieser Subgruppe zwischen in den Studienarmen vergleichbar waren [5, 6]. Das Ausmaß des abzuleitenden Zusatznutzens ist erheblich (Tabelle 2). Die Effektrichtung ist konsistent mit den Ergebnissen zur Subgruppe „Lungen- und/oder Lebermetasten ja“ in der Gesamtpopulation (medianes Überleben: 37,2 vs. 22,8 Monate; HR: 0,68 [0,46; 1,00], p = 0,051; Ereignisraten 56,0 % [47/84] vs. 67,4 % [58/86]) [11].</p> <p>Das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetasten ja vs. nein“ ist in der Teilpopulation A1 als Effektmofikator</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Vor dem Hintergrund der insgesamt aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben in der vorliegenden Studie und unter Berücksichtigung der Größe des Effekts in der betreffenden Subgruppe, werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung die Subgruppenergebnisse zu Lungen und/oder Lebermetastasen als hinreichend belastbar erachtet, um mit der erforderlichen Sicherheit eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Bewertung des Ausmaßes des Effekts.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vor-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fikator bewertungsrelevant, da eine signifikante Interaktion nicht nur beim Endpunkt Mortalität sondern auch bei drei weiteren Wirksamkeitsendpunkten vorliegen: Körperliche Funktionsskala ($p = 0,025$), Rollenfunktion ($p = 0,019$) und emotionale Funktion ($p = 0,016$) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die diesbezügliche Zeiten bis zur dauerhaften Verschlechterung waren bei Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm signifikant gegenüber dem Placebo + Fulvestrant-Arm verzögert (körperliche Funktion: HR 0,25 [0,07; 0,91], $p = 0,023$; Rollenfunktion (HR: 0,36 [0,14; 0,95]; $p = 0,032$; emotionale Funktion HR: 0,31 [0,10; 0,99], $p = 0,037$) (Tabelle 5) (Abbildung 23, Abbildung 25, Abbildung 26) [5, 6]; dies entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen (Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.). Bzgl. der körperlichen Funktionsskala und der Rollenfunktion zeigt sich jeweils eine Konsistenz mit der Subgruppenanalyse zu Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen in der Gesamtpopulation (körperliche Funktion: Interaktionstest: $p = 0,007$; HR 0,31 [0,13; 0,75]; $p = 0,006$); Rollenfunktion: Interaktionstest $p = 0,009$; HR 0,42 [0,23; 0,78]; $p = 0,005$) (Abbildung 22, Abbildung 24) [5, 6].</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Für das PFS zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter, bedeutsamer Vorteil für Alpelisib mit einer Verlängerung des medianen PFS um 5,3 Monate von 5,7 Monaten im Placebo-Arm auf 11,0 Monate im Alpelisib-Arm (HR: 0,64 [0,50; 0,81]; $p = 0,0002$) [11]. Hierdurch wird eine deutlich längere Behandlung der Patientinnen in der entsprechenden Therapielinie ermöglicht und der Zeitpunkt hinausgezögert, ab dem auch die nachfolgende Therapie wegen Progression beendet werden muss. In der SOLAR-1-Studie war das mediane progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) um 4,6 Monate von 18,2 Monate auf 22,8 Monate nahezu signifikant verlängert (HR: 0,80 [0,62; 1,03]; $p = 0,09$) [10].</p>	<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch itsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant war in der Studie SOLAR-1 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden, sondern es zeigten sich Nachteile für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant bezüglich der Symptomatik und der Lebensqualität in der Funktionsskala „soziale Funktion“. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Therapieeffekt beim medianen PFS bestätigte sich auch in den Teilpopulationen A1 (11,0 Monate vs. 6,8 Monate; HR: 0,68 [0,48; 0,95]; p = 0,02) und B1 (10,9 Monate vs. 3,7 Monate; HR: 0,63 [0,45; 0,89]; p = 0,010). Das IQWiG berücksichtigt diesen Endpunkt nicht und verzichtet auf Kommentare zu Modul 4A [9]. Dadurch wird die gegenüber früheren Dossiers mit neuen Aspekten versehene Argumentation, welche die Notwendigkeit zur Einbeziehung des PFS als patientenrelevanten Endpunkt aufzeigt (s. S. 73 bis 75 in Modul 4A), nicht gewürdigt [10]. Nachdem einige Zeit vergangen ist, seit der G-BA sich erstmalig zur Patientenrelevanz des PFS geäußert hat, sollte nun eine Überprüfung des Sachverhalts unter Würdigung der in Modul 4A vorgetragenen Argumente erfolgen. Abgesehen davon zeigen die neu vorgelegten Analysen zur Morbidität und Lebensqualität, dass die statistisch signifikanten Verlängerungen des PFS mit Verbesserungen bei Krankheitssymptomen und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen (s. nachfolgenden Absatz zu patientenberichteten Zielgrößen).</p> <p>Das PFS ist als relevanter Endpunkt für die Bewertung heranzuziehen und der diesbezügliche Vorteil von Alpelisib + Fulvestrant als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV zu werten.</p> <p>Patientenberichtete Zielgrößen</p> <p>Angemessen zu berücksichtigen sind die positiven Effekte von Alpelisib auf die Krankheitssymptomatik und die Lebensqualität. Diese rechtfertigen die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für die Gesamtpopulation und eines erheblichen Zusatznutzens für die Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“:</p> <p>In der Gesamtpopulation sind signifikante Verbesserungen bei den Krankheitssymptomen Dyspnoe (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung \geq 15 Punkte: HR: 0,44 [0,26; 0,75]; p = 0,002, beträchtlicher Zusatznutzen) und Obstipation (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung \geq 15 Punkte: HR: 0,51 [0,28; 0,96]; p = 0,034, beträchtlicher Zusatznutzen) bewertungsrelevant.</p>	<p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effektmodifikationen ergeben für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 darüber hinaus signifikant verlängerte Zeiten bis zur dauerhaften Verschlechterung der Krankheitssymptome Schmerzen (HR: 0,22 [0,10; 0,48]; $p < 0,001$) und Obstipation (HR: 0,20 [0,06; 0,75]; $p = 0,009$) sowie hinsichtlich des BPI-SF-Fragebogens beim stärksten Schmerz (HR: 0,17 [0,06; 0,49]; $p < 0,001$), Schmerz-Schweregrad-Index (HR: 0,31 [0,11; 0,89]; $p = 0,022$) und Schmerz-Interferenz-Index (HR: 0,23 [0,07; 0,71]; $p = 0,006$). Außerdem war die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den Skalen zur körperlichen Funktion (HR: 0,27 [0,09; 0,75]; $p = 0,008$) und der Rollenfunktion (HR: 0,45 [0,23; 0,88]; $p = 0,017$) signifikant verbessert [5, 6]. Die Gesamtbetrachtung ergibt einen erheblichen Zusatznutzen für die Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1. In der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 0 waren bei den entsprechenden Endpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Dennoch ergibt sich für diese auf Basis der PFS-Verlängerung ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p>Bei den Analysen zu den Teilpopulationen A1 und B1 sind die Effektrichtungen jeweils identisch zur Gesamtpopulation, jedoch führen die kleineren Fallzahlen zu größeren Konfidenzintervallen. Hierdurch führt die signifikante Verlängerung des PFS in der Teilpopulation A1 zu einem beträchtlichen Zusatznutzen (HR: 0,68 [0,48; 0,95]; $p = 0,02$), während der beträchtliche Zusatznutzen in der Teilpopulation B1 erhalten bleibt (HR: 0,63 [0,45; 0,89]; $p = 0,010$). In der Teilpopulation B1 zeigt sich darüber hinaus ein signifikanter Vorteil beim Krankheitssymptom Dyspnoe nicht nur bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (HR: 0,22 [0,08; 0,59]; $p = 0,001$) sondern auch bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (HR: 0,39 [0,22; 0,70]; $p = 0,001$).</p> <p>Das Merkmal „Baseline-ECOG-PS 0 vs. 1“ ist auch in den Teilpopulationen A1 und B1 ein Effektmodifikator. Im Vergleich zur Gesamtpopulation ergeben sich konsistente Effekte und Effektmodifikationen für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1. In der Teilpopulation A1 führt Alpelisib +Fulvestrant bei den</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitssymptomen Schmerzen (HR: 0,16 [0,04; 0,61]; p = 0,003) und Obstipation (HR: 0,09 [0,01; 0,80]; p = 0,012) sowie beim Schmerz-Interferenz-Index (HR: 0,16 [0,03; 0,92]; p = 0,028) zu signifikanten Verbesserungen. Die Subgruppenanalysen zur Teilpopulation B1 zeigen bei den Schmerzen (HR: 0,0,6 [0,13; 1,03]; p = 0,047), dem stärksten Schmerz (HR: 0,08 [0,01; 0,64]; p = 0,003) sowie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzgl. der körperlichen Funktion (HR: 0,20 [0,04; 1,00]; p = 0,033) und Rollenfunktion (HR: 0,40 [0,16; 1,02]; p = 0,049) signifikante Vorteile der Therapie mit Alpelisib + Fulvestrant. Auch in den Teilpopulationen A1 und B1 waren bei den entsprechenden End- punkten in der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 0 jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festzustellen.</p> <p>In der Teilpopulation A1 ist zusätzlich das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: ja vs. nein“ ein Effektmodifikator, da sich für Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen signifikante Verbesserungen nicht nur beim Gesamtüberleben sondern auch bei der körperlichen Funktion (HR: 0,25 [0,07; 0,91]; p = 0,023), der Rollenfunktion (HR: 0,36 [0,14; 0,95]; p = 0,032) und der emotionalen Funktion (HR: 0,31 [0,10; 0,99]; p = 0,037) ergeben.</p> <p>Zwar tritt in der Teilpopulation A1 im Alpelisib + Fulvestrant-Arm nach signifikant kürzerer Zeit eine erste Nausea- oder Erbrechens-Symptomatik auf (HR: 2,44 [1,37; 4,35]; p = 0,002), es handelt sich jedoch nur um eine vorübergehende Beeinträchtigung, wie die bei der Analyse zur dauerhaften Verschlechterung deutlich verringerte HR mit nicht mehr vorhandener Signifikanz zeigt (HR: 1,35 [0,58; 3,12]; p = 0,481). Gleiches gilt für den Appetitverlust (erste Verschlechterung: HR: 2,01 [1,25; 3,22]; p = 0,003; dauerhafte Verschlechterung: HR: 1,20 [0,64; 2,26]; p = 0,565) und die soziale Funktion zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erste Verschlechterung: HR: 1,89 [1,17; 3,05]; p = 0,009; dauerhafte Verschlechterung: HR: 1,09 [0,58; 2,04]; p = 0,798). Bei der Diarrhoe verringert sich die HR bei der dauerhaften Verschlechterung ebenfalls, der p-Wert überschreitet jedoch nicht die Signifikanz-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schwelle von 0,05 (erste Verschlechterung: HR: 3,96 [2,13; 7,35]; $p = <0,001$; dauerhafte Verschlechterung: HR: 2,79 [1,02; 7,60]; $p = 0,037$) (Tabelle 2). In der Teilpopulation B1 ist die diesbezügliche Datenlage nahezu identisch zur Teilpopulation A1 mit Ausnahme des nicht mehr signifikanten p-Wertes bei der dauerhaften Verschlechterung bzgl. Diarrhoe: Nausea-/Erbrechen-Symptomatik (erste Verschlechterung HR: 1,89 [1,12; 3,18]; $p = 0,016$; dauerhafte Verschlechterung (HR: 1,07 [0,51; 2,22]; $p = 0,857$), Appetitverlust (erste Verschlechterung: HR: 1,67 [1,02; 2,73]; $p = 0,045$; dauerhafte Verschlechterung: HR: 0,98 [0,50; 1,91]; $p = 0,951$), Diarrhoe (erste Verschlechterung: HR: 2,86 [1,59; 5,12]; $p < 0,001$; dauerhafte Verschlechterung: HR: 2,15 [0,82; 5,61]; $p = 0,110$) und soziale Funktion zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erste Verschlechterung: HR: 1,77 [1,07; 2,92]; $p = 0,027$; dauerhafte Verschlechterung: HR: 0,90 [0,47; 1,71]; $p = 0,773$) (Tabelle 3). Wie aufgrund dieser Daten zu erwarten, trifft dementsprechendes auch auf die Gesamtpopulation zu (Tabelle 1). Letztendlich werden die o. g. PRO-Endpunkte fälschlicherweise den Krankheitssymptomen zugeordnet, obwohl Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhoe als Nebenwirkungen der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie einzustufen sind. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen zur erstmaligen Verschlechterung einerseits und zur dauerhaften Verschlechterung andererseits sind Ausdruck des transienten Auftretens dieser Nebenwirkungen. Auch die Auswirkungen dieser Nebenwirkungen auf die soziale Funktion der Lebensqualität sind nur vorübergehend und somit bei einem medianen PFS von 11 Monaten von untergeordneter Bedeutung. Da die Nebenwirkungen Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhoe bereits bei der Verträglichkeit berücksichtigt werden, sind diese bei der Krankheitssymptomatik nicht bewertungsrelevant.</p> <p><u>Fazit:</u> Signifikante Vorteile von Alpelisib + Fulvestrant bei der Morbidität und in der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ zusätzlich bei der Lebensqualität rechtfertigen die Ableitung eines beachtlichen (Gesamtpopulation) bzw. erheblichen (Baseline-ECOG-PS 1) Zusatznutzens und</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>sind dementsprechend angemessen zu berücksichtigen. Bei der Aufteilung in Teilpopulationen ergibt sich in der Teilpopulation A1 auf Basis von Morbiditätseindpunkten ein beträchtlicher Zusatznutzen, wobei in der Subgruppe „Lungen- und/oder Lebermetastasen ja“ zusätzlich die signifikanten Vorteile beim Gesamtüberleben und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche Funktionsskala) zu würdigen sind und zu einem beträchtlichen Zusatznutzen für diese Subgruppe führen. Bei der Teilpopulation B1 ist das signifikant verlängerte PFS mit einem signifikanten Vorteil bei der Krankheitssymptomatik verbunden, wobei hier ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.</i></p> <p>4) Keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch Nebenwirkungen</p> <p>Den bedeutsamen Vorteilen von Alpelisib + Fulvestrant bei der Mortalität in der Teilpopulation A1 (Subgruppe mit Lungen- und/oder Lebermetastasen) sowie bei der Morbidität (progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptome und – bei Baseline-ECOG-PS 1 sowie in der Teilpopulation A1 bei Lungen- und/oder Lebermetastasen – Lebensqualität) stehen negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. Aufgrund der Nebenwirkungen sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Eine Auswahl spezifischer UEs führte das IQWiG nicht durch, da entsprechende Daten durch die Aufteilung in Teilpopulationen nicht vorlagen. Diese Daten werden nunmehr in der Anlage 1 zur Verfügung gestellt [9]. Die nachfolgenden Ausführungen verwenden Daten zur Gesamtpopulation, sind jedoch ohne Einschränkungen auf die Teilpopulationen A1 und B1 übertragbar, da sich bei den Endpunkten zur Verträglichkeit für das Merkmal „erste versus zweite Therapielinie im fortgeschrittenen Stadium“ keine Signifikanz in den zahlreichen Interaktionstests zeigte.</p>	<p><u>Patientenpopulationen a1) und a2)</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich fast ausschließlich statistisch signifikante Nachteile von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant. Es wird insgesamt ein bedeutsamer Nachteil für die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant festgestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation b1)</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich durchweg statistisch signifikante Nachteile von Alpelisib in Kombination mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Differenzierte Bewertung vor dem Hintergrund bedeutsamer Vorteile bei den Nutzenendpunkten</p> <p>Novartis geht bei der Verträglichkeit zwar ebenfalls von einem höheren Schaden durch Alpelisib + Fulvestrant aus, sieht jedoch eine hierdurch bedingte Herabstufung des Zusatznutzens als unverhältnismäßig an. So ist bei der Bewertung der Nebenwirkungen eine medizinisch differenzierte Betrachtung vor dem Hintergrund der bedeutsamen Vorteile von Alpelisib + Fulvestrant erforderlich.</p> <p>Maßgeblich für die Ableitung des höheren Schadens durch das IQWiG sind Hyperglykämien. Diese bestimmen den Unterschied bei den Gesamtraten zu den Grad-3/4-Ereignissen (36,7 % vs. 0,6 %; $p < 0,001$) sowie den SUE (10,1 % vs. 0,0 %; $p < 0,001$) und tragen mit einer Rate von 6,5 % maßgeblich zur Differenz bei den Abbrüchen wegen UEs bei. Bei den Grad-3/4-Ereignissen sind zudem Hypokaliämien häufig (6,5 % vs. 0,6 %, $p = 0,007$).</p> <p>Bei der Abwägung, ob diese vor allem von Laborwertveränderungen bestimmten Nebenwirkungen tatsächlich eine Herabstufung des beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzens von Alpelisib + Fulvestrant rechtfertigen, sind die folgenden Aspekte zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Hyperglykämien und Hypokaliämien sind für die Patientinnen i.d.R. nicht spürbar. 2) Aufgrund des kurzfristig reversiblen Pathomechanismus sind Hyperglykämien transient und durch einfache Maßnahmen wie eine antidiabetische Therapie oder Dosismodifikationen von Alpelisib innerhalb kurzer Zeit reversibel. 3) Der Blutzuckerwert ist leicht zu überwachen. 4) Die Einteilung der Patientinnen in normoglykämisch, prädiabetisch und diabetisch ermöglicht ein risikoadaptiertes Vorgehen mit besonderer Überprüfung des Einsatzes von Alpelisib bei Patientinnen mit Prädiabetes und insbesondere Diabetes mellitus: Normoglykämisch eingestellt? Kon- 	<p>Fulvestrant. Insgesamt ein bedeutsamer Nachteil für die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant festgestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sultation eines Diabetologen bzw. eines in der Diabetestherapie erfahrenen Arztes, engmaschi- gere Blutzuckerkontrollen, ggf. Intensivierung der antidiabetischen Therapie.</p> <p>5) Trotz der häufigeren Abbrüche aufgrund von UEs konnten Patientinnen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm wegen der deutlich verzögerten Krankheitsprogression deutlich länger mit Fulvestrant behandelt werden als Patientinnen im Vergleichsarm (siehe Abschnitt Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.).</p> <p>Nach einer umfassenden Analyse zur Verträglichkeit von Alpelisib + Fulvestrant auf Basis des Gesamtkollektivs der SOLAR-1-Studie (n = 571; mit oder ohne PIK3CA-Mutation) wurden die häufigsten AESI (Hyperglykämie, Exanthem/Hautausschlag, Diarrhoe) als reversibel und „manageable“ mittels Monitoring, früher Entdeckung sowie eines frühzeitigen Eingreifens (einschließlich Begleitmedikationen und Anpassungen der Alpelisib-Dosis) eingestuft [19]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Noch während der Studie konnten Verbesserungen durch detailliertere Anleitungen zum Nebenwirkungsmanagement erreicht werden. So hatten 40,3 % der ersten Hälfte der Patientinnen, die eingeschlossen wurden, Grad 3/4-Hyperglykämien gegenüber 32,9 % bei den zweiten 50 % der Patientinnen. Grad 3/4-Exantheme/Hautausschläge nahmen von 11,1 % auf 8,6 % ab und Grad 3/4-Diarrhöen von 8,3 % auf 5,0 %. Der Anteil der Patientinnen mit Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen verringerte sich von 29,2 % auf 20,7 %, dies vor allem bei Grad 3/4-Ereignissen (von 18,1 % auf 7,9 %) und Hyperglykämien (von 9,0 % auf 3,6 %). 2) Exantheme/Hautausschläge traten bei Anwendung einer diesbezüglich prophylaktisch wirkenden Medikation (insbesondere Antihistaminika) nur noch bei 27 % der Patientinnen auf im Vergleich zu 64 % ohne eine derartige Medikation. Zugleich konnte hierdurch die Rate von Grad 3/4-Exanthemen/Hautausschlägen von 23 % auf 12 % reduziert werden. 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3) Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Grad 3/4-Ereignissen lag bei 15 Tagen bzgl. Hyperglykämien, 13 Tagen bzgl. Exanthem/Hautausschlag und 139 Tagen bzgl. Diarrhoe. Diese Ereignisse verbesserten sich um mindestens einen Schweregrad nach 6 Tagen (Hyperglykämien), 11 Tagen (Exanthem/Hautausschlag) und 18 Tagen (Diarrhoe).</p> <p>4) Die mittleren Nüchternblutzucker-Werte erreichten in den ersten 2 Wochen ein Maximum und verbesserten sich unter der antidiabetischen Medikation wieder in Richtung Ausgangswert.</p> <p>Eine kumulative Toxizität wird nicht beobachtet. Im Gegenteil, die Häufigkeit der Nebenwirkungen nimmt im Therapieverlauf deutlich ab wie z. B. schwere Hyperglykämien (Tabelle 7), Hautausschläge (Tabelle 9) und im geringeren Umfang auch Diarrhoen (Tabelle 8).</p> <p>Bei neuen Arzneimitteln ist von der ersten Phase-3-Studie nicht zu erwarten, dass darin bereits ein ausgereiftes Nebenwirkungsmanagement mit allen möglichen und gut geeigneten Maßnahmen zur Risikominimierung umgesetzt wird. Nachdem die Anwendungserfahrungen zu Alpelisib + Fulvestrant – auch in Anbetracht der US-amerikanischen Zulassung im Mai 2019 – mittlerweile deutlich zugenommen haben, führen Empfehlungen wie z. B. im Leitfaden zur Therapie mit Alpelisib [20] zu Verbesserungen bei der Alpelisib-Anwendung.</p> <p>Auswirkungen auf Gesundheitszustand und Lebensqualität</p> <p>Die zu patientenberichteten Zielgrößen vorgelegten Ergebnisse belegen zudem, dass die Nebenwirkungen von Alpelisib + Fulvestrant nicht zu einer dauerhaften Einschränkung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen. Im Gegenteil, für bestimmte PRO- Parameter zeigten sich sogar statistisch signifikante Vorteile für Alpelisib + Fulvestrant gegenüber der zVT (siehe Abschnitt Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. und Fehler! Verweis-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>quelle konnte nicht gefunden werden.. Durch das lediglich transiente Auftreten der Nebenwirkungen mit Verbesserungen innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen verbleibt den Patientinnen im Therapieverlauf unterm Strich mehr Zeit ohne Beschwerden und ohne Nebenwirkungen der nachfolgenden Therapie (überwiegend Chemotherapie [11]) als dies bei dem frühzeitigeren Progress unter der zVT der Fall wäre.</p> <p><i>Fazit: In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen von Alpelisib + Fulvestrant somit als bedeutsam, aber bei entsprechendem Nebenwirkungsmanagement als transient und gut behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Die Nebenwirkungen führen zu keiner dauerhaften Einschränkung des Gesundheitszustandes oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</i></p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4	<p>Gemäß der finalen Niederschrift vom 13.05.2019 zum Beratungsgespräch vom 28.03.2019 hat der G-BA für die Nutzenbewertung von Alpelisib + Fulvestrant folgende zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen oder • Anastrozol oder • Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder • Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder • Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder • Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. <p>Nach Einreichung des Dossiers teilte der G-BA im Schreiben vom 28.10.2020 Änderungen bzgl. der zVT mit. Bei der Bildung der Teilpopulation A1) wurde die zVT für postmenopausale Frauen mit Fortschreiten der Erkrankung nach (neo-)adjuvanter endokriner Therapie geändert mit der Konsequenz, dass nunmehr Exemestan sowie Everolimus + Exemestan in der Teilpopulation A1 trotz vorhandener Zulassungen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht mehr als zVT berücksichtigt werden [4].</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Exemestan sowie auch die Kombination Everolimus + Exemestan stellen aus Sicht von Novartis eine geeignete zVT für postmenopausale Frauen mit einem</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Alpelisib folgende Wirkstoffe zugelassen: Abemaciclib, Anastrozol, Everolimus, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin, Letrozol, Leuprorelin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Palbociclib, Ribociclib, Tamoxifen und Toremifen.</p> <p>Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für Hormonrezeptor-negative sowie HER2-positive Mammakarzinome.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder</p>

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hormonrezeptor(HR)-positiven, humane, epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte dar. Novartis bezieht sich dabei auf die nachfolgenden Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Verfahrensordnung des G-BA (55):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. Sowohl Exemestan als auch die Kombination Everolimus + Exemestan sind im vorliegenden Anwendungsgebiet uneingeschränkt zugelassen: <ul style="list-style-type: none"> ○ [...] Aromasin® ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung [...] [21]. ○ Afinitor® wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist [...] [22]. • Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet 	<p>(sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Zudem wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.</p> <p>In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen (a1) Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.</p> <p>Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere für die vorliegende Indikation zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Im Rahmen eines Cochrane-Reviews und der darin umfassten Studie FIRST wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil von Fulvestrant gegenüber dem Aromatasehemmer Anastrozol beschrieben. Auch in internationalen Leitlinien stellt die Monotherapie mit Fulvestrant eine empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie dar. Fulvestrant ist in dieser Behandlungssituation für postmenopausale Patientinnen zugelassen, die keine vorhergehende endokrine Therapie</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gehören. Dies trifft im vorliegenden Fall sowohl auf Exemestan als auch auf Everolimus+Exemestan zu [23, 24].</p> <p>Sofern die Nutzenbewertung auf Basis von den Teilpopulationen A1, B1, A2 und B2 vorgenommen wird, sind daher aus Sicht von Novartis Exemestan sowie Everolimus + Exemestan als zVT für die Teilpopulation A1 zu ergänzen.</p>	<p>erhalten haben oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogentherapie.</p> <p>Des Weiteren können gemäß nationaler Leitlinien Letrozol oder Fulvestrant zur initialen Behandlung im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden. In bisherigen Nutzenbewertungsverfahren des G-BA zu den CDK4/6-Inhibitoren für postmenopausale Patientinnen, die zuvor noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben wurde für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>In der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen nach endokriner Vorbehandlung wird in nationalen wie internationalen Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. Bezüglich des Stellenwerts der Gestagene sind die entsprechenden Aussagen in den Leitlinien, im Vergleich zu den anderen genannten Therapieoptionen, weniger eindeutig. Zudem wird ihr Einsatz als eine eher nachrangige</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Option in der Behandlungskaskade beschrieben, weshalb die Gestagene seitens des G-BA für die vorliegende Therapiesituation nicht als eine regelhafte Behandlungsoption betrachtet und daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden. Die Einschränkungen auf bestimmte Patientenpopulationen bei Fulvestrant, Letrozol, Exemestan und Everolimus in Kombination mit Exemestan spiegeln den jeweiligen Zulassungsstatus wider.</p> <p>Darüber hinaus wird in den nationalen Leitlinien eine Behandlung mit Letrozol oder Fulvestrant jeweils in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor als Alternative zur endokrinen Monotherapie für postmenopausale Patientinnen im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium benannt. Für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie wurde in der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant jeweils im Vergleich zu Fulvestrant ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz bei postmenopausalen Frauen mit progredienter Erkrankung nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Dieser Sachverhalt wurde auch in den von medizinischen Sachverständigen eingebrachten Stellungnahmen bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren vorgetragen.</p> <p>In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigt, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen.</p> <p>Für Männer mit einem Mammakarzinom ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Allerdings wird bei Männern als initiale endokrine Therapie vorrangig Tamoxifen empfohlen. Für die weitere endokrine Therapie nach endokriner Vorbehandlung</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		werden für Männer in den Leitlinien neben Tamoxifen der Wirkstoff Fulvestrant sowie Aromatasehemmer empfohlen. Aromatasehemmer und Fulvestrant sind jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.
S. 25 bis S. 28	<p>Das IQWiG würdigt die Tatsache, dass Novartis mit der Ausarbeitung des Dossiers auf Basis der Gesamtpopulation der ursprünglich durch den G-BA festgelegten zVT gefolgt ist und die zVT nach Dossiereinreichung am 27.10.2020 geändert wurde. An verschiedenen Stellen der Dossierbewertung [9] wird angemerkt, dass zu den Teilpopulationen A1 und B1 bestimmte Daten nicht dargestellt wurden. Das IQWiG weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die absoluten Schwellenwerte zur Darstellung häufiger UEs / schwerer UEs / SUEs für die relevanten Teilpopulationen im Vergleich zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation aufgrund der geringeren Anzahl an Patientinnen niedriger seien.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Novartis stellt die entsprechenden Auswertungen zur SOLAR-1-Studie (u. a. zu den Patientencharakteristika, zur Behandlungsdauer und/oder zur Beobachtungszeit, zu den Folgetherapien sowie Rücklaufquoten für die einzelnen Erhebungszeitpunkte) für die Teilpopulationen A1 und B1 im Anhang 1 und als Statistik-Outputs zur Verfügung. Änderungen bei den Schwellenwerten ergeben sich nur bei den Darstellungen zu den</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	SOC und PT aller Schweregrade, wobei diese in der Auswertung zur Gesamtpopulation im Falle des Auftretens bei mindestens 10 Patientinnen (entsprechend 6 %) in einem Studienarm darzustellen waren, womit die andere zu beachtenden Schwelle von 10 % unterschritten wurde. Durch die Halbierung der Kollektive bei Bildung der Teilpopulationen A1 und B1 ist die Schwelle von 10 % ausschlaggebend, was eine Darstellung ab 7 oder 8 in einem Studienarm betroffenen Patientinnen entspricht.	
S. 29	<p>Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an, dass für Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten nicht ersichtlich sei, dass ein bestimmter Erhebungszeitpunkt prädefiniert war. Das IQWiG merkt zudem an, dass bei den Schätzungen zu der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert auf Basis des linearen gemischten Modells unklar sei, wieviel Patientinnen jeweils in die Auswertungen eingehen.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Die in den Abbildungen und Tabellen angegebenen prädefinierten Erhebungszeitpunkte entsprechen den Studienbesuchen, welche in den Abschnitten zur Operationalisierung im Modul 4A beschrieben wurden. Von diesen Zeitpunkten wurde kein Zeitpunkt vorab besonders hervorgehoben. Die Patientenzahlen wurden in die entsprechenden Tabellen und Abbildungen eingefügt [10].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. 30	<p>Gemäß der IQWiG-Bewertung ist unklar, ob alle geplanten Erhebungen inklusive der Erhebungen, die nach Abbruch der Behandlung durchgeführt werden sollten, in die Auswertungen eingegangen sind.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>I. In die Auswertungen sind nahezu alle geplanten Erhebungen eingegangen. Die Anzahl der zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten auswertbaren Fragebögen war etwas geringer als die Anzahl der Patientinnen, die am jeweiligen Stichtag noch in der Studie waren. Der Anteil der Patientinnen mit nicht auswertbarem Fragebogen lag in dem bei derartigen Studien üblichen Bereich. Die folgenden Zahlen verdeutlichen, dass auch diejenigen Erhebungen, welche nach Abbruch der Behandlung – jedoch vor dem Progressionsereignis – geplant waren, in der Regel durchgeführt wurden:</p> <p>II. Bis zum Zyklus 11, d. h. nach ca. 10 Monaten, waren noch 85 von 169 Patientinnen (50,3 %) im Alpelisib + Fulvestrant-Arm in der Studie. Von diesen hatten 77 Patientinnen (90,6 %) auswertbare EORTC-QLQ-C30- und BPI-SF-Fragebögen, so dass die mediane PRO-Follow-up-Zeit bereits beim vorherigen Untersuchungszeitpunkt (bis Zyklus 9) nach 7,9 bzw. 7,8 Monaten erreicht wurde. Die PRO-Fragebögen wurden daher zum Teil länger ausgefüllt als die mediane Dauer der Alpelisib-Gabe (Median 5,5 Monate), jedoch in der Regel nicht über das Ende der Fulvestrant-Gabe (Median: 8,3 Monate) hinaus.</p> <p>III. Im Placebo + Fulvestrant-Arm wurde die Schwelle von 50 % bei der Anzahl der Patientinnen in der Studie mit 78 von 172 Patientinnen (45,3 %) beim Zyklus 9 nach ca. 8 Monaten unterschritten. Bis zum vorherigen Zyklus 7 nach ca. 6 Monaten hatten insgesamt 81 von 172 Patientinnen (47,1 %) auswertbare Fragebögen. Dementsprechend verschiebt sich der Median zur PRO-Follow-up-Zeit (3,8 bzw. 3,7 Monate) auf den vorherigen Untersuchungszeitpunkt bei Zyklus 5 nach ca. 4 Monaten. Placebo wurde im Median über einen Zeitraum von 4,6 Monate gegeben und Fulvestrant im Median 5,5 Monate.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IV. Diese Zahlen stehen im Einklang mit den Vorgaben im Studienprotokoll, wonach die Fragebögen bis zur Krankheitsprogression auszufüllen waren und nach dem Behandlungsende nur dann, wenn die Therapie aus anderen Gründen als Tod, „Loss-to-Follow-up“, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Krankheitsprogression beendet wurde. Zu den anderen Gründen zählte insbesondere der Abbruch der Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse, wobei Alpelisib bzw. Placebo bei 26,6 % bzw. 5,8 % der Patientinnen vorzeitig beendet wurde und Fulvestrant bei 3,6 % bzw. 1,8 % der Patientinnen.</p>	
S. 30	<p>Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an [9], dass bei den Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Schätzungen der mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn gemittelt über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie erforderlich seien.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Mit dieser Stellungnahme werden geeignete Responderanalysen vorgelegt, bei denen als Responsekriterium post hoc genau 15 % der Skalenspannweiten definiert wurde [5, 6],. Dementsprechend werden Analysen zu stetigen Daten gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 6.0 vom 05.11.2020) nicht mehr für die Nutzenbewertung benötigt [25].</p>	<p>Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, nach. Die Verschlechterung wurde definiert über ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite. Diese werden hier für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p>
S. 30	<p>Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an [9], dass in Modul 4 A nicht die Operationalisierung der UEs von besonderem Interesse beschrieben werden. Außerdem sei nicht dargestellt, ob diese a priori festgelegt waren.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sieben der acht in Modul 4A dargestellten UEs von besonderem Interesse (AESI) waren a priori definiert und wie folgt operationalisiert (UEs, welche dem jeweiligen AESI zugeordnet wurden, sind inklusive der dazugehörigen MedDRA-Terms und -Codes in Tabelle 10 dargestellt):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperglykämie: Hyperglykämie und new-onset Diabetes mellitus - Exanthem/Hautausschlag - Schwere subkutane Reaktionen (CTCAE-Grad 3/4): Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme - Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen - Pneumonitis inklusive interstitielle Lungenerkrankung und akute interstitielle Pneumonitis - Gastrointestinale Toxizität (Oberbegriffe: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen) - Pankreatitis bzw. akute Pankreatitis (exklusive unspezifische Symptome) [26]. <p>Im Zuge der Auswertungen zum 2. Datenschnitt wurde das UE „Osteonekrose des Kiefers“ als weiteres AESI hinzugefügt. Auch wenn dieses AESI nicht a priori festgelegt war, hat Novartis dies im Modul 4A dargestellt, damit alle im EPAR beschriebenen AESI [7] aufgeführt sind.</p>	
S. 37	<p>Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an [9], dass für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ keine Informationen zum Anteil an SUEs oder schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3/4) vorliegen würden. Daher wurde der Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß der neuen Dossievorlage müssen die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden. Dies wurde entsprechend in Modul 4A umgesetzt. Eine Notwendigkeit zur Differenzierung der Abbruchgründe nach SUEs oder schweren UEs ist aus der Modulvorlage nicht ersichtlich und zudem für die hier durchgeführte Bewertung des Zusatznutzens ohne Relevanz.</p>	
S. 61	<p>Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an [9], dass die bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation getroffenen Annahmen und das zugehörige methodische Vorgehen dazu führten, dass die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet sei. Die maßgeblichen Gründe hierzu sowie weitere vom IQWiG angeführte Aspekte beziehen sich auf die Berechnungsschritte 1, 2 und 4.</p> <p>Hierzu nimmt Novartis wie folgt Stellung:</p> <p><u>Vom IQWiG angegebene Begründungen bzw. Aspekte zu Schritt 1:</u> <i>„Durch das Vorgehen des pU bleiben insbesondere Patientinnen unberücksichtigt, die sich im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ohne kurative Behandlungsoption befinden und in diesem Stadium länger als 1 Jahr leben. Beispielsweise ist der vom pU angeführten Auswertung des TRM [14] ein relatives Überleben über 2 Jahre bei 56,2% der Patientinnen mit Metastasen zu entnehmen.“</i></p> <p>Für Alpelisib + Fulvestrant als endokrin-basierte Erstlinientherapie (Teilpopulation A1) ist dieser Aspekt unerheblich, da die Situation der Einleitung der ersten Therapielinie ebenso nur einmalig im Krankheitsverlauf entsteht wie das Todesereignis.</p> <p>Auf Patientinnen mit endokrin-basierter Zweitlinientherapie (Teilpopulation B1) kann das vom IQWiG erwähnte relative Überleben im lokal fortgeschrittenen oder</p>	<p>Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA im Grundsatz für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Palbociclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 18. Mai 2017).</p> <p>Da die Behandlung mit Alpelisib jedoch im Gegensatz zu Palbociclib beschränkt ist auf Patientinnen, die bereits eine vorangegangene endokrine Monotherapie erhalten und die eine PIK3CA-Mutation haben, wurde eine weitere Eingrenzung der Zielpopulation unter Anwendung der vom pharmazeutischen Unternehmer genannten Anteilswerte vorgenommen.</p> <p>Weiterhin ergeben sich – wie bereits in dem Beschluss zu Ribociclib vom 20. August 2020 – durch die Verwendung von aktuelleren Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland sowie durch die Berücksichtigung des aktuellen Anteils der Patientinnen in der</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>metastasierten Stadium nicht angewandt werden, da diese zunächst eine Therapielinie als endokrine Monotherapie erhalten müssen mit dementsprechend verkürzten Überlebenszeiten ab der nachfolgenden Therapielinie. Außerdem steht im Verlauf des ersten Jahres nach Einleitung einer endokrinen Erstlinientherapie als Monotherapie nur eine Minderheit der Patientinnen überhaupt für die nächste Therapielinie zur Verfügung. Dies ergibt sich aus dem medianen PFS von 16,6 Monaten (95%-KI: 10,9 – 22,6 Monate) bei einer endokrinen Erstlinientherapie als Monotherapie, für die Patientinnen im deutschen Behandlungsalltag ausgewählt wurden (Daten aus dem PRAEGNANT-Register [27]. Abgesehen davon wird jedoch ein weitaus größerer Anteil der Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium CDK4/6-Inhibitoren als endokrin-basierte Erstlinientherapie erhalten (s. entsprechend Guidelines bzw. Empfehlungen [28, 29] und benötigt daher zunächst eine endokrine Zweitlinientherapie als Monotherapie, bevor die Anwendung von Alpelisib + Fulvestrant in Betracht kommt.</p> <p>Die im September 2020 veröffentlichte neue Guideline „5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC)“ empfiehlt, dass Alpelisib + Fulvestrant erst nach einer Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren angewendet werden sollte: <i>„The ABC panel considers alpelisib a treatment option for patients with ER-positive/HER2-negative PIK3CA-mutated ABC, but in view of the higher benefit provided by CDK4/6 inhibitors, alpelisib plus ET should be used after CDK4/6 plus ET.“</i> [28]. Dies deckt sich mit den aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [29]. Dementsprechend stellt die für die Teilpopulation A1 getroffene Annahme zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine deutliche Überschätzung dar. Es ist davon auszugehen, dass</p>	<p>GKV-Zielpopulation von 87,7 % weitere geringfügige Abweichungen.</p> <p>Die Berechnung der Anzahl der Männer in der GKV-Zielpopulation erfolgt auf Basis der Berechnung der Anzahl der Frauen. Für den Anteil an Patienten mit PIK3CA-Mutation wurde trotz Unsicherheiten aufgrund von limitierten Quellen der Mittelwert der Spanne von 11,8 % - 36% herangezogen. Unter Anwendung des vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Anteilswertes von 0,9% Männer mit Mammakarzinom an allen Betroffenen mit Mammakarzinom sowie unter Anwendung der weiteren vom pharmazeutischen Unternehmer zugrunde gelegten Anteilswerte für das HR-positive und HER2-negative Mammakarzinom, und für den GKV-Anteil und des Anteils an Patienten mit PIK3CA-Mutation wurde eine Neuberechnung der Patientenzahlen für Männer vorgenommen.</p> <p>Die genannte Spanne berücksichtigt die vorliegenden Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alpelisib + Fulvestrant als Erstlinientherapie nur in wenigen Ausnahmefällen zur Anwendung kommt.</p> <p><u>Vom IQWiG angegebene Begründungen bzw. Aspekte zu Schritt 2:</u> „<i>Es ist unklar, inwieweit die Spanne des Anteilswerts für das HR-positive und HER2-negative Mammakarzinom auf Basis der Auswertungen des TMK [15] und des TRM [16] für die Gesamtheit der Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ohne kurative Behandlungsoption in der GKV repräsentativ ist. Dabei ist auch die eingeschränkte Aktualität (Daten ab dem Jahr 2002 bis zum Jahr 2015) zu beachten, da sich die Verfügbarkeit und der Einsatz von Therapien in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus inzwischen deutlich geändert hat [19]. Dies wiederum kann in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus zu inzwischen unterschiedlichen Überlebenszeiten führen, sodass ein abweichender Anteilswert für das HR-positive und HER2-negative Mammakarzinom bei prävalenten Patientinnen und Patienten nicht auszuschließen ist.</i>“</p> <p>Die im Modul 3A dargestellte aktuellste Publikation zum PRAEGNANT-Register mit Daten zu dieser Fragestellung bezieht sich auf den Erhebungszeitraum Juli 2014 bis Mai 2019: Bei 1.803 von 2.816 Patientinnen (64,0 %) aus 54 deutschen Studienzentren mit fortgeschrittenem Mammakarzinom war der Tumor HR-positiv/HER2-negativ [30]. Zuvor publizierten Hartkopf et al. (2018) Daten zum PRAEGNANT-Register basierend auf den ersten Teil zu diesem Erhebungszeitraum (Juli 2014 bis März 2017), wobei 958 von 1.401 Patientinnen (68,4 %) ein HR-positives/HER2-negatives fortgeschrittenes Mammakarzinom hatten [31]. Hieraus ergibt sich eine abnehmende Tendenz bei den HR-positiven/HER2-negativen</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mammakarzinomen im fortgeschrittenen Stadium, was möglicherweise auf deutliche Verbesserungen der (neo-)adjuvanten Therapie mit weniger Rezidiven zurückzuführen ist. Das IQWiG weist daher zurecht auf einen möglicherweise abweichenden Anteilswert hin. In Anbetracht der Daten aus dem PRAEGNANT-Register hätte dies eine Überschätzung zur Folge.</p> <p><u>Vom IQWiG angegebene Begründungen bzw. Aspekte zu Schritt 4:</u> „Die zu Schritt 2 beschriebenen Unsicherheiten aufgrund der inzwischen veränderten Therapiesituationen gelten auch für Schritt 4, für den daher abweichende Anteilswerte zu Vorbehandlungen nicht auszuschließen sind. Darüber hinaus bestehen weitere Unsicherheiten, weil sich die veranschlagten Anteilswerte teilweise in den Quellen nicht ausschließlich auf postmenopausale Patientinnen beziehen [15] bzw. eine solche Beschränkung nicht angegeben ist [19] und / oder weil für einen hohen Anteil eine (neo-)adjuvante Therapie dokumentiert war [15]. Die Übertragbarkeit auf die Gruppen b und c (Gemeinsamkeit beider Gruppen: keine [neo-]adjuvante endokrine Monotherapie) ist somit fraglich. Eine zusätzliche Unsicherheit besteht dadurch, dass lediglich die Anteilswerte berücksichtigt werden, die in der Quelle für den Zeitraum November 2017 bis Oktober 2018 angegeben sind. Die Zielpopulation umfasst jedoch auch Patientinnen, die eine endokrine Monotherapie vor oder nach diesem Zeitraum erhalten haben und für die die Anteilswerte deutlich abweichen können (für die ausgewertete Population: rückblickend bis November 2014 bis zu 55% [19] statt der vom pU berücksichtigten 9,3 % bis 15,7 %).“</p> <p>Wie oben zum Schritt 2 dargestellt, haben die Fortschritte bei der (neo-)adjuvanten Therapie möglicherweise dazu geführt, dass weniger Patientinnen mit HR-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>positivem/HER2-negativen Mammakarzinom eine Metastasierung erleiden, als dies aus Quellen mit früheren Erhebungszeiträumen hervorgeht. Dementsprechend würde die im Modul 3A dargestellte Berechnung zum Anteil der Gruppe a (Patientinnen mit (neo-)adjuvanter endokriner Therapie) in Relation zu den Gruppen b und c (keine (neo-)adjuvante endokrine Therapie) einen zu hohen Wert ergeben, so dass letztendlich aufgrund der weiteren Berechnungsschritte von einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auszugehen wäre.</p> <p>Die vom IQWiG angemerkten Unsicherheiten durch die Verwendung von Daten, die den Menopausenstatus der Patientinnen nicht berücksichtigen, ist als gering einzustufen: Basierend auf Zahlen aus dem PRAEGNANT-Register [31] ist der Anteil der postmenopausalen Patientinnen bei HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinomen mit 84,8 % bis 86,5 % hoch (s. Schritt 3 in Modul 3A). Die bei den prä- und perimenopausalen Patientinnen durchgeführten antineoplastischen Therapien haben daher einen untergeordneten Einfluss auf die von Schneeweiss et al. (2020) ermittelten Anteile der endokrinen Monotherapien in den verschiedenen Therapielinien.</p> <p>Bei der Berechnung wurde aus guten Gründen der Anteil der endokrinen Monotherapie im aktuellsten Zeitraum November 2017 bis Oktober 2018 zugrunde gelegt: Es kommen nur sehr wenige Patienten, deren endokrine Monotherapie vor November 2017 initiiert wurde, für eine Alpelisib + Fulvestrant-Therapie in Betracht. Dies ergibt sich aus den Medianen zum progressionsfreien Überleben unter der endokrinen Monotherapie von 16,6 Monaten, 8,7 Monaten und 4,7 Monaten in der ersten, zweiten und dritten Linie [27]. Im Vergleich zu den Zeiträumen vor November 2017 könnte der Zeitraum ab Oktober 2018 bis 2020 eine größere Bedeutung haben, für den jedoch keine Zahlen vorliegen. Anhand der vier von Schneeweiss et al. (2020) untersuchten Zeiträume zeigen sich eindeutige Tendenzen mit Abnahmen der Anteile der endokrinen</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monotherapie von 55,0 % auf 9,3 % in der ersten Therapielinie, von 53,8 % auf 15,6 % in der zweiten Therapielinie und von 34,8 % auf 15,7 % in der dritten Therapielinie. Ab Oktober 2018 sind Abweichungen nach oben von dem für die Berechnung zugrunde gelegten aktuellsten Zeitraum nicht zu erwarten. Hier ist auch zu berücksichtigen, dass die Kombinationen aus CDK4/6-Inhibitor + endokrine Therapie zwischenzeitlich als neuer Therapiestandard eingestuft wurde [28].</p> <p><u>Fazit:</u> Novartis stimmt mit dem IQWiG überein, dass die Berechnungsschritte mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind. In der Summe der oben angeführten Aspekte führt dies dazu, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt wird. In der Versorgungsrealität ist aufgrund der neuen Guidelines bzw. Empfehlungen [28, 29] nur in wenigen Ausnahmefällen mit der Anwendung von Apelisib + Fulvestrant als Erstlinientherapie zu rechnen.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 64	Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an [9], dass für Everolimus wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen. Für Everolimus in Kombination mit Exemestan stellen die vom pU angegebenen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die Kostenberechnung werden grundsätzlich die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zugelassenen und in der

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr eine Überschätzung dar, da für Everolimus wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen. Der pU veranschlagt für Everolimus überwiegend Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen, die laut Fachinformation lediglich empfohlen sind. Für Exemestan sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu veranschlagen.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Everolimus ist der Wirkstoff des von Novartis entwickelten, zugelassenen und vertriebenen Arzneimittels Afinitor®. Afinitor® ist unter anderem zugelassen für folgende Indikation: „Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.“ („Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom“).</p> <p>Novartis hält mehrere Zweitverwendungspatente und/oder regulatorische Exklusivitätsrechte in Bezug auf Everolimus in Deutschland. Eines dieser Zweitverwendungspatente ist das europäische Patent EP 3 351 246 (DE 602 49 915.1) ("EP '246"), das am 22. Mai 2019 erteilt wurde. Es schützt die Verwendung von Everolimus in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor zur Behandlung von hormonrezeptorpositiven Brusttumoren. Zu den Aromatasehemmern gehört Exemestan, das ausdrücklich in den Patentansprüchen enthalten ist. Das EP '246 schützt daher die Indikation Brustkrebs. Es läuft am 18. Februar 2022 aus.</p> <p>Novartis ist der Ansicht, dass das Herstellen, Anbieten, Inverkehrbringen oder Verwenden eines generischen Everolimus-Produkts zur Verwendung in Kombination mit</p>	<p>Lauer-Taxe gelisteten Arzneimittel herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Exemestan (als Aromatasehemmer) zur Behandlung des Hormonrezeptor-positivem fortgeschrittenen Brustkrebs oder der Import oder Besitz eines solchen generischen Everolimus-Produkts zu den genannten Zwecken in Deutschland das EP '246 gemäß § 9 Satz 1 und 2 Nr. 1 des deutschen Patentgesetzes verletzt.</p> <p>Novartis hat daher zur Verteidigung ihrer Patentrechte in Deutschland Verletzungsklagen gegen generische Everolimus-Produkte eingereicht, die in der Lauer-Taxe für die oben definierte Indikation Brustkrebs gelistet sind und in Deutschland vermarktet werden.</p> <p>In zwei dieser Verfahren, die EP '246 betreffen, hat das Landgericht Düsseldorf mit Urteilen vom 3. November 2020 zwei Generika-Anbietern untersagt, Everolimus-haltige Präparate in Deutschland anzubieten, die zur Verwendung in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Hormonrezeptor-positiven Brusttumoren vorgesehen sind. Diese Urteile sind in erster Instanz ergangen und noch nicht rechtskräftig. Sie sind vorläufig vollstreckbar [32, 33].</p> <p>Gemäß den Kriterien 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO kommen nur für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht. Generische Everolimus-Produkte, die nicht für die Verwendung für das Hormonrezeptor-positive, fortgeschrittene Mammakarzinom zugelassen sind (auch wenn sie als solche in Deutschland vermarktet werden), können daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie dienen, da diese Produkte den Novartis gewährten Patentschutz verletzen.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile*	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher ist ausschließlich Everolimus unter dem Handelsnamen Afinitor als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen und bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen.	
*Sofern es sich um Anmerkungen des IQWiG zu den Teilpopulationen A1 und B1 handelt, werden nur die Seitenzahlen zu den Anmerkungen im IQWiG-Bericht zur Teilpopulation A1 angegeben. Die Stellungnahme bezieht sich dann auch auf die gleichlautenden Anmerkungen des IQWiG zur Teilpopulation B1.		

Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Gesamtpopulation)

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens	
Gesamtpopulation 3. Datenschnitt 23. April 2020	Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest		
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	Median (Monate): 39,3 vs. 31,4 HR: 0,86 [0,64; 1,15]; p = 0,30	Zusatznutzen nicht belegt	
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 11,0 vs. 5,7 HR: 0,64 [0,50; 0,81]; p = 0,0002 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) **			
Fatigue			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 33,1 vs. n.e. HR: 1,23 [0,78; 1,93]; p = 0,368	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 9,3 vs. 15,0 HR: 1,44 [1,00; 2,06]; p = 0,0496		
Übelkeit / Erbrechen			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,13 [0,65; 1,95]; p = 0,671	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 7,4 vs. n.e. HR: 2,18 [1,48; 3,20]; p < 0,001		
Schmerzen			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 33,2 vs. 19,4 HR: 0,68 [0,45; 1,02]; p = 0,062	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 11,1 vs. 7,2 HR: 0,78 [0,56; 1,08]; p = 0,138		
<u>Interaktionstest</u>			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		p < 0,001	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		p = 0,014	
Baseline-ECOG-PS			
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 28,6 vs. n.e. HR: 1,27 [0,75; 2,18]; p = 0,372	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten	Median (Monate): 9,3 vs. 11,0	

Endpunktkategorie Endpunkt		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtpopulation 3. Datenschnitt 23. April 2020			
	Verschlechterung	HR: 1,04 [0,69; 1,58]; p = 0,833	
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 35,0 vs. 7,5 HR: 0,22 [0,10; 0,48]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen; Ausmaß erheblich
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 11,1 vs. 3,7 HR: 0,40 [0,21; 0,74]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Dyspnoe			
Gesamtpopulation			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,44 [0,26; 0,75]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 22,6 vs. 12,9 HR: 0,69 [0,48; 1,00]; p = 0,051	
Schlaflosigkeit			
Gesamtpopulation			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 35,9 vs. 33,4 HR: 0,92 [0,60; 1,43]; p = 0,730	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 11,1 vs. 22,1 HR: 1,18 [0,83; 1,68]; p = 0,357	
Appetitverlust			
Gesamtpopulation			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 1,06 [0,68; 1,67]; p = 0,794	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 4,0 vs. 19,4 HR: 1,84 [1,31; 2,57]; p < 0,001	
Obstipation			
Gesamtpopulation			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,51 [0,28; 0,96]; p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 16,5 HR: 0,59 [0,39; 0,88]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: hoch	

Endpunktkategorie Endpunkt		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtpopulation 3. Datenschnitt 23. April 2020			
Baseline-ECOG-PS		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,048 p = 0,024
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,89 [0,40; 1,95]; p = 0,765	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 28,6 vs. 19,4 HR: 0,82 [0,50; 1,34]; p = 0,432	
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 22,1 HR: 0,20 [0,06; 0,75]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 5,6 HR: 0,32 [0,14; 0,72]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Diarrhoe			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 2,49 [1,25; 4,94]; p = 0,007	Geringerer Nutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 5,6 vs. n.e. HR: 3,38 [2,22; 5,16]; p < 0,001	
Krankheitssymptomatik (BPI-SF)***			
Stärkster Schmerz			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 30,4 vs. 30,6 HR: 0,75 [0,49; 1,15]; p = 0,190	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 12,9 vs. 9,3 HR: 0,80 [0,57; 1,12]; p = 0,201	
Baseline-ECOG-PS		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p < 0,001 p = 0,008
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 30,4 vs. 41,7 HR: 1,54 [0,87; 2,72]; p = 0,122	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 9,3 vs. 12,9 HR: 1,12 [0,73; 1,71]; p = 0,565	

Endpunktkategorie Endpunkt		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtpopulation 3. Datenschnitt 23. April 2020		ggf. p-Wert zum Interaktionstest	
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 11,2 HR: 0,17 [0,06; 0,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen; Ausmaß erheblich
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 27,9 vs. 5,6 HR: 0,39 [0,20; 0,77]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Schmerz-Schweregrad-Index			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 41,4 vs. 41,7 HR: 0,85 [0,51; 1,42]; p = 0,555	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 19,4 vs. 16,6 HR: 0,92 [0,62; 1,35]; p = 0,668	
		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	p = 0,023
		Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p > 0,05
Baseline-ECOG-PS			
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. 41,7 HR: 1,41 [0,73; 2,72]; p = 0,279	Zusatznutzen nicht belegt
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 14,8 HR: 0,31 [0,11; 0,89]; p = 0,022	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
Schmerz-Interferenz-Index			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 0,79 [0,46; 1,36]; p = 0,398	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 27,6 vs. 22,1 HR: 0,86 [0,57; 1,29]; p = 0,456	
		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	p = 0,010
		Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p > 0,05
Baseline-ECOG-PS			
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 1,43 [0,71; 2,92]; p = 0,315	Zusatznutzen nicht belegt
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 14,8 HR: 0,23 [0,07; 0,71]; p = 0,006	Zusatznutzen; Ausmaß erheblich

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens	
Gesamtpopulation 3. Datenschnitt 23. April 2020			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) §			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,5 vs. n.e. HR: 0,86 [0,54; 1,35]; p = 0,493	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 22,1 vs. 22,1 HR: 1,17 [0,81; 1,70]; p = 0,421		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) §			
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. 25,0 HR: 0,75 [0,50; 1,13]; p = 0,168	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 7,3 vs. 9,2 HR: 1,18 [0,85; 1,65]; p = 0,333		
Körperliche Funktion			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,68 [0,39; 1,17]; p = 0,165	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,86 [0,55; 1,35]; p = 0,506		
Baseline-ECOG-PS			
Interaktionstest			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		p = 0,005	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		p = 0,032	
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,5 vs. n.e. HR: 1,28 [0,62; 2,66]; p = 0,502	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,24 [0,70; 2,21]; p = 0,456	
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 16,6 HR: 0,27 [0,09; 0,75]; p = 0,008	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 12,9 HR: 0,49 [0,21; 1,11]; p = 0,078	
Rollenfunktion			
Gesamtpopulation			

Endpunktkategorie Endpunkt		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtpopulation 3. Datenschnitt 23. April 2020			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 26,3 vs. 25,0 HR: 0,80 [0,54; 1,17]; p = 0,251	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 9,2 vs. 7,4 HR: 1,00 [0,73; 1,37]; p = 0,955	
Baseline-ECOG-PS		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,006 p = 0,007
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 26,3 vs n.e. HR: 0,30 [0,78; 2,16]; p = 0,301	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 9,2 vs. 16,5 HR: 1,44 [0,96; 2,18; p = 0,076	
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 19,5 vs. 7,4 HR: 0,45 [0,23; 0,88]; p = 0,017	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 5,6 vs. 3,7 HR: 0,58 [0,33; 1,01]; p = 0,047	
Emotionale Funktion			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 47,0 vs. n.e. HR: 0,97 [0,62; 1,52]; p = 0,904	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 11,1 vs. 17,1 HR: 1,18 [0,82; 1,69]; p = 0,377	
Kognitive Funktion			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 33,1 vs. 25,6 HR: 0,68 [0,45; 1,04]; p = 0,077	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 7,4 vs. 12,9 HR: 1,11 [0,80; 1,54]; p = 0,528	
Soziale Funktion			
Gesamtpopulation			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 30,4 vs. 30,4 HR: 0,99 [0,64; 1,54]; p = 0,957	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 5,6 vs. 16,5 HR: 1,80 [1,28; 2,54]; p < 0,001	

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtpopulation 3. Datenschnitt 23. April 2020		
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 3,97 [2,92; 5,41]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 27,3 vs. n.e. HR: 2,01 [1,33; 3,04]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[†] führten	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,94 [2,49; 9,80]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)		
Hyperglykämie	Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 10,94 [6,55; 18,26]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Exanthem/Hautausschlag	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
Schwere kutane Reaktionen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,081	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,29 [1,88; 9,78]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Pneumonitis	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,73 [0,16; 19,15]; p = 0,651	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gastrointestinale Toxizität	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
Pankreatitis	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,97 [0,46; 2,04]; p = 0,932	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Osteonekrose des Kiefers	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,60 [1,02; 20,76]; p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens[‡]
* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. ** Eine Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.		

Endpunktkategorie Endpunkt Gesamtpopulation 3. Datenschnitt 23. April 2020	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</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 26,6 % 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 5 von 11 Kieferosteonekrosen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm vor (kein signifikanter Unterschied versus Placebo + Fulvestrant: p = 0,052). 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>		

Abbildungen zu Endpunkten mit Zusatznutzen in der Gesamtpopulation

Number of subjects still at risk

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

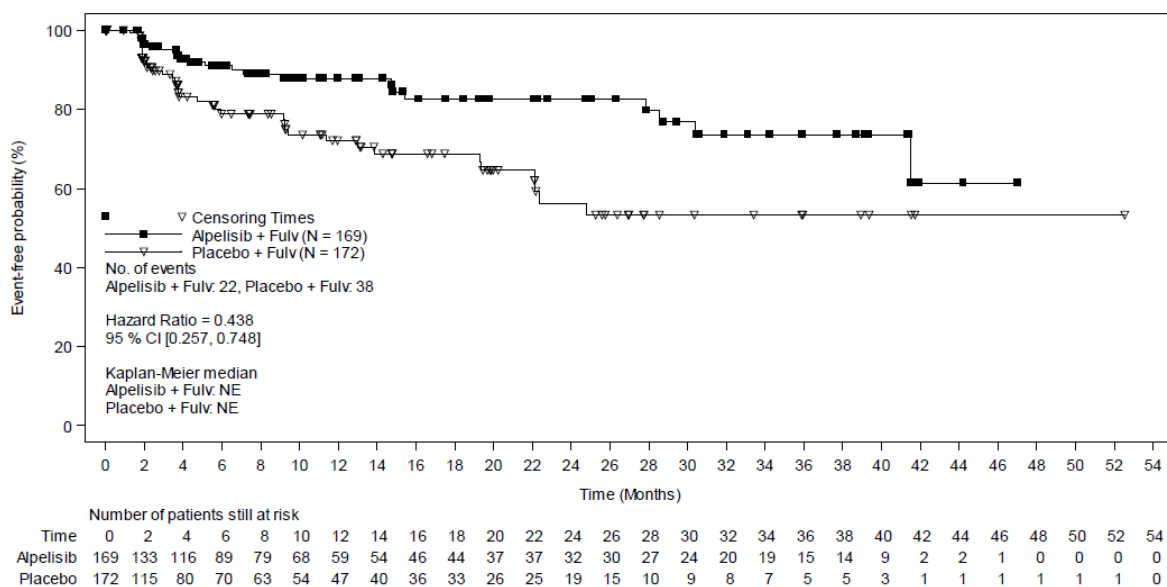


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

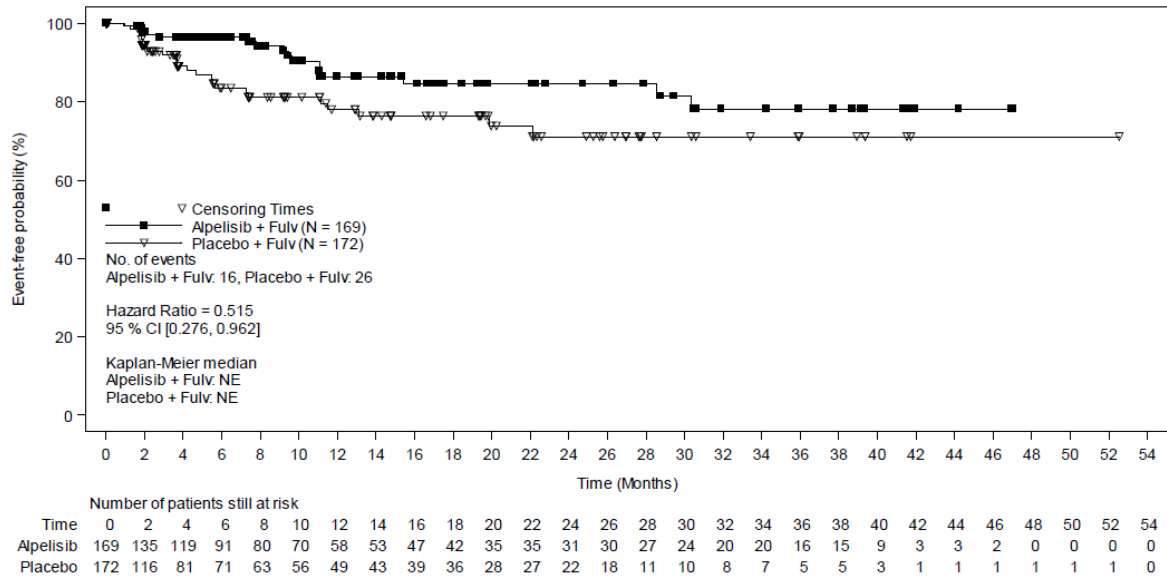


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zur bewertenden Arzneimittel - Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Teilpopulation A1, Erste Therapielinie)

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Erste Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020	Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Median (Monate): 41,9 vs. 34,5 HR: 0,78 [0,51; 1,19]; p = 0,25	Zusatznutzen nicht belegt
Lunge und/oder Lebermetastasen Interaktionstest: p = 0,025		
nein	Median (Monate): 41,9 vs. n.e. HR: 1,49 [0,74; 3,01]; p = 0,26	Zusatznutzen nicht belegt
ja	Median (Monate): 40,6 vs. 22,2 HR: 0,52 [0,30; 0,91]; p = 0,02	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 11,0 vs. 6,8 HR: 0,68 [0,48; 0,95]; p = 0,02 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)**		
Fatigue		
Teilpopulation A1		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,27 [0,68; 2,35]; p = 0,454	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 15,4 vs. 16,6 HR: 1,33 [0,82; 2,15]; p = 0,264	
Übelkeit und Erbrechen		
Teilpopulation A1		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,35 [0,58; 3,12]; p = 0,481	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 9,2 vs. n.e. HR: 2,44 [1,37; 4,35]; p = 0,002	
Schmerzen		
Teilpopulation A1		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. 33,1 HR: 0,62 [0,35; 1,12]; p = 0,111	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 14,7 vs. 7,5 HR: 0,80 [0,50; 1,26]; p = 0,332	

Endpunktkategorie Endpunkt		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
Erste Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020			
Baseline-ECOG-PS		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,003 p = 0,019
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 1,04 [0,51; 2,12]; p = 0,926	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 11,1 vs. 11,0 HR: 1,06 [0,61; 1,85]; p = 0,824	
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 7,4 HR: 0,16 [0,04; 0,61]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen; Ausmaß erheblich
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 22,1 vs. 5,6 HR: 0,24 [0,08; 0,67]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Dyspnoe			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,61 [0,31; 1,20]; p = 0,150	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 16,6 vs. 19,4 HR: 1,04 [0,63; 1,70]; p = 0,879	
Schlaflosigkeit			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 41,7 HR: 0,89 [0,48; 1,65]; p = 0,718	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 22,1 vs. 22,1 HR: 0,96 [0,58; 1,58]; p = 0,883	
Appetitverlust			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 1,20 [0,64; 2,26]; p = 0,565	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 4,2 vs. 22,1 HR: 2,01 [1,25; 3,22]; p = 0,003	
Obstipation			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,63 [0,25; 1,57]; p = 0,315	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
Erste Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,62 [0,35; 1,11]; p = 0,102	
Baseline-ECOG-PS		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,026 p = 0,020
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,55 [0,45; 5,32]; p = 0,480	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 30,4 vs. n.e. HR: 0,95 [0,47; 1,93]; p = 0,884	
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 22,1 HR: 0,09 [0,01; 0,80]; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 5,5 HR: 0,17 [0,05; 0,66]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Diarrhoe			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 2,79 [1,02; 7,60]; p = 0,037	Geringerer Nutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 7,4 vs. n.e. HR: 3,96 [2,13; 7,35]; p = <0,001	
Krankheitssymptomatik (BPI-SF) ***			
Stärkster Schmerz			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 38,7 vs. 41,7 HR: 0,96 [0,53; 1,75]; p = 0,896	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 13,1 vs. 11,2 HR: 0,91 [0,57; 1,45]; p = 0,700	
Schmerz-Schweregrad Index			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 41,4 vs. 41,7 HR: 1,16 [0,57; 2,38]; p = 0,676	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 19,4 vs. 16,6 HR: 1,14 [0,68; 1,93]; p = 0,616	

Endpunktkategorie Endpunkt		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
Erste Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020			
Schmerz-Interferenz Index			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 0,70 [0,32; 1,53]; p = 0,373	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 27,6 vs. 24,8 HR: 0,84 [0,48; 1,49]; p = 0,559	
		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,024 p > 0,05
Baseline-ECOG-PS			
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 1,29 [0,49; 3,41]; p = 0,611	Zusatznutzen nicht belegt
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 13,1 HR: 0,16 [0,03; 0,92]; p = 0,028	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)[§]			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 41,5 vs. n.e. HR: 0,97 [0,54; 1,76]; p = 0,917	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 22,1 vs. 22,3 HR: 1,24 [0,75; 2,04]; p = 0,418	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)[§]			
Global Health Status[§]			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 38,7 vs. 27,0 HR: 0,80 [0,45; 1,43]; p = 0,454	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 9,2 vs. 7,5 HR: 1,07 [0,68; 1,68]; p = 0,786	
Körperliche Funktion			
Teilpopulation A1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,64 [0,31; 1,33]; p = 0,230	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,78 [0,42; 1,45]; p = 0,434	

Endpunktkategorie Endpunkt		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
Erste Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020			
Lunge und/oder Lebermetastasen		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,025 p > 0,05
nein	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 33,1 vs. n.e. HR: 1,29 [0,47; 3,55]; p = 0,621	Zusatznutzen nicht belegt
ja	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,25 [0,07; 0,91]; p = 0,023	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
Rollenfunktion			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,4 vs. n.e. HR: 0,88 [0,50; 1,55]; p = 0,665	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 11,0 vs. 13,1 HR: 1,00 [0,63; 1,56]; p = 0,972	
Lunge und/oder Lebermetastasen		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,019 p > 0,05
nein	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 26,3 vs. n.e. HR: 1,61 [0,75; 3,47]; p = 0,221	Zusatznutzen nicht belegt
ja	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 24,9 HR: 0,36 [0,14; 0,95]; p = 0,032	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
Emotionale Funktion			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,90 [0,48; 1,69]; p = 0,750	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 11,1 vs. 26,9 HR: 1,30 [0,78; 2,18]; p = 0,315	
Lunge und/oder Lebermetastasen		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,016 p > 0,05
nein	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 28,7 vs. n.e. HR: 1,71 [0,73; 3,99]; p = 0,213	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
Erste Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020			
ja	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,31 [0,10; 0,99]; p = 0,037	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
Kognitive Funktion			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. 24,9 HR: 0,73 [0,42; 1,25]; p = 0,252	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 5,6 vs. 12,9 HR: 1,10 [0,70; 1,71]; p = 0,672	
Soziale Funktion			
Teilpopulation A1			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 44,2 vs. n.e. HR: 1,09 [0,58; 2,04]; p = 0,798	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 5,6 vs. 16,5 HR: 1,89 [1,17; 3,05]; p = 0,009	
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis			
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)		Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 3,48 [2,30; 5,29]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		Median (Monate): 38,6 vs. n.e. HR: 1,85 [1,04; 3,30]; p < 0,035 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[†] führten		Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,62 [1,89; 11,26]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)			
Hyperglykämie		Median (Monate): 1,3 vs. n.e. HR: 14,16 [6,44; 31,12]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Exanthem/Hautausschlag		Median (Monate): 1,2 vs. n.e. HR: 12,88 [5,50; 30,19]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwere kutane Reaktionen		Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,077	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen		Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 3,07 [1,22; 7,74]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
Erste Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020		
Pneumonitis	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,62 [0,14; 18,05]; p = 0,693	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gastrointestinale Toxizität	Median (Monate): 1,2 vs. n.e. HR: 3,99 [2,48; 6,40]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Pankreatitis	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,39 [0,12; 1,31]; p = 0,117	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Osteonekrose des Kiefers	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,02 [0,47; 34,52]; p = 0,169	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</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.</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>		

Abbildung zum Endpunkt mit Zusatznutzen in der gesamten Teilpopulation A1

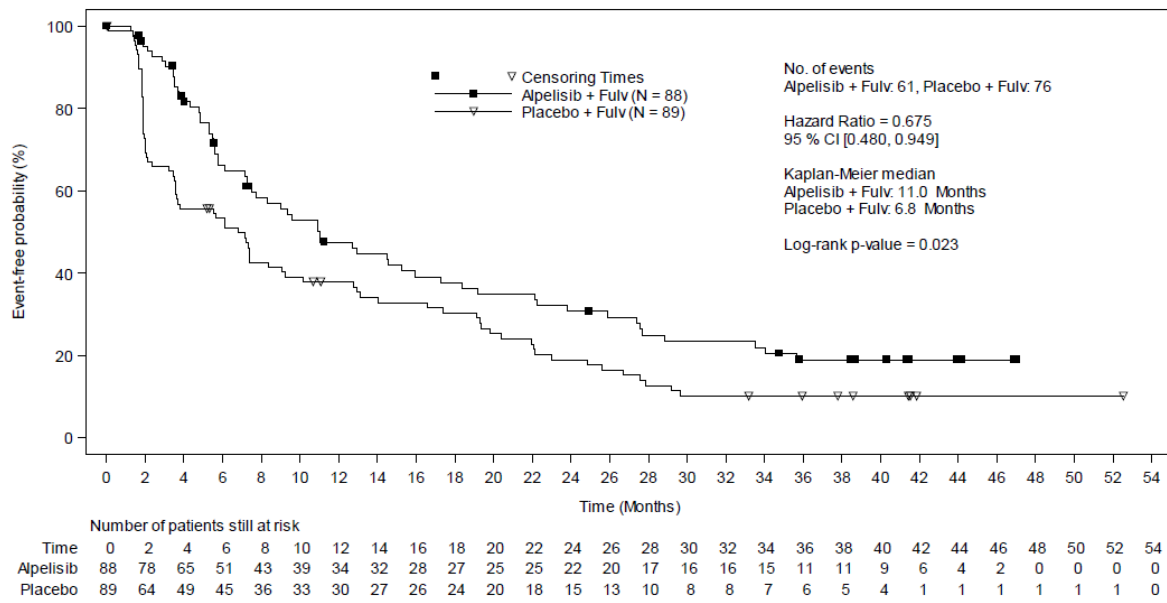


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1 (Datenschnitt 23. April 2020)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Teilpopulation B1, Zweite Therapielinie)

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Zweite Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020	Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Median (Monate): 37,2 vs. 31,2 HR: 0,93 [0,61; 1,43]; p = 0,75	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 10,9 vs. 3,7 HR: 0,63 [0,45; 0,89]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)**		
Fatigue		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 28,6 vs. n.e. HR: 1,20 [0,61; 2,34]; p = 0,604	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 7,4 vs. n.e. HR: 1,71 [0,98; 2,96]; p = 0,054	
Übelkeit und Erbrechen		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 31,9 vs. 30,6 HR: 1,07 [0,51; 2,22]; p = 0,857	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 7,4 vs. 12,9 HR: 1,89 [1,12; 3,18]; p = 0,016	
Schmerzen		
Teilpopulation B1		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 27,9 vs. 19,4 HR: 0,75 [0,42; 1,33]; p = 0,326	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 9,2 vs. 6,5 HR: 0,79 [0,49; 1,28]; p = 0,330	

Endpunktkategorie Endpunkt		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Zweite Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020		Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	
Baseline-ECOG-PS		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,029 p > 0,05
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 19,4 vs. n.e. HR: 1,60 [0,68; 3,77]; p = 0,276	Zusatznutzen nicht belegt
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 27,9 vs. 9,2 HR: 0,36 [0,13; 1,03]; p = 0,047	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
Dyspnoe			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 41,5 vs. 22,1 HR: 0,22 [0,08; 0,59]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 22,6 vs. 9,2 HR: 0,39 [0,22; 0,70]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Schlaflosigkeit			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 30,6 vs. 27,6 HR: 0,91 [0,48; 1,74]; p = 0,774	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 6,5. vs. n.e. HR: 1,39 [0,83; 2,33]; p = 0,203	
Appetitverlust			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,5 vs. 33,4 HR: 0,98 [0,50; 1,91]; p = 0,951	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 4,0 vs. 13,9 HR: 1,67 [1,02; 2,73]; p = 0,045	
Obstipation			
	Zeit bis zur dauerhaften	Median (Monate): n.e. vs. n.e.	

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens	
Zweite Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020			
Verschlechterung	HR: 0,46 [0,19; 1,10]; p = 0,075	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 28,6 vs. 9,3 HR: 0,61 [0,34; 1,08]; p = 0,092		
Diarrhoe			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 2,15 [0,82; 5,61]; p = 0,110	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 5,6 vs. n.e. HR: 2,86 [1,59; 5,12]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch		
Krankheitssymptomatik (BPI-SF)***			
Stärkster Schmerz			
Teilpopulation B1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 28,6 vs. 27,6 HR: 0,58 [0,31; 1,09]; p = 0,094	Zusatznutzen nicht belegt	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 12,9 vs. 9,2 HR: 0,63 [0,37; 1,07]; p = 0,089		
<u>Interaktionstest</u>			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		p = 0,023	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		p = 0,030	
Baseline-ECOG-PS			
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 28,6 vs. n.e. HR: 1,38 [0,57; 3,34]; p = 0,419	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 9,7 vs. 12,9 HR: 1,21 [0,60; 2,43]; p = 0,541	
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 9,2 HR: 0,08 [0,01; 0,64]; p = 0,003	Zusatznutzen; Ausmaß erheblich

Endpunktkategorie Endpunkt		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Zweite Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020		Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 27,9 vs. 3,9 HR: 0,14 [0,04; 0,51]; p < 0,001	
Schmerz-Schweregrad Index			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,67 [0,32; 1,40]; p = 0,285	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 17,3 vs. 13,0 HR: 0,72 [0,39; 1,31]; p = 0,277	
Schmerz-Interferenz Index			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 0,89 [0,40; 1,96]; p = 0,771	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 27,6 vs. 22,1 HR: 0,87 [0,47; 1,60]; p = 0,642	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) §			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,78 [0,38; 1,60]; p = 0,494	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 14,3 vs. 22,1 HR: 1,06 [0,60; 1,89]; p = 0,839	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) §			
Global Health Status			
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 24,7 vs. 22,1 HR: 0,80 [0,45; 1,44]; p = 0,453	Zusatznutzen nicht belegt
	Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 5,6 vs. 9,2 HR: 1,43 [0,87; 2,34]; p = 0,145	
Körperliche Funktion			

Endpunktkategorie Endpunkt		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
Zweite Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020			
Teilpopulation B1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 41,5 vs. n.e. HR: 0,75 [0,31; 1,79]; p = 0,511	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,01 [0,51; 1,98]; p = 0,990	
		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,007 p > 0,05
Baseline-ECOG-PS			
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 30,4 vs. n.e. HR: 2,62 [0,67; 10,20]; p = 0,150	Zusatznutzen nicht belegt
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): n.e. vs. 22,1 HR: 0,20 [0,04; 1,00]; p = 0,033	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich
Rollenfunktion			
Teilpopulation B1			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		Median (Monate): 18,5 vs. 13,9 HR: 0,81 [0,48; 1,39]; p = 0,458	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Median (Monate): 5,6 vs. 5,6 HR: 1,07 [0,68; 1,69]; p = 0,827	
		<u>Interaktionstest</u> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,037 p > 0,05
Baseline-ECOG-PS			
0	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 18,5 vs. 30,6 HR: 1,71 [0,76; 3,83]; p = 0,163	Zusatznutzen nicht belegt
1	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 17,3 vs. 3,7 HR: 0,40 [0,16; 1,02]; p = 0,049	Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
Zweite Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020		
Emotionale Funktion		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 47,0 vs. n.e. HR: 0,97 [0,50; 1,85]; p = 0,925	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 12,8 vs. 11,1 HR: 1,01 [0,60; 1,71]; p = 0,965	
Kognitive Funktion		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 27,7 vs. n.e. HR: 0,68 [0,35; 1,33]; p = 0,264	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 7,4 vs. 11,1 HR: 1,21 [0,73; 2,00]; p = 0,450	
Soziale Funktion		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Median (Monate): 30,4 vs. 22,1 HR: 0,90 [0,47; 1,71]; p = 0,773	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	Median (Monate): 4,7 vs. 14,8 HR: 1,77 [1,07; 2,92]; p = 0,027	
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 0,7 vs. n.e. HR: 5,23 [3,24; 8,43]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 25,5 vs. 21,6 HR: 2,22 [1,19; 4,11]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[†] führten	Median (Monate): 40,7 vs. n.e. HR: 5,37 [1,83; 15,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
Zweite Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)		
Hyperglykämie	Median (Monate): 0,5 vs. n.e. HR: 8,89 [4,50; 17,57]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Exanthem/Hautausschlag	Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 10,08 [5,54; 22,41]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwere kutane Reaktionen	keine Ereignisse	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 12,20 [1,58; 94,28]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Pneumonitis	keine Ereignisse	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gastrointestinale Toxizität	Median (Monate): 0,4 vs. n.e. HR: 4,52 [2,80; 7,28]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Pankreatitis	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,89 [0,65; 5,50]; p = 0,237	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Osteonekrose des Kiefers	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,45 [0,53; 37,35]; p = 0,133 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. ** Eine Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt. *** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.		

Endpunktkategorie Endpunkt Zweite Therapielinie 3. Datenschnitt 23. April 2020	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit* ggf. p-Wert zum Interaktionstest	Ausmaß des Zusatznutzens
---	---	---------------------------------

§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.

† 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.

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

Abbildungen zu Endpunkten mit Zusatznutzen in der gesamten Teilpopulation B1

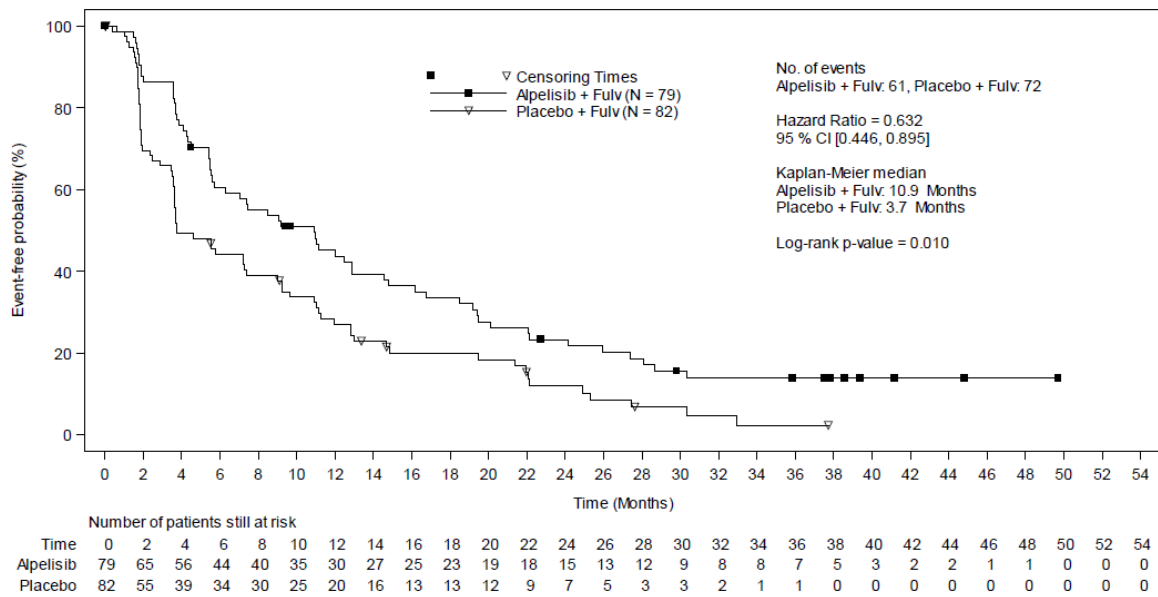


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation B1 (Datenschnitt 23. April 2020)

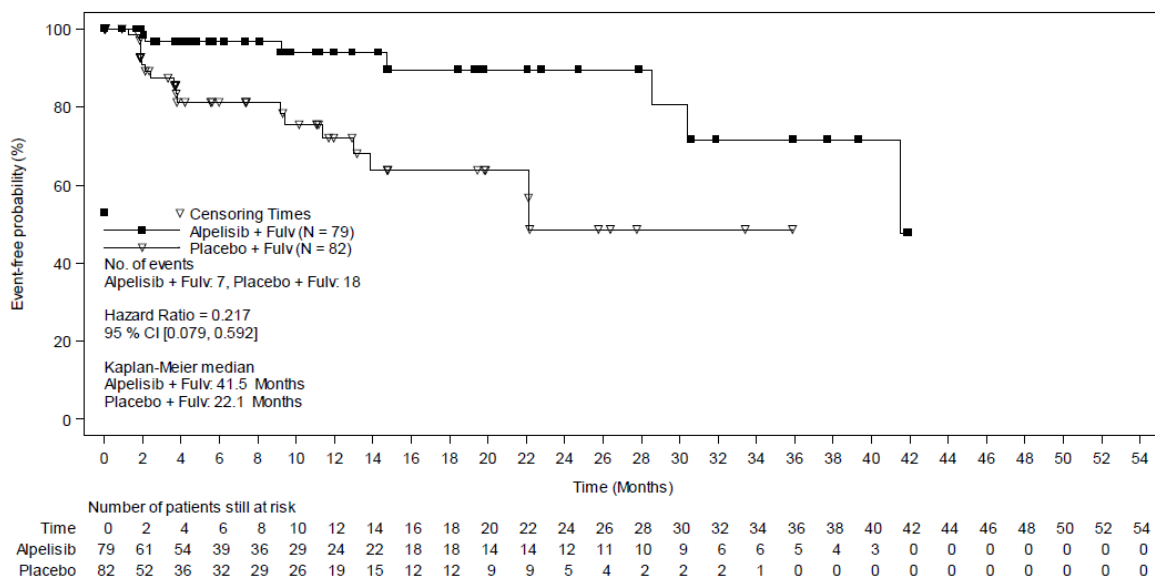


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation B1 (Datenschnitt 23. April 2020)

Tabelle 4: Übersicht zu Subgruppenanalysen bzgl. des Merkmals Baseline-ECOG-PS

Endpunkt [‡] Merkmal	IA-Test p-Wert*	Sub- gruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [‡]
3. Datenschnitt 23. Apr. 2020						
EORTC QLQ-C30 Schmerzen**						
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Krankheitssymptomatik:						
Gesamtpopulation						
Baseline- ECOG-PS	< 0,001	0	37/112 (33,0)	23/113 (20,4)	1,27 [0,75; 2,18]	0,372
		1	12/56 (21,4)	28/58 (48,3)	0,22 [0,10; 0,48]	< 0,001
Teilpopulation A1						
Baseline- ECOG-PS	0,003	0	19/59 (32,2)	14/63 (22,2)	1,04 [0,51; 2,12]	0,926
		1	3/28 (10,7)	13/26 (50,0)	0,16 [0,04; 0,61]	0,003
Teilpopulation B1						
Baseline- ECOG-PS	0,029	0	17/51 (33,3)	9/49 (18,4)	1,60 [0,68; 3,77]	0,276
		1	9/28 (32,1)	15/32 (46,9)	0,36 [0,13; 1,03]	0,047
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Krankheitssymptomatik:						
Gesamtpopulation						
Baseline- ECOG-PS	0,014	0	54/112 (48,2)	41/113 (36,3)	1,04 [0,69; 1,58]	0,833
		1	20/56 (35,7)	32/58 (55,2)	0,40 [0,21; 0,74]	0,002
Teilpopulation A1						
Baseline- ECOG-PS	0,019	0	29/59 (49,2)	23/63 (36,5)	1,06 [0,61; 1,85]	0,824
		1	7/28 (25,0)	15/26 (57,7)	0,24 [0,08; 0,67]	0,005
EORTC QLQ-C30 Obstipation**						
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Krankheitssymptomatik:						
Gesamtpopulation						
Baseline- ECOG-PS	0,048	0	13/112 (11,6)	13/113 (11,5)	0,89 [0,40; 1,95]	0,765
		1	3/56 (5,4)	13/58 (22,4)	0,20 [0,06; 0,75]	0,009
Teilpopulation A1						
Baseline- ECOG-PS	0,026	0	7/59 (11,9)	4/63 (6,3)	1,55 [0,45; 5,32]	0,480
		1	1/28 (3,6)	7/26 (26,9)	0,09 [0,01; 0,80]	0,012
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Krankheitssymptomatik:						
Gesamtpopulation						
Baseline- ECOG-PS	0,024	0	33/112 (29,5)	32/113 (28,3)	0,82 [0,50; 1,34]	0,432
		1	9/56 (16,1)	23/58 (39,7)	0,32 [0,14; 0,72]	0,004
Teilpopulation A1						
Baseline- ECOG-PS	0,020	0	17/59 (28,8)	14/63 (22,2)	0,95 [0,47; 1,93]	0,884
		1	4/28 (14,3)	12/26 (46,2)	0,17 [0,05; 0,66]	0,005
BPI SF Stärkster Schmerz***						

Endpunkt [†] Merkmal	IA-Test p-Wert*	Sub- gruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
3. Datenschnitt 23. Apr. 2020						
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Krankheitssymptomatik:						
Gesamtpopulation						
Baseline- ECOG-PS	< 0,001	0	36/112 (32,1)	20/113 (17,7)	1,54 [0,87; 2,72]	0,122
		1	7/56 (12,5)	22/58 (37,9)	0,17 [0,06; 0,49]	< 0,001
Teilpopulation B1						
Baseline- ECOG-PS	< 0,001	0	15/51 (29,4)	10/49 (20,4)	1,38 [0,57; 3,34]	0,419
		1	4/28 (14,3)	12/32 (37,7)	0,08 [0,01; 0,64]	0,003
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Krankheitssymptomatik:						
Gesamtpopulation						
Baseline- ECOG-PS	0,008	0	52/112 (46,4)	39/113 (34,5)	1,12 [0,73; 1,71]	0,565
		1	17/56 (30,4)	28/58 (48,3)	0,39 [0,20; 0,77]	0,005
Teilpopulation B1						
Baseline- ECOG-PS	0,030	0	21/51 (41,2)	16/49 (32,7)	1,21 [0,60; 2,43]	0,541
		1	8/28 (28,6)	16/32 (50,0)	0,14 [0,04; 0,51]	< 0,001
BPI SF Schmerz-Interferenz-Index***						
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Krankheitssymptomatik:						
Gesamtpopulation						
Baseline- ECOG-PS	0,010	0	21/112 (18,8)	12/113 (10,6)	1,43 [0,71; 2,92]	0,315
		1	7/56 (12,5)	14/58 (24,1)	0,23 [0,07; 0,71]	0,006
Teilpopulation A1						
Baseline- ECOG-PS	0,024	0	10/59 (16,9)	7/63 (11,1)	1,29 [0,49; 3,41]	0,611
		1	2/28 (7,1)	7/26 (26,9)	0,16 [0,03; 0,92]	0,028
BPI SF Schmerz-Schweregrad-Index***						
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Krankheitssymptomatik:						
Gesamtpopulation						
Baseline- ECOG-PS	0,023	0	25/112 (22,3)	16/113 (14,2)	1,41 [0,73; 2,72]	0,279
		1	8/56 (14,3)	13/58 (22,4)	0,31 [0,11; 0,89]	0,022
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion[§]						
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:						
Gesamtpopulation						
Baseline- ECOG-PS	0,006	0	38/112 (33,9)	25/113 (22,1)	1,30 [0,78; 2,16]	0,301
		1	16/56 (28,6)	27/58 (46,6)	0,017 [0,23; 0,88]	0,017
Teilpopulation B1						
Baseline- ECOG-PS	0,037	0	18/51 (35,3)	11/49 (22,4)	1,71 [0,76; 3,83]	0,163
		1	10/28 (35,7)	17/32 (53,1)	0,40 [0,16; 1,02]	0,049

Endpunkt [†] Merkmal	IA-Test p-Wert*	Sub- gruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
3. Datenschnitt 23. Apr. 2020						
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:						
Gesamtpopulation						
Baseline- ECOG-PS	0,007	0	56/112 (50,0)	40/113 (35,4)	1,44 [0,96; 2,18]	0,076
		1	22/56 (39,3)	35/58 (60,3)	0,58 [0,33; 1,01]	0,047
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion[§]						
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:						
Gesamtpopulation						
Baseline- ECOG-PS	0,005	0	19/112 (17,0)	12/113 (10,6)	1,28 [0,62; 2,66]	0,502
		1	5/56 (8,9)	16/58 (27,6)	0,27 [0,09; 0,75]	0,008
Teilpopulation B1						
Baseline- ECOG-PS	0,007	0	9/51 (17,6)	3/49 (6,1)	2,62 [0,67; 10,20]	0,150
		1	2/28 (7,1)	8/32 (25,0)	0,20 [0,04; 1,00]	0,033
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Logrank-Test und Cox-Regressionsmodell jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ Dargestellt sind Ergebnisse aus Subgruppenanalysen, bei denen ein Interaktions-p-Wert < 0,05.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; 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; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall</p>						

Abbildungen zu Endpunkten mit Zusatznutzen in der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1

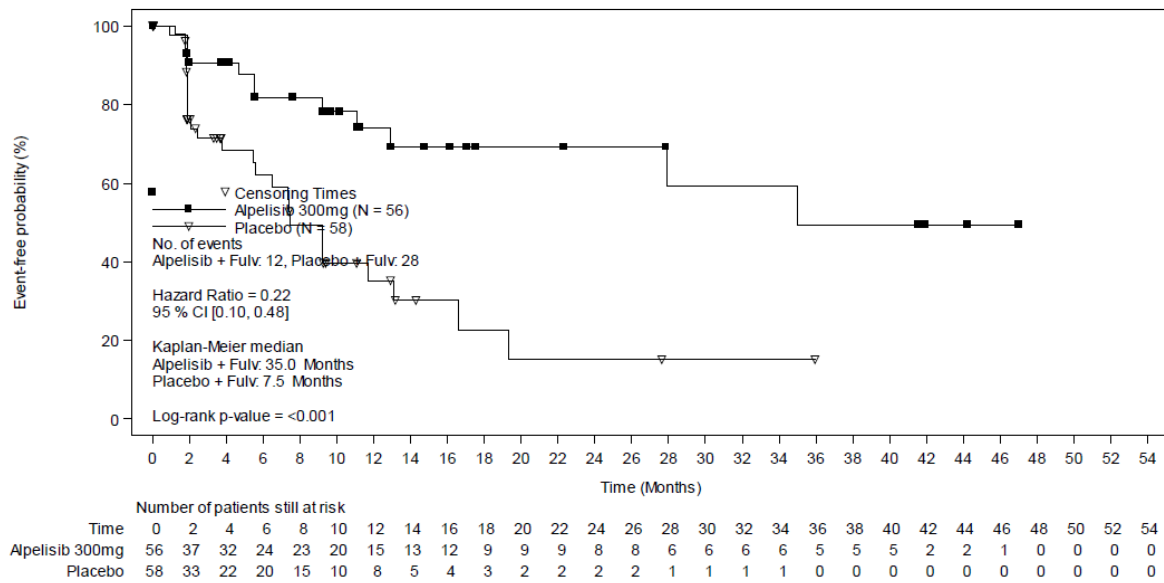


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Schmerzen (dauerhafter Anstieg ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

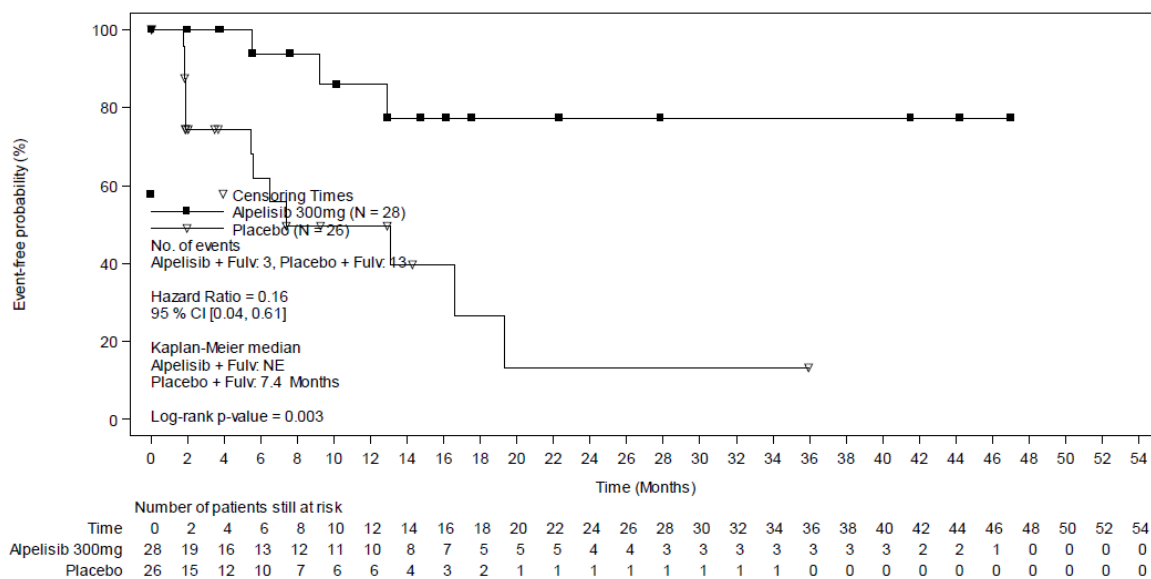


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Schmerzen (dauerhafter Anstieg ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Teilpopulation A1 (Datenschnitt 23. April 2020)

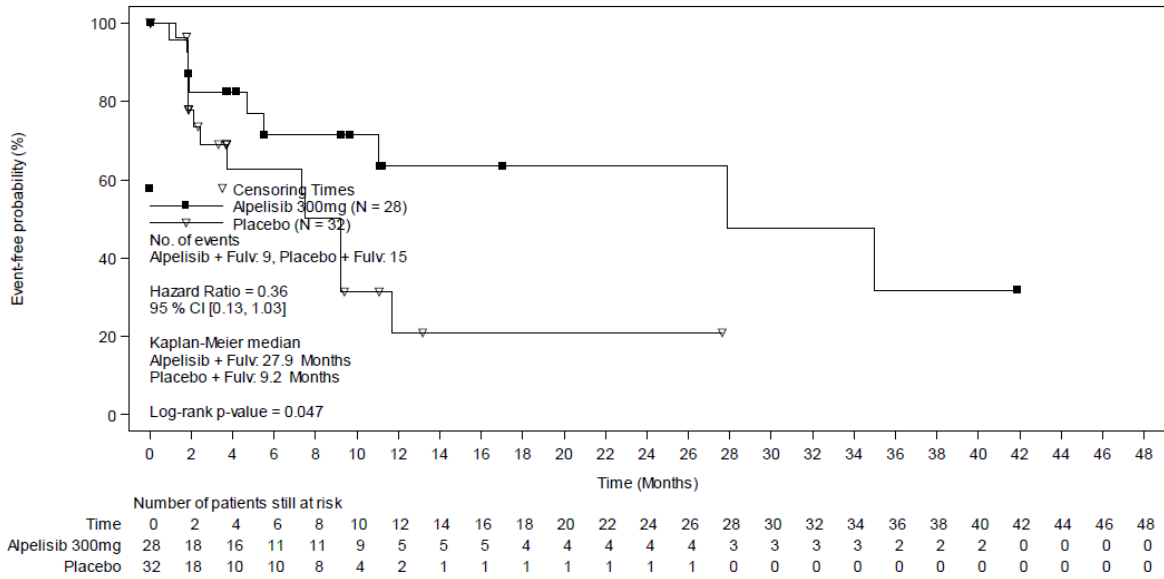


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Schmerzen (dauerhafter Anstieg ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Teilpopulation B1 (Datenschnitt 23. April 2020)

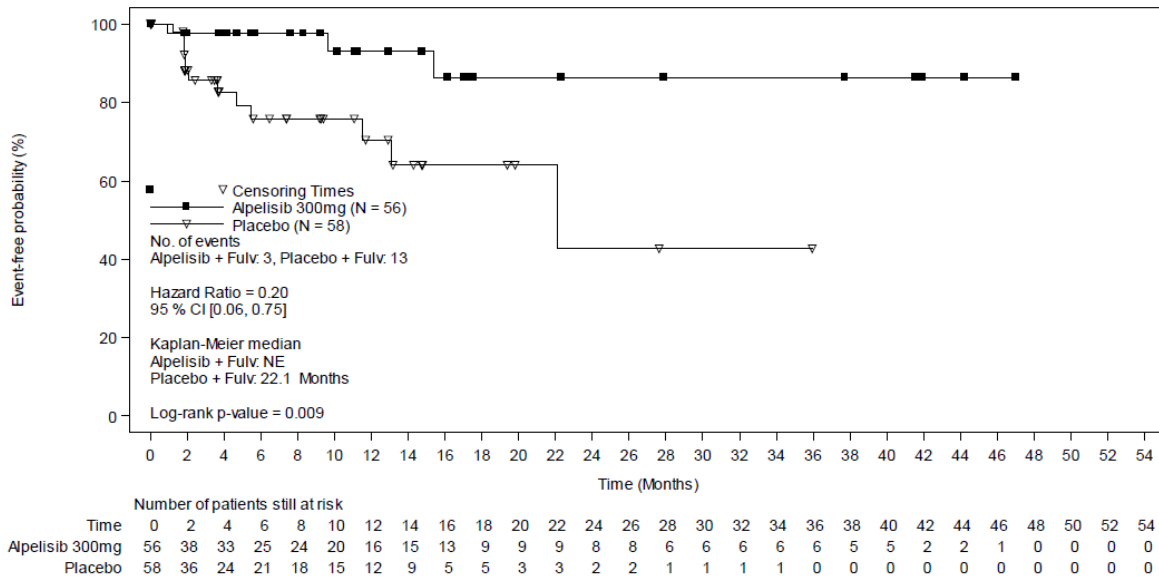


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Obstipation (dauerhafter Anstieg ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

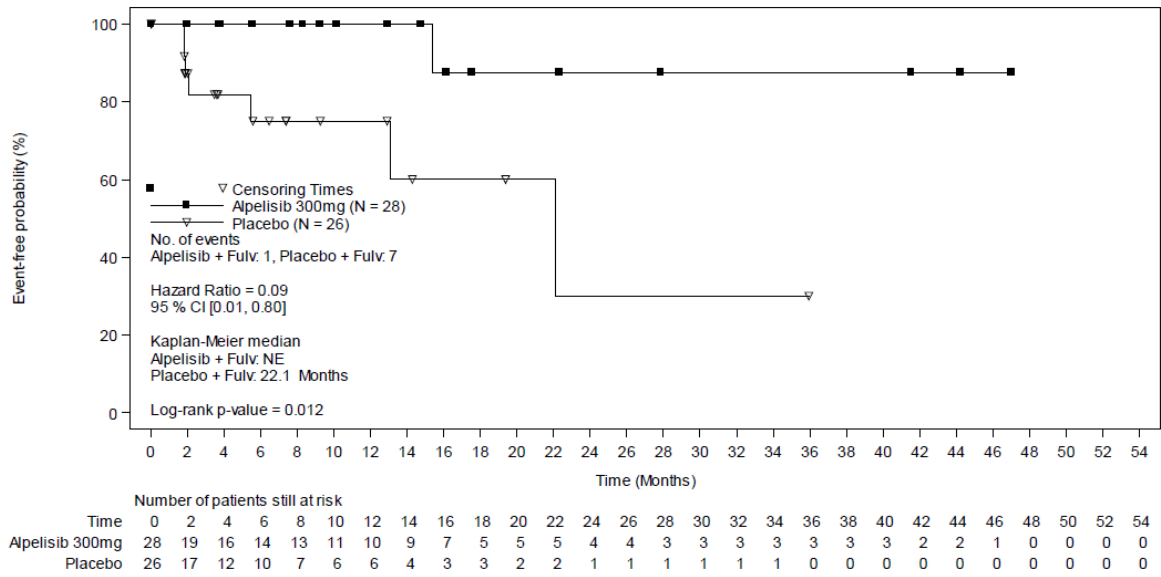


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Obstipation (dauerhafter Anstieg ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Teilpopulation A1 (Datenschnitt 23. April 2020)

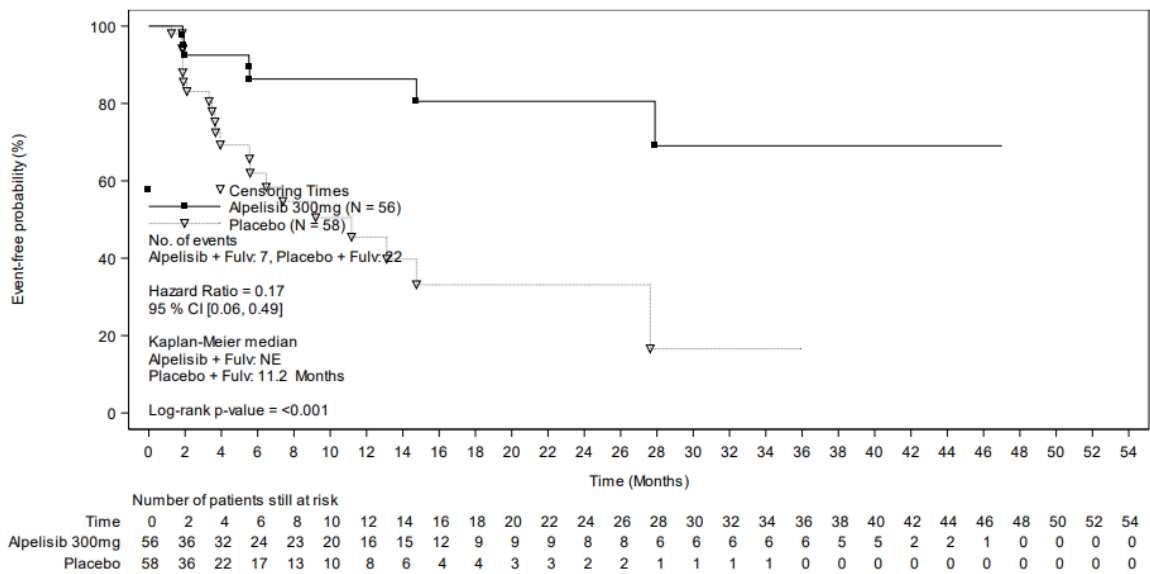


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „BPI-SF: Stärkster Schmerz (dauerhafter Anstieg ≥ 2 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden

Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

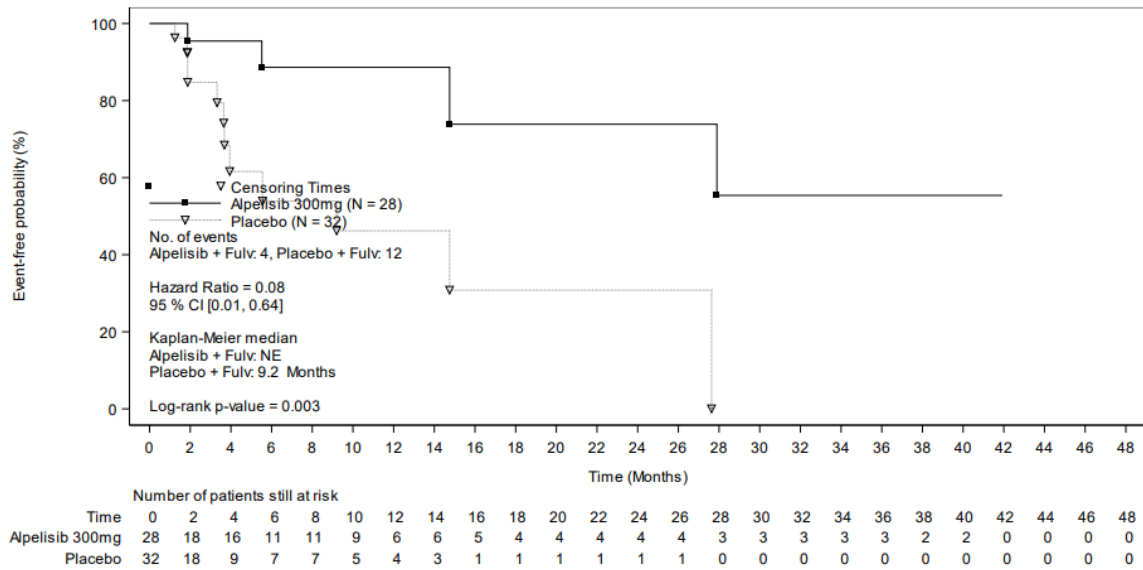


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „BPI-SF: Stärkster Schmerz (dauerhafter Anstieg ≥ 2 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Teilpopulation B1 (Datenschnitt 23. April 2020)

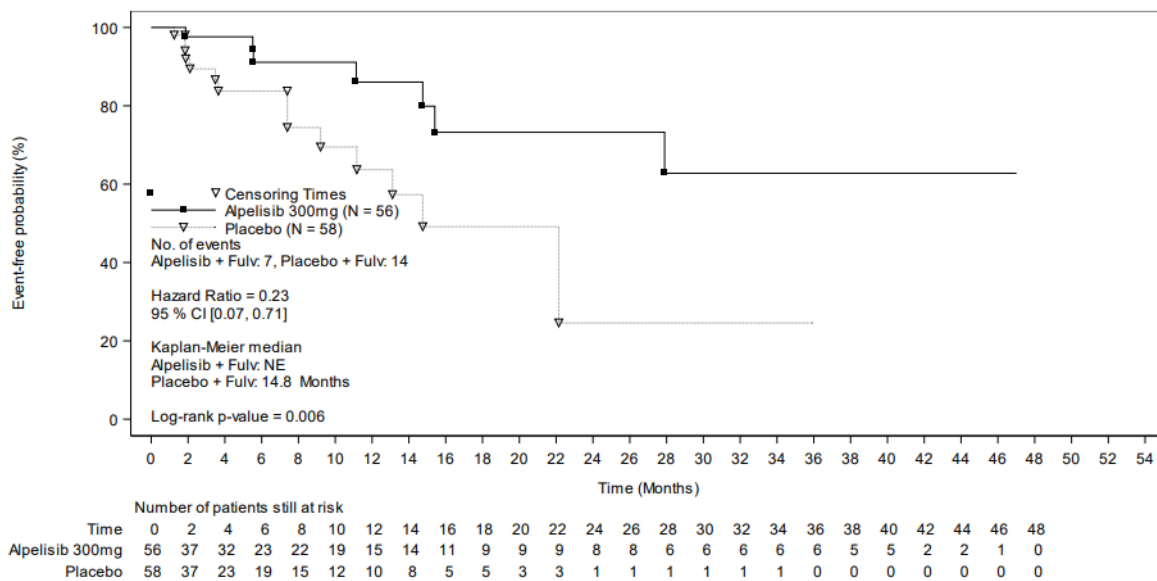


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index (dauerhafter Anstieg ≥ 2 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

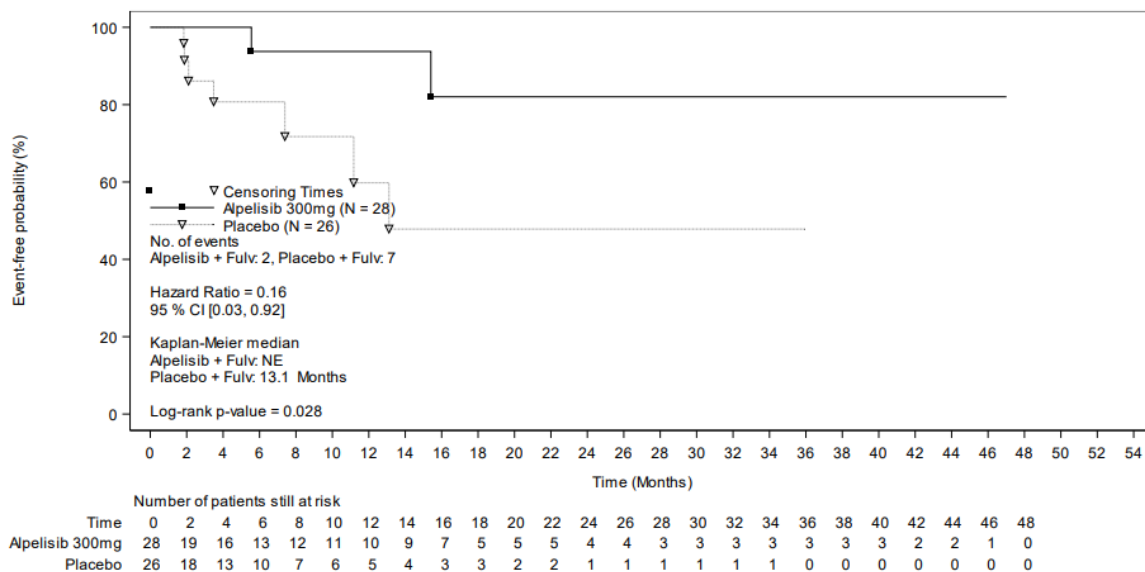


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index (dauerhafter Anstieg ≥ 2 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Teilpopulation A1 (Datenschnitt 23. April 2020)

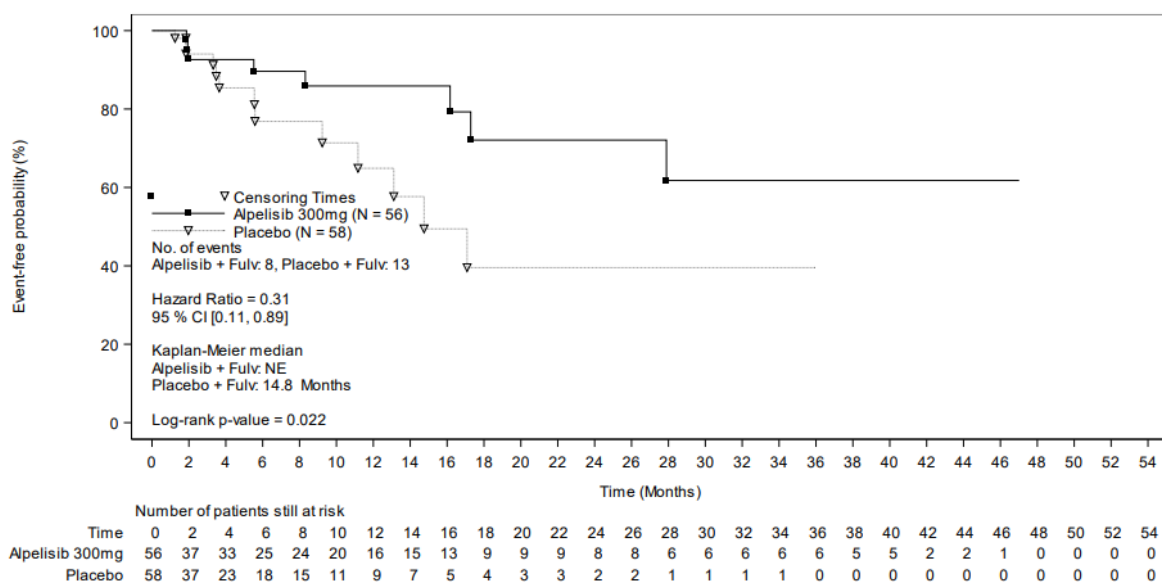


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index (dauerhafter Anstieg ≥ 2 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

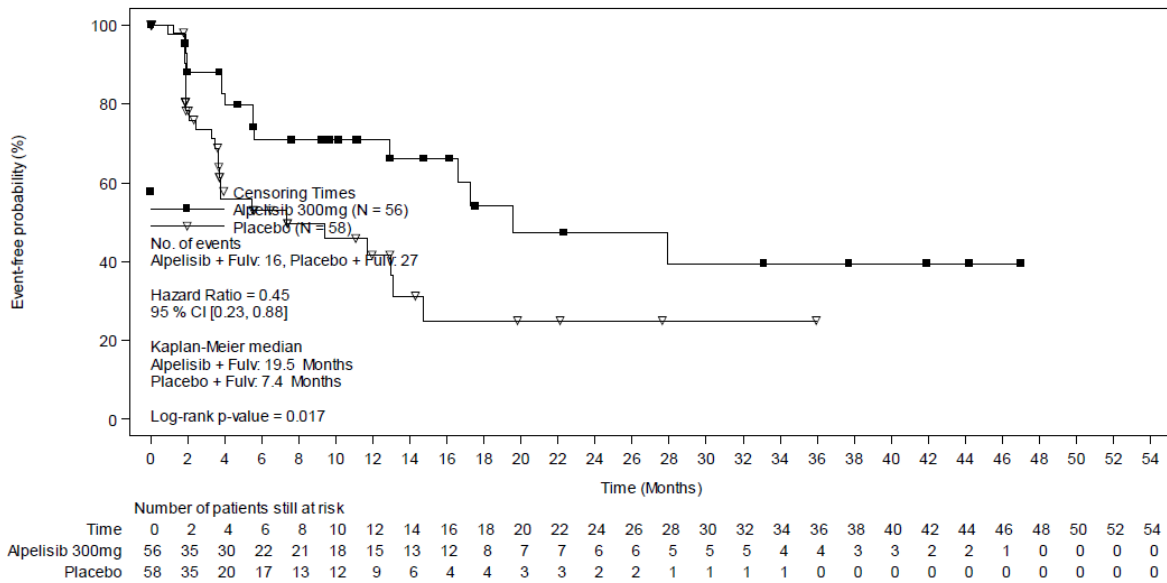


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (dauerhafter Anstieg ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

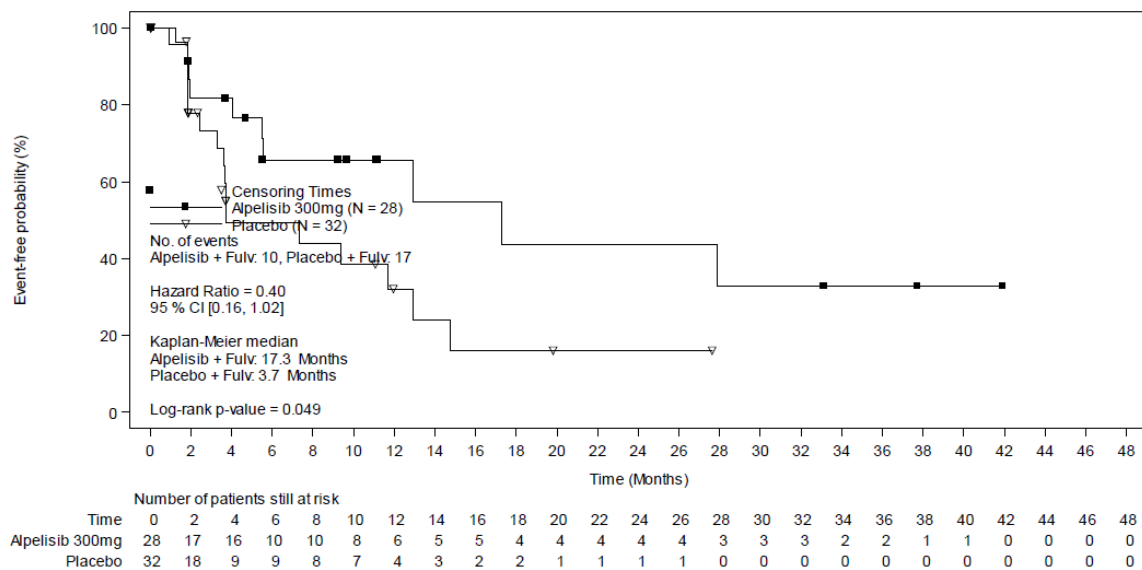


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (dauerhafter Anstieg ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Teilpopulation B1 (Datenschnitt 23. April 2020)

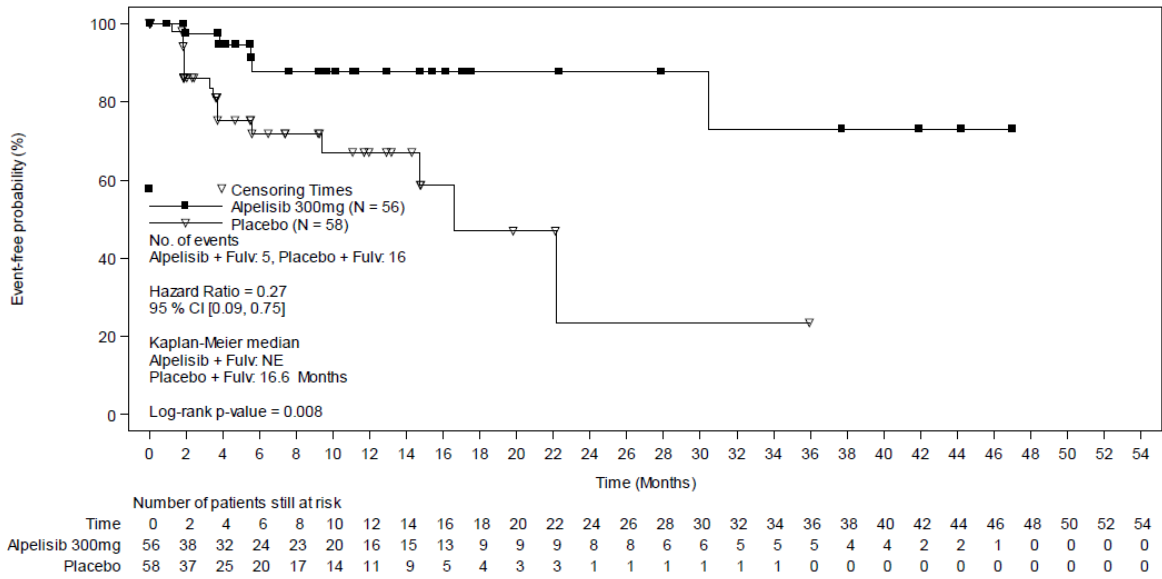


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (dauerhafter Anstieg ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

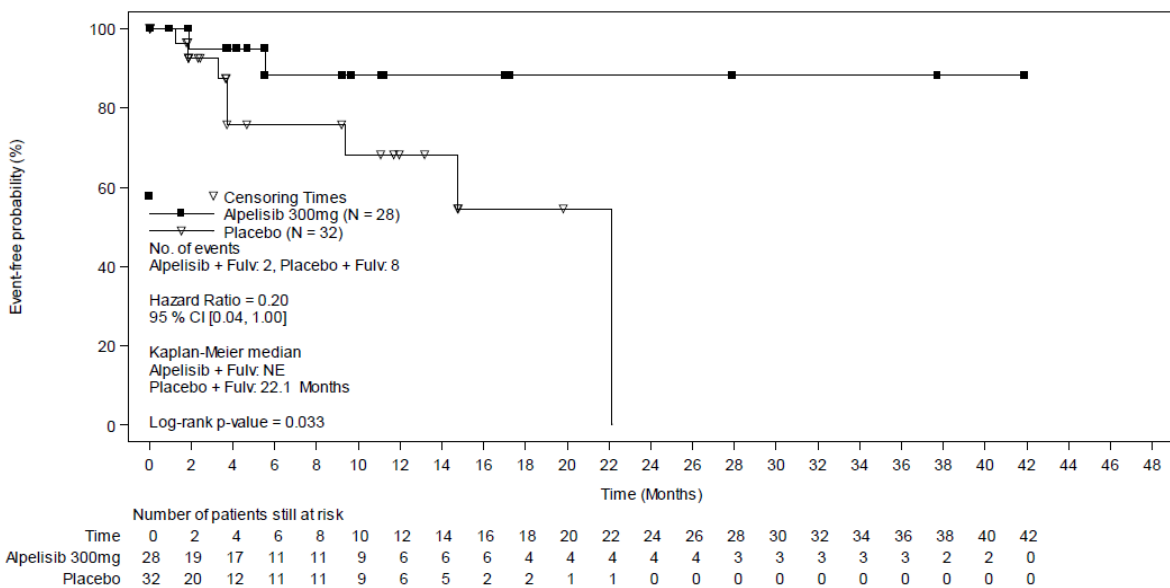


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (dauerhafter Anstieg ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ in der Teilpopulation B1 (Datenschnitt 23. April 2020)

Tabelle 5: Übersicht zu Subgruppenanalysen bzgl. des Merkmals Baseline „Lungen- und/oder Lebermetastasen“

Endpunkt [†] Merkmal 3. Datenschnitt 23. Apr. 2020	IA-Test p-Wert*	Sub- gruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Gesamtüberleben						
Gesamtpopulation						
Lunge und/oder Lebermetastasen	0,025	Ja	35/47 (74,5)	21/44 (47,7)	0,52 [0,30; 0,91]	0,02
		Nein	14/42 (33,5)	20/44 (45,5)	1,49 [0,74; 3,01]	0,26
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion[§]						
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:						
Gesamtpopulation						
Lunge und/oder Lebermetastasen	0,009	Ja	17/84 (20,2)	30/86 (34,9)	0,42 [0,23;0,78]	0,005
		Nein	37/85 (43,5)	23/86 (26,7)	1,28 [0,76; 2,17]	0,356
Teilpopulation A1						
Lunge und/oder Lebermetastasen	0,019	Ja	7/44 (15,9)	14/47 (29,8)	0,36 [0,14; 0,95]	0,032
		Nein	19/44 (43,2)	10/42 (23,8)	1,61 [0,75; 3,47]	0,221
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion[§]						
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:						
Gesamtpopulation						
Lunge und/oder Lebermetastasen	0,007	Ja	7/84 (8,3)	19/86 (22,1)	0,31 [0,13; 0,75]	0,006
		Nein	17/85 (20,0)	9/84 (10,5)	1,38 [0,62; 3,11]	0,430
Teilpopulation A1						
Lunge und/oder Lebermetastasen	0,025	Ja	3/44 (6,8)	11/47 (23,4)	0,25 [0,07; 0,91]	0,023
		Nein	10/44 (22,7)	6/42 (14,3)	1,29 [0,47; 3,55]	0,621
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion[§]						
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:						
Teilpopulation A1						
Lunge und/oder Lebermetastasen	0,016	Ja	5/44 (11,4)	11/47 (23,4)	0,31 [0,10; 0,99]	0,037
		Nein	16/44 (36,4)	8/42 (19,0)	1,71 [0,73; 3,99]	0,213
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable						
§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. Die Verschlechterung wurde als dauerhaft angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.						
† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Logrank-Test und Cox-Regressionsmodell jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).						
‡ Dargestellt sind Ergebnisse aus Subgruppenanalysen, bei denen ein Interaktions-p-Wert < 0,05.						

Endpunkt [†] Merkmal	IA-Test p-Wert*	Sub- gruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
3. Datenschnitt 23. Apr. 2020						

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall

Abbildungen zu Endpunkten mit Zusatznutzen in der Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“

Number of patients still at risk

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ in der Teilpopulation A1 (Datenschnitt 23. April 2020)

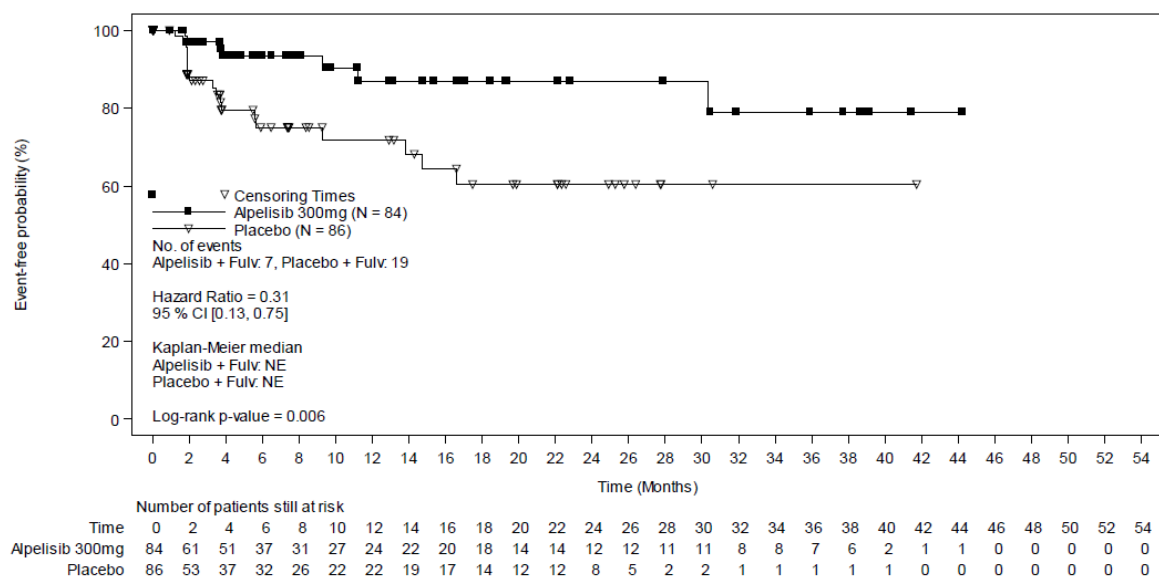


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (dauerhafter Abfall ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ in der Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

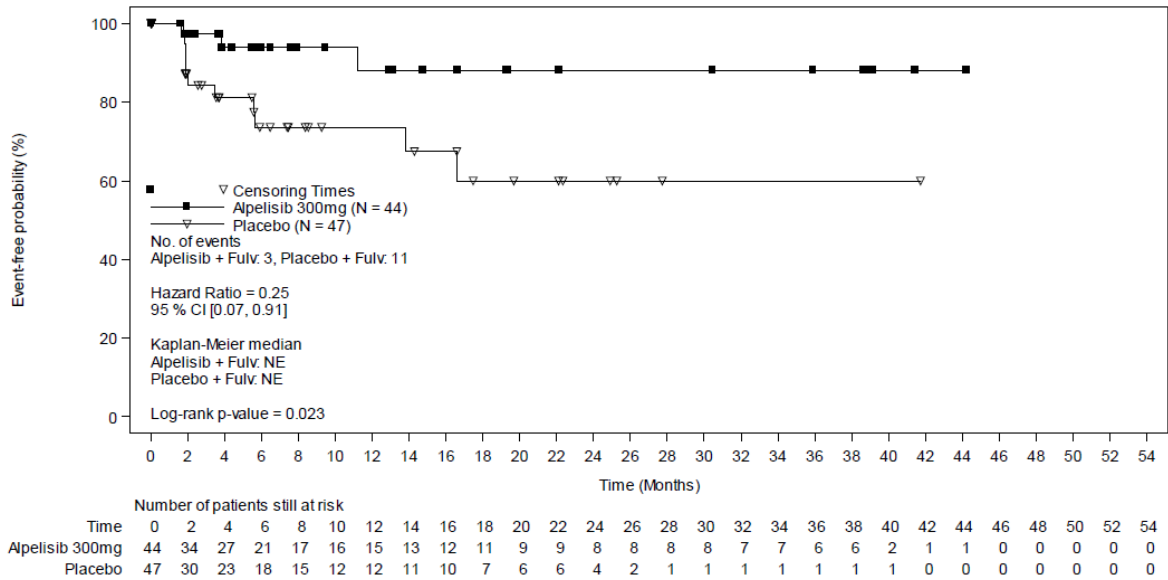


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (dauerhafter Abfall ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ in der Teilpopulation A1 (Datenschnitt 23. April 2020)

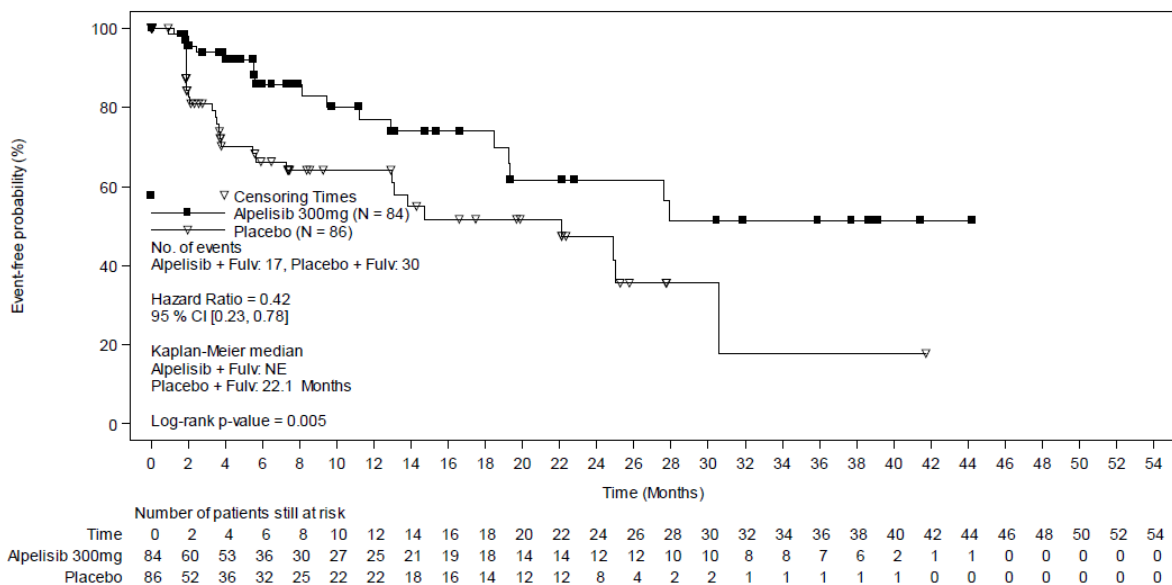


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (dauerhafter Abfall ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ in der Gesamtpopulation (Datenschnitt 23. April 2020)

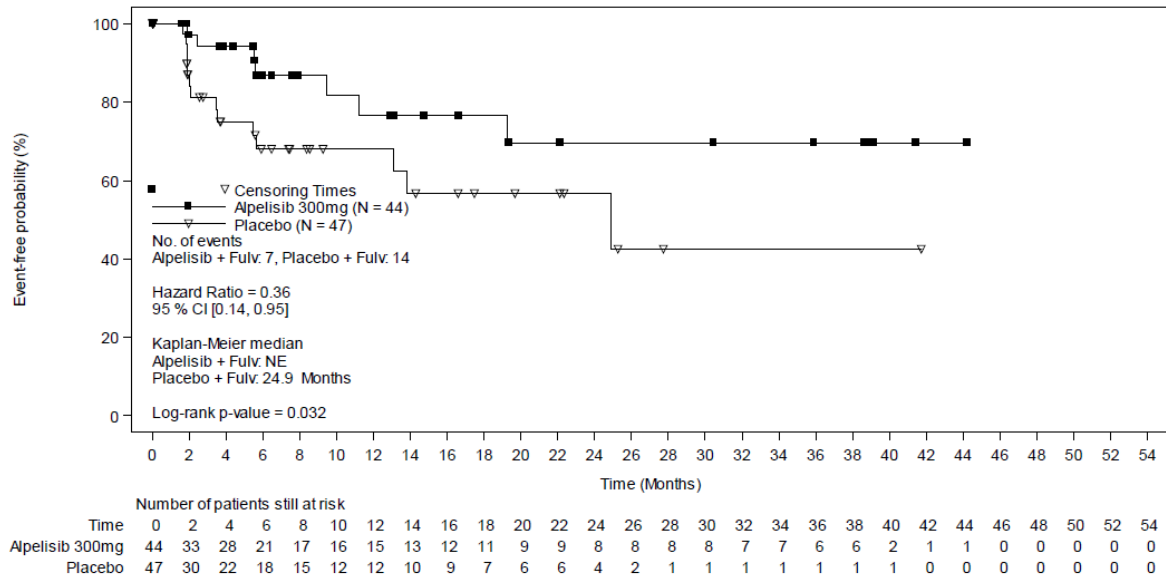


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (dauerhafter Abfall ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ in der Teilpopulation A1 (Datenschnitt 23. April 2020)

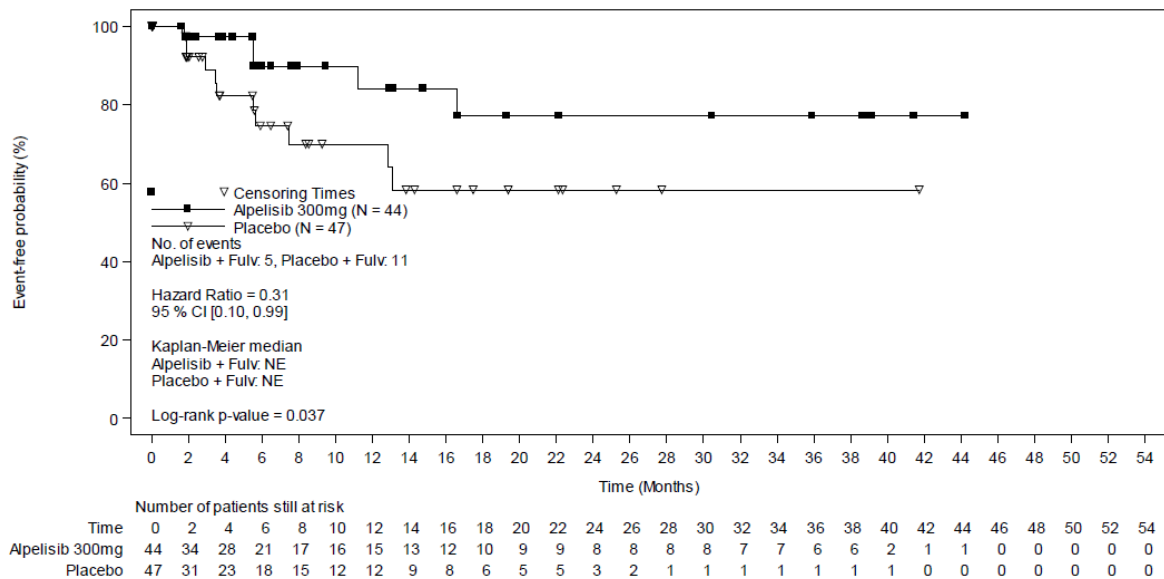


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion (dauerhafter Abfall ≥ 15 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ in der Teilpopulation A1 (Datenschnitt 23. April 2020)

Tabelle 6: Baseline-Charakteristika bei den patientenberichteten Endpunkten – Vergleich der Mittelwerte in den Subgruppen Baseline-ECOG-PS 0 versus 1 (Gesamtpopulation)*

Parameter	p-Wert Interaktions-test [†]	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
		Baseline-ECOG-PS 0 vs. 1 N = 113 vs. N = 56	Baseline-ECOG-PS 0 vs. 1 N = 111 vs. N = 58
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)		N=109 vs. 52	N=109 vs. 58
Fatigue	n.s.	19,7 vs. 34,2	29,1 vs. 39,7
Übelkeit/ Erbrechen	n.s.	3,3 vs. 4,5	3,5 vs. 7,8
Schmerzen	p<0,001	21,7 vs. 35,3	22,1 vs. 31,9
Dyspnoe	n.s.	10,1 vs. 16,7	7,7 vs. 20,1
Schlaflosigkeit	n.s.	18,3 vs. 27,6	26,3 vs. 31,0
Appetitverlust	n.s.	8,5 vs. 12,8	10,4 vs. 18,4
Obstipation	p=0,048	12,5 vs. 14,7	12,3 vs. 14,4
Diarrhoe	n.s.	3,4 vs. 3,8	3,4 vs. 2,3
Krankheitssymptomatik (BPI-SF)		N=109 vs. 52	N=107 vs. 57
Stärkster Schmerz	p<0,001	2,3 vs. 3,5	2,6 vs. 3,4
Schmerz-Schweregrad-Index	p=0,023	1,9 vs. 2,8	2,0 vs. 2,6
Schmerz-Interferenz-Index	p=0,010	1,3 vs. 2,6	1,5 vs. 2,6
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		N=109 vs. 52	N=109 vs. 58
	n.s.	75,7 vs. 69,2	76,9 vs. 63,9
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		N=109 vs. 52	N=109 vs. 58
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität		74,6 vs. 58,8	73,5 vs. 57,6
Körperliche Funktion	p=0,005	85,0 vs. 71,4	86,3 vs. 67,1
Rollenfunktion	P=0,006	87,8 vs. 69,6	87,4 vs. 68,7
Emotionale Funktion	n.s.	80,3 vs. 76,0	77,7 vs. 68,5
Kognitive Funktion	n.s.	90,9 vs. 87,5	90,3 vs. 83,9
Soziale Funktion	n.s.	90,9 vs. 79,5	88,4 vs. 76,1
n.s., nicht signifikant			
* Werte zur Subgruppe mit Baseline-ECOG-PS 0 wurden auf Basis der Zahlen zur Gesamtpopulation und der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1 kalkuliert – geringe Abweichungen vom tatsächlichen Wert rundungsbedingt möglich [34]			
† Interaktionstests zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 15 bzw. 2 Punkte in der Gesamtpopulation			

Tabelle 7: Auftreten von schweren Hyperglykämien (CTCAE-Grad 3/4) in verschiedenen Zeitfenstern (Gesamtpopulation) [5]

Zeitfenster Gesamtpopulation 3. Datenschnitt 23. April 2020	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
0-3 Monate		
>= 1 Ereignisse	55 (32,5)	1 (0,6)
>= 2 Ereignisse	23 (13,6)	0
>= 3 Ereignisse	8 (4,7)	0
3-6 Monate		
>= 1 Ereignisse	6 (3,6)	0
>= 2 Ereignisse	1 (0,6)	0
>= 3 Ereignisse	1 (0,6)	0
6-9 Monate		
>= 1 Ereignisse	3 (1,8)	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
9-12 Monate		
>= 1 Ereignisse	1 (0,6)	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
12-18 Monate		
>= 1 Ereignisse	2 (1,2)	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
18-24 Monate		
>= 1 Ereignisse	1 (0,6)	0
>= 2 Ereignisse	1 (0,6)	0
>= 3 Ereignisse	0	0
24-30 Monate		
>= 1 Ereignisse	1 (0,6)	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
30-36 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
36-42 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
42-48 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0

Tabelle 8: Auftreten von schweren Diarrhoen (CTCAE-Grad 3/4) in verschiedenen Zeitfenstern (Gesamtpopulation) [5]

Zeitfenster Gesamtpopulation 3. Datenschnitt 23. April 2020	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
0-3 Monate		
>= 1 Ereignisse	6 (3, 6)	1 (0, 6)
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
3-6 Monate		
>= 1 Ereignisse	2 (1, 2)	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
6-9 Monate		
>= 1 Ereignisse	2 (1, 2)	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
9-12 Monate		
>= 1 Ereignisse	1 (0, 6)	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
12-18 Monate		
>= 1 Ereignisse	2 (1, 2)	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
18-24 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
24-30 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
30-36 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
36-42 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
42-48 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0

Tabelle 9: Auftreten von schweren Exanthemen/Hautausschlägen (CTCAE-Grad 3/4) in verschiedenen Zeitfenstern (Gesamtpopulation) [5]

Zeitfenster Gesamtpopulation 3. Datenschnitt 23. April 2020	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
0-3 Monate		
>= 1 Ereignisse	20 (11,8)	0
>= 2 Ereignisse	3 (1,8)	0
>= 3 Ereignisse	0	0
3-6 Monate		
>= 1 Ereignisse	3 (1,8)	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
6-9 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
9-12 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	1 (0,6)
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
12-18 Monate		
>= 1 Ereignisse	1 (0,6)	0
>= 2 Ereignisse	1 (0,6)	0
>= 3 Ereignisse	0	0
18-24 Monate		
>= 1 Ereignisse	1 (0,6)	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
24-30 Monate		
>= 1 Ereignisse	1 (0,6)	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
30-36 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
36-42 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0
42-48 Monate		
>= 1 Ereignisse	0	0
>= 2 Ereignisse	0	0
>= 3 Ereignisse	0	0

Tabelle 10: Operationalisierung der a priori definierten AESI nach Preferred Terms (PT) [35]

AESI	
MedDRA term for selection of adverse events (Preferred Term, PT), MedDRA code	
GI toxicity Nausea Vomiting Diarrhea (AESI): Nausea, vomiting, diarrhoea (Clinical) (CMQ) 90004896	
<p><u>Diarrhoea (excl infective) (HLT) 10012736</u> Diarrhoea (PT) 10012735 Diarrhoea haemorrhagic (PT) 10012741 Diarrhoea neonatal (PT) 10012743 Post procedural diarrhoea (PT) 10057585</p> <p><u>Nausea and vomiting symptoms (HLT) 10028817</u> Acetonaemic vomiting (PT) 10058938 Acute vestibular syndrome (PT) 10063559 Cyclic vomiting syndrome (PT) 10062937 Dialysis disequilibrium syndrome (PT) 10059256 Discoloured vomit (PT) 10079120 Faecal vomiting (PT) 10064670 Hyperemesis gravidarum (PT) 10020614</p>	<p>Infantile spitting up (PT) 10063338 Infantile vomiting (PT) 10075315 Meniere's disease (PT) 10027183 Nausea (PT) 10028813 Post-tussive vomiting (PT) 10066220 Procedural nausea (PT) 10066962 Procedural vomiting (PT) 10066963 Regurgitation (PT) 10067171 Retching (PT) 10038776 Vomiting (PT) 10047700 Vomiting in pregnancy (PT) 10047704 Vomiting projectile (PT) 10047708 Vomiting psychogenic (PT) 10047709</p>
Hyperglycaemia (AESI): Hyperglycaemia/new onset diabetes mellitus (SMQ) (narrow) 20000041	
<p>Acquired lipotrophic diabetes (PT) 10073667 Blood 1,5-anhydroglucitol decreased (PT) 10065367 Blood glucose increased (PT) 10005557 Diabetes complicating pregnancy (PT) 10012596 Diabetes mellitus (PT) 10012601 Diabetes mellitus inadequate control (PT) 10012607 Diabetes with hyperosmolarity (PT) 10012631 Diabetic arteritis (PT) 10077357 Diabetic coma (PT) 10012650 Diabetic coronary microangiopathy (PT) 10080788 Diabetic hepatopathy (PT) 10071265 Diabetic hyperglycaemic coma (PT) 10012668 Diabetic hyperosmolar coma (PT) 10012669 Diabetic ketoacidosis (PT) 10012671 Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma (PT) 10012672 Diabetic ketosis (PT) 10012673 Diabetic metabolic decompensation (PT) 10074309 Euglycaemic diabetic ketoacidosis (PT) 10080061 Fructosamine increased (PT) 10017395 Fulminant type 1 diabetes mellitus (PT) 10072628 Gestational diabetes (PT) 10018209 Glucose tolerance impaired (PT) 10018429 Glucose tolerance impaired in pregnancy (PT) 10018430 Glucose urine present (PT) 10018478 Glycosuria (PT) 10018473</p>	<p>Glycosuria during pregnancy (PT) 10018475 Glycosylated haemoglobin increased (PT) 10018484 Hyperglycaemia (PT) 10020635 Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome (PT) 10063554 Hyperglycaemic seizure (PT) 10071394 Hyperglycaemic unconsciousness (PT) 10071286 Impaired fasting glucose (PT) 10056997 Insulin resistance (PT) 10022489 Insulin resistance syndrome (PT) 10022490 Insulin resistant diabetes (PT) 10022491 Insulin-requiring type 2 diabetes mellitus (PT) 10053247 Ketoacidosis (PT) 10023379 Ketonuria (PT) 10023388 Ketosis (PT) 10023391 Ketosis-prone diabetes mellitus (PT) 10023392 Latent autoimmune diabetes in adults (PT) 10066389 Metabolic syndrome (PT) 10052066 Monogenic diabetes (PT) 10075980 Neonatal diabetes mellitus (PT) 10028933 Pancreatogenous diabetes (PT) 10033660 Type 1 diabetes mellitus (PT) 10067584 Type 2 diabetes mellitus (PT) 10067585 Type 3 diabetes mellitus (PT) 10072659 Urine ketone body present (PT) 10057597</p>
Hypersensitivity and anaphylactic reaction (AESI): Hypersensitivity (CMQ) 90001986	
<p>Administration site dermatitis (PT) 10075096 Administration site eczema (PT) 10075099 Administration site hypersensitivity (PT) 10075102 Administration site rash (PT) 10071156 Administration site recall reaction (PT) 10075964 Administration site urticaria (PT) 10075109 Administration site vasculitis (PT) 10075969 Allergic bronchitis (PT) 10052613 Allergic colitis (PT) 10059447</p>	<p>Implant site hypersensitivity (PT) 10063858 Implant site rash (PT) 10063786 Implant site urticaria (PT) 10063787 Incision site dermatitis (PT) 10073168 Incision site rash (PT) 10073411 Infusion site dermatitis (PT) 10065458 Infusion site eczema (PT) 10074850 Infusion site hypersensitivity (PT) 10065471 Infusion site rash (PT) 10059830</p>

AESI	
MedDRA term for selection of adverse events (Preferred Term, PT), MedDRA code	
Allergic cough (PT) 10053779	Infusion site recall reaction (PT) 10076085
Allergic cystitis (PT) 10051394	Infusion site urticaria (PT) 10065490
Allergic eosinophilia (PT) 10075185	Infusion site vasculitis (PT) 10074851
Allergic gastroenteritis (PT) 10075308	Injection site dermatitis (PT) 10022056
Allergic hepatitis (PT) 10071198	Injection site eczema (PT) 10066221
Allergic keratitis (PT) 10057380	Injection site hypersensitivity (PT) 10022071
Allergic oedema (PT) 10060934	Injection site rash (PT) 10022094
Allergic otitis externa (PT) 10075072	Injection site recall reaction (PT) 10066797
Allergic otitis media (PT) 10061557	Injection site urticaria (PT) 10022107
Allergic pharyngitis (PT) 10050639	Injection site vasculitis (PT) 10067995
Allergic respiratory disease (PT) 10063532	Instillation site hypersensitivity (PT)
Allergic respiratory symptom (PT) 10063527	10073612
Allergic sinusitis (PT) 10049153	Instillation site rash (PT) 10073622
Allergic transfusion reaction (PT) 10066173	Instillation site urticaria (PT) 10073627
Allergy alert test positive (PT) 10075479	Interstitial granulomatous dermatitis (PT)
Allergy test positive (PT) 10056352	10067972
Allergy to immunoglobulin therapy (PT) 10074079	Intestinal angioedema (PT) 10076229
Allergy to vaccine (PT) 10055048	Iodine allergy (PT) 10052098
Alveolitis allergic (PT) 10001890	Kaposi's varicelliform eruption (PT)
Anaphylactic reaction (PT) 10002198	10051891
Anaphylactic shock (PT) 10002199	Kounis syndrome (PT) 10069167
Anaphylactic transfusion reaction (PT) 10067113	Laryngeal oedema (PT) 10023845
Anaphylactoid reaction (PT) 10002216	Laryngitis allergic (PT) 10064866
Anaphylactoid shock (PT) 10063119	Laryngospasm (PT) 10023891
Anaphylaxis treatment (PT) 10002222	Laryngotracheal oedema (PT) 10023893
Angioedema (PT) 10002424	Limb swelling (PT) 10070492
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive	Lip oedema (PT) 10024558
vasculitis (PT) 10050894	Lip swelling (PT) 10024570
Antiallergic therapy (PT) 10064059	Mast cell degranulation present (PT)
Antiondomyial antibody positive (PT) 10065514	10076606
Application site dermatitis (PT) 10003036	Medical device site dermatitis (PT) 10075572
Application site eczema (PT) 10050099	Medical device site eczema (PT) 10075575
Application site hypersensitivity (PT) 10063683	Medical device site hypersensitivity (PT)
Application site rash (PT) 10003054	10075579
Application site recall reaction (PT) 10076024	Medical device site rash (PT) 10075585
Application site urticaria (PT) 10050104	Medical device site recall reaction (PT)
Application site vasculitis (PT) 10076027	10076140
Arthritis allergic (PT) 10061430	Medical device site urticaria (PT) 10075588
Aspirin-exacerbated respiratory disease (PT)	Mouth swelling (PT) 10075203
10075084	Multiple allergies (PT) 10028164
Atopy (PT) 10003645	Nephritis allergic (PT) 10029120
Blepharitis allergic (PT) 10005149	Nikolsky's sign (PT) 10029415
Blood immunoglobulin E abnormal (PT) 10005589	Oculo-respiratory syndrome (PT) 10067317
Blood immunoglobulin E increased (PT) 10005591	Oedema mouth (PT) 10030110
Bromoderma (PT) 10006404	Oral allergy syndrome (PT) 10068355
Bronchospasm (PT) 10006482	Oropharyngeal blistering (PT) 10067950
Catheter site dermatitis (PT) 10073992	Oropharyngeal spasm (PT) 10031111
Catheter site eczema (PT) 10073995	Oropharyngeal swelling (PT) 10031118
Catheter site hypersensitivity (PT) 10073998	Palatal oedema (PT) 10056998
Catheter site rash (PT) 10052271	Palatal swelling (PT) 10074403
Catheter site urticaria (PT) 10052272	Palisaded neutrophilic granulomatous
Catheter site vasculitis (PT) 10074014	dermatitis (PT) 10068809
Chronic eosinophilic rhinosinusitis (PT) 10071399	Palpable purpura (PT) 10056872
Chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis (PT)	Pathergy reaction (PT) 10074332
10071380	Periorbital oedema (PT) 10034545
Circulatory collapse (PT) 10009192	Pharyngeal oedema (PT) 10034829
Circumoral oedema (PT) 10052250	Pruritus allergic (PT) 10063438
Conjunctival oedema (PT) 10010726	Radioallergosorbent test positive (PT)
Conjunctivitis allergic (PT) 10010744	10037789

AESI	
MedDRA term for selection of adverse events (Preferred Term, PT), MedDRA code	
Contact stomatitis (PT) 10067510	Rash neonatal (PT) 10037871
Contrast media allergy (PT) 10066973	Rash rubelliform (PT) 10057984
Contrast media reaction (PT) 10010836	Rash scarlatiniform (PT) 10037890
Corneal oedema (PT) 10011033	Reaction to azo-dyes (PT) 10037973
Dennie-Morgan fold (PT) 10062918	Reaction to colouring (PT) 10037974
Dermatitis allergic (PT) 10012434	Reaction to preservatives (PT) 10064788
Dermatitis atopic (PT) 10012438	Red man syndrome (PT) 10038192
Dermatitis contact (PT) 10012442	Rhinitis allergic (PT) 10039085
Dermatitis herpetiformis (PT) 10012468	Scleral oedema (PT) 10057431
Dermatitis infected (PT) 10012470	Scleritis allergic (PT) 10051126
Dialysis membrane reaction (PT) 10076665	Scrotal oedema (PT) 10039755
Distributive shock (PT) 10070559	Serum sickness (PT) 10040400
Documented hypersensitivity to administered product (PT) 10076470	Serum sickness-like reaction (PT) 10040402
Drug hypersensitivity (PT) 10013700	Shock (PT) 10040560
Drug provocation test (PT) 10074350	Shock symptom (PT) 10040581
Eczema (PT) 10014184	Skin reaction (PT) 10040914
Eczema infantile (PT) 10014198	Skin test positive (PT) 10040934
Eczema nummular (PT) 10014201	Solar urticaria (PT) 10041307
Eczema vaccinatum (PT) 10066042	Solvent sensitivity (PT) 10041316
Eczema vesicular (PT) 10058681	Stoma site hypersensitivity (PT) 10074509
Eczema weeping (PT) 10055182	Stoma site rash (PT) 10059071
Encephalitis allergic (PT) 10056387	Swelling face (PT) 10042682
Encephalopathy allergic (PT) 10014627	Swollen tongue (PT) 10042727
Epidermolysis (PT) 10053177	Tongue oedema (PT) 10043967
Epidermolysis bullosa (PT) 10014989	Tracheal oedema (PT) 10044296
Epiglottic oedema (PT) 10015029	Type I hypersensitivity (PT) 10045240
Erythema nodosum (PT) 10015226	Type II hypersensitivity (PT) 10054000
Eye allergy (PT) 10015907	Type III immune complex mediated reaction (PT) 10053614
Eye oedema (PT) 10052139	Type IV hypersensitivity reaction (PT) 10053613
Eye swelling (PT) 10015967	Urticaria (PT) 10046735
Eyelid oedema (PT) 10015993	Urticaria cholinergic (PT) 10046740
Face oedema (PT) 10016029	Urticaria chronic (PT) 10052568
Giant papillary conjunctivitis (PT) 10018258	Urticaria contact (PT) 10046742
Gingival oedema (PT) 10049305	Urticaria papular (PT) 10046750
Gingival swelling (PT) 10018291	Urticaria physical (PT) 10046751
Gleich's syndrome (PT) 10066837	Urticaria pigmentosa (PT) 10046752
Haemorrhagic urticaria (PT) 10059499	Urticaria vesiculosa (PT) 10046755
Hand dermatitis (PT) 10058898	Urticarial vasculitis (PT) 10048820
Henoch-Schonlein purpura (PT) 10019617	Vaccination site dermatitis (PT) 10069477
Henoch-Schonlein purpura nephritis (PT) 10069440	Vaccination site eczema (PT) 10076161
Heparin-induced thrombocytopenia (PT) 10062506	Vaccination site exfoliation (PT) 10069489
Hereditary angioedema (PT) 10019860	Vaccination site hypersensitivity (PT) 10068880
Hypersensitivity (PT) 10020751	Vaccination site rash (PT) 10069482
Hypersensitivity vasculitis (PT) 10020764	Vaccination site recall reaction (PT) 10076188
Idiopathic urticaria (PT) 10021247	Vaccination site urticaria (PT) 10069622
Immediate post-injection reaction (PT) 10067142	Vaccination site vasculitis (PT) 10076191
Immune thrombocytopenic purpura (PT) 10074667	Vaccination site vesicles (PT) 10069623
Immune tolerance induction (PT) 10070581	Vaginal exfoliation (PT) 10064483
Immune-mediated adverse reaction (PT) 10077665	Vaginal ulceration (PT) 10046943
Implant site dermatitis (PT) 10063855	Vasculitic rash (PT) 10047111
	Vessel puncture site rash (PT) 10077117
	Vulval ulceration (PT) 10047768
	Vulvovaginal ulceration (PT) 10050181
Pancreatitis (AESI): Acute pancreatitis (excl non-specific symptoms) (NMQ) (broad) 90000402	
Amylase abnormal (PT) 10072327	Pancreatic duct rupture (PT) 10076909

AESI	
MedDRA term for selection of adverse events (Preferred Term, PT), MedDRA code	
<p>Amylase creatinine clearance ratio abnormal (PT) 10073699 Amylase increased (PT) 10002016 Blood trypsin increased (PT) 10064751 Cullen's sign (PT) 10059029 Grey Turner's sign (PT) 10075426 Haemorrhagic necrotic pancreatitis (PT) 10076058 Hereditary pancreatitis (PT) 10056976 Hyperamylasaemia (PT) 10062770 Hyperlipasaemia (PT) 10067725 Ischaemic pancreatitis (PT) 10066127 Lipase abnormal (PT) 10054821 Lipase increased (PT) 10024574 Lipase urine increased (PT) 10024578 Obstructive pancreatitis (PT) 10079822 Oedematous pancreatitis (PT) 10052400 Pancreatic abscess (PT) 100489</p>	<p>Pancreatic enzyme abnormality (PT) 10033619 Pancreatic enzymes abnormal (PT) 10061899 Pancreatic enzymes increased (PT) 10061900 Pancreatic haemorrhage (PT) 10033625 Pancreatic necrosis (PT) 10058096 Pancreatic phlegmon (PT) 10056975 Pancreatic pseudocyst (PT) 10033635 Pancreatic pseudocyst drainage (PT) 10033636 Pancreatitis (PT) 10033645 Pancreatitis acute (PT) 10033647 Pancreatitis haemorrhagic (PT) 10033650 Pancreatitis necrotising (PT) 10033654 Pancreatitis relapsing (PT) 10033657 Pancreatorenal syndrome (PT) 10056277 Peripancreatic fluid collection (PT) 10050466</p>
Pneumonitis (AESI): Interstitial lung disease (SMQ) (narrow) 20000042	
<p>Acute interstitial pneumonitis (PT) 10066728 Alveolar lung disease (PT) 10073344 Alveolar proteinosis (PT) 10001881 Alveolitis (PT) 10001889 Alveolitis allergic (PT) 10001890 Alveolitis necrotising (PT) 10050343 Autoimmune lung disease (PT) 10080701 Bronchiolitis (PT) 10006448 Combined pulmonary fibrosis and emphysema (PT) 10076515 Diffuse alveolar damage (PT) 10060902 Eosinophilia myalgia syndrome (PT) 10014952 Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (PT) 10078117 Eosinophilic pneumonia (PT) 10014962 Eosinophilic pneumonia acute (PT) 10052832 Eosinophilic pneumonia chronic (PT) 10052833 Idiopathic interstitial pneumonia (PT) 10078268 Idiopathic pneumonia syndrome (PT) 10063725</p>	<p>Idiopathic pulmonary fibrosis (PT) 10021240 Interstitial lung disease (PT) 10022611 Lung infiltration (PT) 10025102 Necrotising bronchiolitis (PT) 10070831 Obliterative bronchiolitis (PT) 10029888 Pneumonitis (PT) 10035742 Progressive massive fibrosis (PT) 10036805 Pulmonary fibrosis (PT) 10037383 Pulmonary necrosis (PT) 10058824 Pulmonary radiation injury (PT) 10061473 Pulmonary toxicity (PT) 10061924 Pulmonary vasculitis (PT) 10037457 Radiation alveolitis (PT) 10037754 Radiation fibrosis - lung (PT) 10037758 Radiation pneumonitis (PT) 10037765 Small airways disease (PT) 10080547 Transfusion-related acute lung injury (PT) 10052235</p>
Rash (AESI): Rash (CMQ) 90001906	
<p>Dermatitis (PT) 10012431 Dermatitis acneiform (PT) 10012432 Dermatitis psoriasiform (PT) 10058675 Drug eruption (PT) 10013687 Eyelid rash (PT) 10074620 Genital rash (PT) 10018175 Mucocutaneous rash (PT) 10056671 Nodular rash (PT) 10075807 Perineal rash (PT) 10075364 Rash (PT) 10037844 Rash erythematous (PT) 10037855 Rash follicular (PT) 10037857</p>	<p>Rash generalised (PT) 10037858 Rash macular (PT) 10037867 Rash maculo-papular (PT) 10037868 Rash maculovesicular (PT) 10050004 Rash morbilliform (PT) 10037870 Rash papular (PT) 10037876 Rash papulosquamous (PT) 10037879 Rash pruritic (PT) 10037884 Rash pustular (PT) 10037888 Rash vesicular (PT) 10037898 Vulvovaginal rash (PT) 10071588</p>
Severe cutaneous reactions (AESI): Severe cutaneous adverse reactions (SMQ) (narrow) 20000020	
<p>Acute generalised exanthematous pustulosis (PT) 10048799 Cutaneous vasculitis (PT) 10011686 Dermatitis bullous (PT) 10012441 Dermatitis exfoliative (PT) 10012455</p>	<p>Erythema multiforme (PT) 10015218 Exfoliative rash (PT) 10064579 Oculomucocutaneous syndrome (PT) 10030081 Skin necrosis (PT) 10040893</p>

AESI	
MedDRA term for selection of adverse events (Preferred Term, PT), MedDRA code	
Dermatitis exfoliative generalised (PT) 10012456 Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (PT) 10073508 Epidermal necrosis (PT) 10059284	Stevens-Johnson syndrome (PT) 10042033 Toxic epidermal necrolysis (PT) 10044223 Toxic skin eruption (PT) 10057970
Abkürzungen: CMQ, Custom MedDRA query; HLT, high level term; NMQ, Novartis MedDRA query, PT, preferred term; SMQ, Standardized MedDRA query	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-010; Wirkstoff: Alpelisib. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. 2017 [abgerufen am 18.12.2020]. Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). 2019 [abgerufen am 17.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alpelisib zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms. Beratungsanforderung 2019-B-010; Dossier-Nr. 2020-09-01-D-574. 2020.
5. Novartis Pharma GmbH. Anlage 1: Analysen zur Stellungnahme. 2020.
6. Novartis Pharma GmbH. Anlage 1: Alpelisib - Gesamtpopulation-PRO und Teilpopulationen. 2020.
7. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR); Piqray. International non-proprietary name: alpelisib; Procedure No. EMEA/H/C/004804/0000. 2020 [abgerufen am 17.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. Novartis Pharma GmbH. Anlage 2: Korrekturen Analysen Dossier. 2020.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1002. Alpelisib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 [abgerufen am 04.12.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3930/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alpelisib_D-574.pdf.
10. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Alpelisib (Piqray®), Modul 4 A. 2020 [abgerufen am 18.12.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3927/2020-08-30_Modul4A_Alpelisib.pdf.
11. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Alpelisib (Piqray®), Modul 4 A Anhang 4-G. Separate Darstellungen zum 1. Datenschnitt, zu Subgruppenanalysen des 2. Datenschnitts und zum 3. Datenschnitt. 2020 [abgerufen am 18.12.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3928/2020-08-30_Modul4A_Anhang_G_Alpelisib.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib. 2015 [abgerufen am 21.12.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf.
13. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Piqray®. Stand: Juli 2020.
14. Novartis Pharma GmbH. Clinical study report CBYL719C2301 (SOLAR-1): A Phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative

advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment [VERTRAULICH]. 2018.

15. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:46.

16. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(3):603-9.

17. Muller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2018;37:154-60.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib. 2015 [abgerufen am 18.12.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3084/2015-01-22_AM-RL-XII_Cabozantinib_2014-08-01-D-121_TrG.pdf.

19. Rugo HS, Andre F, Yamashita T, Cerda H, Toledano I, Stemmer SM, et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1001-10.

20. Novartis Pharma GmbH. Die Therapie mit Alpelisib bei Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation. Ein Leitfaden für den Arzt. 2020.

21. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Aromasin®. Stand: August 2018.

22. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Afinitor®. Stand: Juni 2020.

23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. 2018 [abgerufen am 17.11.2020]. Abrufbar unter: <http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.

24. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V., AWMF. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Register-Nummer: 032 - 045OL, Langversion 4.3. 2020 [abgerufen am 17.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020 [abgerufen am 23.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.

26. Novartis Pharma GmbH. Clinical study report CBYL719C2301 (SOLAR-1): A Phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment. Abschnitt 14.3.3 [VERTRAULICH]. 2018.

27. Schneeweiss A, Ettl J, Luftner D, Beckmann MW, Belleville E, Fasching PA, et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer - Data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2020;54:88-95.

28. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, Andre F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.
29. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Empfehlungen der AGO Kommission Mamma. 2020 [abgerufen am 20.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf.
30. Schneeweiss A, Ettl J, Luftner D, Beckmann MW, Belleville E, Fasching PA, et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer — data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. *The Breast.* 2020; ahead of print.
31. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2018;37:42-51.
32. Landesgericht Düsseldorf. Urteil 4a O 63/19 vom 03.11.2020. 2020.
33. Landesgericht Düsseldorf. Urteil 4a O 60/19 vom 03.11.2020. 2020.
34. Novartis Pharma GmbH. Ermittlung der Mittelwerte zu den Ausgangswerten in der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 0 auf Basis der entsprechenden Mittelwerte zur Gesamtpopulation und zur Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1. 2020.
35. Novartis Pharma GmbH. Alpelisib. Interim Clinical Study Report CBYL719C2301. Appendix 16.2 - 16.4. 2020.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Datum	13. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Alpelisib A20-81
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu Alpelisib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A20-81 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare aber behandelbare Erkrankung. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität.</p> <p>Es ist in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlung daher Konsens, dass eine endokrin-basierte Therapie bei Patientinnen mit einem metastasierten Hormonrezeptor(HR)-positiven und Humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativen Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl ist sofern die klinische Symptomatik bzw. der Wunsch der Patientin keine anderen Behandlungen erfordert [1–5]. Als endokrine Therapie können Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) oder Antiöstrogene (Tamoxifen, Fulvestrant) eingesetzt werden, bei prämenopausalen Patientinnen kombiniert mit der Unterdrückung der Eierstockfunktion mittels GnRH Analoga. Eine endokrine Erstlinientherapie mit einem Aromatasehemmer kann durch Einsatz von Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK4/6) in der Wirksamkeit gesteigert werden [6–9, 9–11]. Diese überlegene Wirksamkeit gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie in Verbindung mit einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie erhaltener Lebensqualität haben zur Zulassung und die Aufnahme dieser neuen Substanzklasse in nationale und internationale Leitlinien und Empfehlungen geführt [1–5]. Dennoch ist es klinische Realität, dass die Mehrzahl unserer Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom einen Progress erleiden, so dass die Untersuchung neuerer endokrin-basierter Therapiemodalitäten große Relevanz besitzt. Bei HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinomen spielt der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Weg eine wesentliche Rolle</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[12]. Der mTOR-Inhibitor Everolimus ist seit einigen Jahren in Kombination mit dem steroidalen Aromatasehemmer Exemestan eine zugelassene therapeutische Option nach Versagen einer Therapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer [13]. Unter Studienbedingungen wurden auch unspezifische PI3K-Hemmer wie Buparlisip (BKM120) beim fortgeschrittenen Mammakarzinom untersucht [14]. Trotz einer nachgewiesenen Effektivität bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) limitierte das deutliche Nebenwirkungsprofil allerdings die weitere klinische Entwicklung und Zulassung. Als spezifischer und oral verfügbarer PI3K-Hemmer wurde Alpelisib entwickelt. Patientinnen mit Mutationen im Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase, katalytische Untereinheit alpha (PIK3CA)-Gen zeigten ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS), wenn sie zusätzlich zu Fulvestrant noch mit dem PI3K-Inhibitor Alpelisib behandelt werden [15]. Die nachgewiesene Mutation in PIK3CA ist der erforderliche Biomarker für die Behandlung mit Alpelisib [2, 15].</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens des PIK3CA-Inhibitors Alpelisib in Kombination Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.</p> <p>So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG definiert abhängig von Therapielinie und Geschlecht für die vorliegende Nutzenbewertung 4 Fragestellungen, für die der G-BA jeweils eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A20-81):</i></p> <p>Fragestellung</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA)-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie.</p> <p>Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie und dem Geschlecht insgesamt 4 verschiedene Therapiesituationen unterschieden. Daraus ergeben sich 4 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 2 dargestellt sind.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)		
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a
Postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ^b mit einer PIK3CA-Mutation		
A1	postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
A2	Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^c

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	B1	postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	eine weitere endokrine Therapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung^d oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist 	
	B2	Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^c	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wir begrüßen, dass das IQWiG Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert. Fulvestrant ist zahlreichen nationalen Empfehlungen und Leitlinien als etablierte und effektive Therapieoption [1–5].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Ergebnisse</p> <p><i>Das IQWiG zieht für die Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte), A2 (Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte), B1 (postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte) und B2 (Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte) die SOLAR-1 Studie heran. Des Weiteren stellt das IQWiG fest, dass für die Fragestellungen A2 und B2 keine Daten für die Nutzenbewertung vorliegen.</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse</p> <p><i>Studienpool</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant ist die Studie SOLAR-1 relevant, in der die Kombination aus Alpelisib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant direkt verglichen wird. Die Studie SOLAR-1 ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geeignet, anhand von Teilpopulationen Aussagen zum Zusatznutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für die Fragestellungen A1 und B1 abzuleiten.</p> <p>Da in die Studie SOLAR-1 nur 1 Mann eingeschlossen wurde, liegen für die Fragestellungen A2 und B2 keine Daten für die Nutzenbewertung vor.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Fragestellungen A1 und B1</i></p> <p><i>Studiencharakteristika</i></p> <p>Die Studie SOLAR-1 ist eine RCT, in die postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom eingeschlossen wurden. Im Hinblick auf die Vortherapie mussten die Patientinnen und Patienten ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression während oder nach einer endokrinen Therapie mit einem Aromatasehemmer aufweisen, wobei es sich nicht um die zuletzt erhaltene Therapie handeln musste. Die endokrine Therapie konnte sowohl im fortgeschrittenen Stadium erfolgt sein, als auch ausschließlich (neo-)adjuvant oder beides. Mehr als 1 endokrine Therapie zur Behandlung im fortgeschrittenen Stadium war jedoch nicht erlaubt.</p> <p>Im Rahmen des Screenings wurde das Tumormaterial auf eine vorhandene PIK3CA-Mutation hin untersucht und die Patientinnen und Patienten entweder der Gruppe mit PIK3CA-Mutation oder ohne PIK3CA-Mutation zugeordnet. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die Gruppe mit PIK3CA-Mutation relevant. In diese Gruppe wurden insgesamt 341 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Alpelisib + Fulvestrant oder Placebo + Fulvestrant randomisiert zugeteilt.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptablen Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Loss-to-Follow-up, Tod oder Abbruch der Behandlung aus jeglichen anderen Gründen erfolgen. Ein Behandlungswechsel von Placebo auf Alpelisib war nicht erlaubt.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Gruppe mit PIK3CA-Mutation, patientenrelevante sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt zum 23.04.2020 herangezogen, bei dem es sich um die geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben handelt.</p> <p><i>Relevante Teilpopulationen</i></p> <p>Für die Fragestellung A1 ist die Teilpopulation an postmenopausalen Frauen relevant, die die Studienmedikation als Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten hat. Davon umfasst sind 88 Patientinnen im Interventions- und 89 Patientinnen im Komparatorarm (Teilpopulation A1).</p> <p>Für die Fragestellung B1 ist die Teilpopulation an postmenopausalen Frauen relevant, die die Studienmedikation als Zweitlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten hat. Dies</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>umfasst 79 Patientinnen im Interventions- und 82 Patientinnen im Komparatorarm (Teilpopulation B1).</p> <p>In der randomisierten und doppelblinden SOLAR-1 Studie wurde die Wirkung des PI3K-Inhibitors Alpelisib bei HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinomen untersucht [15]. In dieser Phase III Studie wurden die Patientinnen mit Fulvestrant (500 mg/4 Wochen) +/- Alpelisib (300 mg/Tag) in zwei anhand des PIK3CA Mutationsstatus definierten Kohorten behandelt. Insgesamt 572 Patientinnen, davon 341 mit einer PIK3CA Mutation, wurden in die Studie mit dem primären Endpunkt PFS rekrutiert. Bei den Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA Mutation wurde durch Alpelisib das PFS von 5,7 auf 11 Monate verlängert. (Hazard Ratio [HR] 0,65; 95% Konfidenzintervall [95% CI] 0,50-0,85; P < 0,001). Bei den Patientinnen ohne PIK3CA Mutation war dieser Effekt nicht signifikant (HR 0,85; 95% CI 0,58-1,25). Die objektive Ansprechrate wurde durch Alpelisib ebenfalls gesteigert (26,6% vs. 12,8%). Die Rate an Grad III/IV Nebenwirkungen (Hyperglykämie 36,6% vs. 0,7%; Hautausschlag 9,9% vs. 0,3%; Diarrhoe 6,7% vs. 0,3%) sowie die Rate an Therapieabbrüchen (25% vs. 4,2%) war durch Alpelisib ebenfalls signifikant erhöht. In einer aktuellen Auswertung betrug das Gesamtüberleben der in der SOLAR-1 behandelten Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA Mutation von 31,4 Monate auf 39,3 Monate mit Alpelisib in klinisch relevanter Größenordnung verlängert werden, der Unterschied war nicht signifikant (HR 0,86; P = 0,15) [16]. Bei Patientinnen mit pulmonalen bzw. hepatischen Metastasen wurde das Gesamtüberleben durch Alpelisib noch deutlicher von 22,8 auf 37,2 Monate verlängert, das 95% Konfidenzintervall war ≤ 1 (HR 0,68; 95% CI 0,46-1,00). Die Zeit bis zur Chemotherapie konnte ebenfalls verlängert werden (14,8 vs. 23,3 Monate; HR 0,72; 95% CI 0,54-0,95). In einer ausführlichen Analyse der in SOLAR-1 aufgetretenen</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unerwünschten Nebenwirkungen Grad 3/4 fanden Rugo und Mitarbeiter Hyperglykämie (Grad 3 32,7%; Grad 4 3,9%), Hautausschlag (Grad 3 9,9%) und Diarrhoe (Grad 3 6,7%) waren unter Fulvestrant / Alpelisib signifikant häufiger [17]. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug bei Hyperglykämie 15 Tage, beim Hautausschlag 13 Tage und bei Diarrhoe 139 Tage. Metformin und andere Antidiabetika wurden bei 87,1% der Patientinnen eingesetzt. Prophylaktische Therapien gegen den Hautausschlag reduzierten sowohl Inzidenz als auch Schweregrad. Therapieabbrüche aufgrund ≥ 3 Grad unerwünschter Ereignisse waren nach Implementierung eines detaillierten Managementplans seltener als zuvor (7,9% vs. 18,1%). Die mediane Dosisintensität von Alpelisib betrug 248 mg/Tag. Das mediane PFS betrug 12,5 Monate bei Patientinnen, die eine Dosisintensität über 248 mg/Tag hatten, verglichen mit 9,6 Monate bei einer niedrigeren Dosisintensität. In der Placebogruppe betrug das PFS 5,8 Monate.</p> <p>Wir begrüßen, dass das IQWiG die SOLAR-1 Studie zur Nutzenbewertung heranzieht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>2.1. Verzerrungspotential</p> <p><i>Das IQWiG sieht ein niedriges endpunktspezifisches Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie SOLAR-1. Für Ergebnisse zu anderen Endpunkten wird allerdings ein hohes Verzerrungspotential konstatiert.</i></p>	<p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig bewertet. Ebenso wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig bewertet.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse</i></p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) ist niedrig. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist jeweils nur für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben niedrig. Für die Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten, für die verwertbare Auswertungen vorliegen, besteht jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>Auf Basis der verfügbaren Daten kann für beide Fragestellungen (A1 und B1) für den Endpunkt Gesamtüberleben jeweils maximal ein Hinweis beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass prinzipiell jeweils nur ein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden könnte, endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung).</p> <p>Das vom IQWiG gesehene hohe Verzerrungspotential weiterer Endpunkte kann anhand der durch das IQWiG gegebenen Begründungen nicht nachvollzogen werden. Letztendlich basiert die verlängerte Therapiezeit auf der Wirksamkeit der Therapie mit Alpelisib. Es ist nachvollziehbar, dass eine längere Therapie zu einer numerisch höheren Rate an unerwünschten Ereignissen führt. Die meisten Nebenwirkungen wie Hyperglykämie und Hautausschlag treten in den ersten beiden Wochen nach Therapiebeginn auf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kein hohes Verzerrungspotential	
	<p>Anmerkung:</p> <p>2.1. Ergebnisse für die Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)</p> <p>2.1.1.1. Mortalität - Gesamtüberleben</p> <p><i>Das IQWiG sieht keinen Vorteil für das Gesamtüberleben durch die Therapie mit Alpelisib bei postmenopausalen Frauen mit initialer endokriner Therapie.</i></p> <p><i>Ergebnisse zu Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium</i></p> <p><u><i>Mortalität – Gesamtüberleben</i></u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	<p>Für Patientinnen, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind (Patientenpopulation a2), zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben, die als eine relevante, in ihrem Ausmaß jedoch nicht abschließend quantifizierbare Verbesserung bewertet wird. Diesem Vorteil stehen ausschließlich negative Effekte in den Endpunkten zur Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In einer aktuellen Auswertung betrug das Gesamtüberleben der in der SOLAR-1 Studie behandelten Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA Mutation 31,4 Monate ohne Alpelisib und 39,3 Monate mit Alpelisib, der Unterschied war zwar numerisch deutlich aber nicht signifikant (HR 0,86; P = 0,15) [16]. Bei Patientinnen mit pulmonalen bzw. hepatischen Metastasen wurde das Gesamtüberleben durch Alpelisib von 22,8 auf 37,2 Monate (HR 0,68) verlängert, das 95% Konfidenzintervall überschreitet nicht die 1. Die Zeit bis zur Chemotherapie konnte ebenfalls verlängert werden (14,8 vs. 23,3 Monate; HR 0,72). Auch wenn die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Alpelisib in der Gesamtpopulation nicht signifikant war, ist eine klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der prognostisch ungünstigen Gruppe mit viszeraler (Lunge / Leber) Metastasierung sowie eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zur ersten Chemotherapie zu konstatieren. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben ist in mehr als 3 Dekaden unter Phase III Studienbedingungen bislang bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen sehr selten beschrieben worden und konnte erst in den letzten Jahren für die CDK4/6 Inhibitoren Ribociclib und Abemaciclib an der jeweiligen Gesamtstudie nachgewiesen werden [8, 9, 18].</p> <p>Daher sind wir der Meinung, dass das IQWiG diese klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei viszeral metastasierten Patientinnen anerkennen sollte, zumal in Argumentationsketten für die Ablehnung eines Zusatznutzens durch das IQWiG regelmäßig prospektiv geplante Subgruppenanalysen herangezogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Verlängerung des Gesamtüberleben bei viszeral metastasierten Patientinnen in der Gesamtkohorte sollte berücksichtigt werden</p>	<p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen insgesamt nicht überwiegt. Im Ergebnis wird für die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>2.2.2 Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen</p> <p><i>Das IQWiG sieht weder für Morbidität noch für gesundheitsbezogene Lebensqualität Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Alpelisib. Für schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignisse (UEs) sieht das IQWiG Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Alpelisib. Für schwere UEs wird ein Hinweis für einen höheren Schaden durch Alpelisib konstatiert während spezifische UEs nicht beurteilt werden können.</i></p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich fast ausschließlich statistisch signifikante Nachteile von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant. Es wird insgesamt ein bedeutsamer Nachteil für die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant festgestellt.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Morbidität – Symptomatik (Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 [EORTC QLQ-C30]), Schmerz (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF]), Gesundheitszustand (European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions-5-Level visuelle Analogskala [EQ-5D-5L VAS])</u></p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zu Schmerz, erhoben anhand des BPI-SF und zum Gesundheitszustand, erhoben über die VAS des EQ-5D-5L liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen erhoben über den EORTC QLQ-C30</u></p> <p>Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen – schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs</u></p> <p>Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.</p> <p><u>Nebenwirkungen – schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4)</u></p> <p>Für den Endpunkt schwere UEs, operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt, liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.</p> <p><u>Nebenwirkungen – spezifische UEs</u></p> <p>Eine Auswahl spezifischer UEs war für die relevante Teilpopulation nicht möglich. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist Konsens, dass deutlich symptomatische Patientinnen nicht mit einer endokrinen Therapie, sondern einer Chemotherapie zum Erzielen einer raschen Remission und Symptomkontrolle behandelt werden [1–5]. Selbst der Vergleich unterschiedlicher Chemotherapieprotokolle zeigt trotz unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität [19, 20]. In der Studie SOLAR-1 wurde ein relevanter Prozentsatz der Patientinnen in der Erstlinie endokrin-basiert behandelt. Hier liegt bei der Mehrzahl der Patientinnen keine ausgeprägte Symptomatik oder eine relevante Einschränkung der Lebensqualität vor, so dass Unterschiede in Symptomatik und Lebensqualität zwischen unterschiedlichen Therapien mit den derzeit vorliegenden Instrumenten nur sehr schwer zu detektieren sind. Bei keiner der zugelassenen Vergleichstherapien konnte bislang ein Vorteil in der Lebensqualität gezeigt werden [21–25]. Bei Palbociclib und Abemaciclib Kombinationen mit einer endokrinen Therapie fand sich bei postmenopausalen Patientinnen in der ersten Therapielinie trotz eines deutlich verlängerten progressionsfreien Überlebens bislang kein Unterschied in der Lebensqualität [6, 26]. In einer ausführlichen Analyse der in SOLAR-1 aufgetretenen Grad 3/4 unerwünschten Wirkungen fanden Rugo und Mitarbeiter Hyperglykämie (Grad 3 32,7%; Grad 4 3,9%), Hautausschlag (Grad 3 9,9%) und Diarrhoe (Grad 3 6,7%) unter Fulvestrant / Alpelisib signifikant häufiger (Rugo et al. 2020). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug bei der Hyperglykämie 15 Tage, beim Hautausschlag 13 Tage und bei der Diarrhoe 139 Tage. Metformin und andere Antidiabetika wurden bei 87,1% der Patientinnen eingesetzt. Prophylaktische Therapien gegen den Hautausschlag reduzierten sowohl Inzidenz als auch Schweregrad. Therapieabbrüche aufgrund ≥ 3 Grad unerwünschter Ereignisse waren nach Implementierung eines detaillierten Managementplans seltener als zuvor (7,9% vs. 18,1%). Die mediane Dosisintensität von Alpelisib betrug 248 mg/Tag. Das mediane PFS betrug 12,5 Monate bei Patientinnen, die eine Dosisintensität über 248 mg/Tag hatten, verglichen mit 9,6 Monate bei</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer niedrigeren Dosisintensität. In der Placebogruppe betrug das PFS lediglich 5,8 Monate. Insgesamt ist Alpelisib eine klinisch gut handhabbare Therapie, wenn die oben erwähnten Vorsichtsmaßnahmen und prophylaktischen supportiven Therapien konsequent umgesetzt werden.</p> <p>Wir können die vom IQWiG postulierten Anhaltspunkte und Hinweise für einen höheren Schaden durch Alpelisib nicht nachvollziehen, da es sich hier um gut therapierbare und transiente unerwünschte Nebenwirkungen bei Patientinnen mit einer metastasierten Erkrankung handelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Gut therapierbare und transiente unerwünschte Nebenwirkungen bei Patientinnen mit einer metastasierten Erkrankung, daher keine klinisch relevanten Anhaltspunkte für höheren Schaden</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>2.3. Ergebnisse für die Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)</p> <p>2.3.1 Mortalität - Gesamtüberleben</p> <p><i>Das IQWiG sieht keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben durch die Therapie mit Alpelisib bei postmenopausalen Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten hatten.</i></p>	<p>Die Verlängerung des Gesamtüberlebens für Patientinnen, die eine endokrine Therapie in der neo-(adjuvanten) Therapiesituation erhalten haben und bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Ergebnisse zu Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium</i></p> <p><u>Mortalität – Gesamtüberleben</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>In einer aktuellen Auswertung betrug das Gesamtüberleben der in der SOLAR-1 behandelten Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA Mutation 31,4 Monate ohne und 39,3 Monate mit Alpelisib, der Unterschied war nicht signifikant (HR 0,86; P = 0,15) (André et al. 2020). Bei Patientinnen mit pulmonalen bzw. hepatischen Metastasen wurde das Gesamtüberleben durch Alpelisib von 22,8 auf 37,2 Monate (HR 0,68) verlängert, das 95% Konfidenzintervall überquerte nicht die 1. Die Zeit bis zur Chemotherapie konnte ebenfalls verlängert werden (14,8 vs. 23,3 Monate; HR 0,72). Auch wenn die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Alpelisib in der Gesamtpopulation nicht signifikant war, ist eine klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der prognostisch ungünstigen Gruppe mit viszeraler (Lunge / Leber) Metastasierung sowie eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zur ersten Chemotherapie zu konstatieren. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben ist in mehr als 3 Dekaden unter Phase III Studienbedingungen bislang bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen bei endokrin vorbehandelten Patientinnen vor allem im Vergleich zu der nicht mehr adäquaten Vergleichstherapie Megestrolacetat nachgewiesen worden [27–29]. Zwischenzeitlich konnte für die Kombination einer endokrinen Therapie mit den CDK4/6</p>	<p>vorhanden sind (Patientenpopulation a2), wurde berücksichtigt.</p> <p>Siehe oben (Anmerkung 2.1, S.227f)</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Inhibitoren Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib ebenfalls ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für das Gesamtüberleben postmenopausaler Patientinnen, die endokrin vorbehandelt waren, im Vergleich zu einer adäquaten Vergleichstherapie (Fulvestrant) gezeigt werden [9, 18, 30].</p> <p>Daher sind wir der Meinung, dass das IQWiG diese klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei viszeral metastasierten Patientinnen anerkennen sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Verlängerung des Gesamtüberleben bei viszeral metastasierten Patientinnen in der Gesamtkohorte sollte berücksichtigt werden</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>2.3.2 Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen</p> <p><i>Das IQWiG sieht weder für Morbidität noch für gesundheitsbezogene Lebensqualität Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Alpelisib. Für SUEs und Abbruch wegen UEs sieht das IQWiG Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Alpelisib. Für schwere UEs wird ein Hinweis für einen höheren Schaden durch Alpelisib konstatiert während spezifische UEs nicht beurteilt werden können.</i></p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich durchweg statistisch signifikante Nachteile von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant. Insgesamt ein bedeutsamer Nachteil für die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant festgestellt.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Morbidität – Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), Schmerz (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)</u></p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zu Schmerz, erhoben anhand des BPI-SF und zum Gesundheitszustand, erhoben über die VAS des EQ-5D-5L liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionskalen erhoben über den EORTC QLQ-C30</u></p> <p>Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u><i>Nebenwirkungen – SUEs und Abbruch wegen UEs</i></u></p> <p>Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.</p> <p><u><i>Nebenwirkungen – schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4)</i></u></p> <p>Für den Endpunkt schwere UEs, operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt, liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.</p> <p><u><i>Nebenwirkungen – spezifische UEs</i></u></p> <p>Eine Auswahl spezifischer UEs war für die relevante Teilpopulation nicht möglich. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die unerwünschten Wirkungen von Alpelisib sind bekannt und umfassend beschrieben [17]. In einer ausführlichen Analyse der in SOLAR-1 aufgetretenen Grad 3/4 unerwünschten Wirkungen fanden Rugo und Mitarbeiter Hyperglykämie (Grad 3 32,7%; Grad 4 3,9%), Hautausschlag (Grad 3 9,9%) und Diarrhoe (Grad 3 6,7%) unter Fulvestrant / Alpelisib signifikant häufiger (Rugo et al. 2020). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug bei der Hyperglykämie 15 Tage, beim Hautausschlag 13 Tage und bei der Diarrhoe 139 Tage. Metformin und andere Antidiabetika wurden bei 87,1% der Patientinnen eingesetzt. Prophylaktische Therapien gegen den Hautausschlag reduzierten sowohl Inzidenz als auch Schweregrad. Therapieabbrüche aufgrund ≥ 3 Grad unerwünschter Ereignisse waren nach Implementierung eines detaillierten Managementplans seltener als zuvor (7,9% vs. 18,1%). Die mediane Dosisintensität von Alpelisib betrug 248 mg/Tag. Das mediane PFS betrug 12,5 Monate bei Patientinnen, die eine Dosisintensität über 248 mg/Tag hatten, verglichen mit 9,6 Monate bei einer niedrigeren Dosisintensität. In der Placebogruppe betrug das PFS lediglich 5,8 Monate. Insgesamt ist Alpelisib eine klinisch gut handhabbare Therapie, wenn die oben erwähnten Vorsichtsmaßnahmen und prophylaktischen supportiven Therapien konsequent umgesetzt werden.</p> <p>Wir können die vom IQWiG postulierten Anhaltspunkte und Hinweise für einen höheren Schaden durch Alpelisib nicht nachvollziehen, da es sich hier um gut therapierbare und transiente unerwünschte Nebenwirkungen handelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Gut therapierbare und transiente unerwünschte Nebenwirkungen bei Patientinnen mit einer metastasierten Erkrankung, daher keine klinisch relevanten Anhaltspunkte für höheren Schaden</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>3. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</p> <p><i>Aus Sicht des IQWiG kann ein Anhaltspunkt für einen geringeren Zusatznutzen durch Apelisisib sowohl für die Teilpopulation der bislang endokrin unbehandelten postmenopausalen Patientinnen (A1) als auch für die endokrin vorbehandelten postmenopausalen Patientinnen (B1) festgestellt werden. Für die Fragestellung A2 und B2 liegen keine ausreichenden Daten vor.</i></p> <p>Die endokrine oder endokrin-basierte Therapie ist bei Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl. Sie sollte über möglichst viele Therapielinien fortgeführt werden, um die nebenwirkungsreichere Chemotherapie zu postponieren [1–5]. Zusätzlich handelt es sich bei Apelisisib um eine zielgerichtete Therapie mit einem gut nachweisbaren und aussagekräftigen Biomarker (Mutationen im PIK3CA-Gen) [2, 15]. Durch die klinisch relevante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 22,8 auf 37,2 Monate (HR 0,68; 95% CI 0,46-1,00), die in der Untergruppe der Patientinnen mit viszeraler (Lunge / Leber) Metastasierung durch den Einsatz von Apelisisib erreicht wird, und durch die klinisch relevante Verlängerung der Zeit bis zur Chemotherapie von 14,8 auf 23,3 Monate (HR 0,72; 95% CI 0,54-0,95) sehen wir <i>in praxi</i> einen Vorteil für die mit Apelisisib behandelten Patientinnen. Die unter Apelisisib beobachteten gesteigerten Nebenwirkungen lassen sich mit vorsorglichen supportiven Maßnahmen gut beherrschen. Die vom IQWiG gesehenen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden können wir daher nicht nachvollziehen. Speziell das Nichtberücksichtigen des verlängertem</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p>Für Patientinnen, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind (Patientenpopulation a1), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. Ein Zusatznutzen in Bezug auf das Gesamtüberleben ist für diese Patientenpopulation somit nicht belegt.</p> <p>In den Endpunkten zur Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Apelisisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p> <p>Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Apelisisib in Kombination mit Fulvestrant für die</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtüberleben bei Patientinnen mit viszeral metastasiertem Mammakarzinom und das Fokussieren auf vorübergehende, nicht lebensbedrohliche Nebenwirkungen ist nicht zielführend und deckt sich nicht mit unseren Erfahrungen <i>in praxi</i> bei der Behandlung von Patientinnen mit einem progredienten metastasierten Mammakarzinom.</p> <p>Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A20-81 dargestellten Fazit</p>	<p>Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind, einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Patientenpopulation a2)</u></p> <p>Für Patientinnen, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind (Patientenpopulation a2), zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben, die als eine relevante, in ihrem Ausmaß jedoch nicht abschließend quantifizierbare Verbesserung bewertet wird. Diesem Vorteil stehen ausschließlich</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 3: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)				
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	negative Effekte in den Endpunkten zur Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt. In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen insgesamt nicht überwiegt. Im Ergebnis wird für die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.
Postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ^b mit einer PIK3CA-Mutation				
A1	postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c	
A2	Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte	Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>				
	B1	postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	<p>eine weitere endokrine Therapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c	<p><u>Patientenpopulation b1)</u></p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben bei zugleich vorhandenen Nachteilen in der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p> <p>Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
<table border="1" data-bbox="302 547 1489 805"> <tr> <td data-bbox="302 547 414 805">B2</td> <td data-bbox="414 547 728 805">Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte</td> <td data-bbox="728 547 1227 805">Therapie nach Maßgabe des Arztes</td> <td data-bbox="1227 547 1489 805">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </table> <p data-bbox="286 831 1496 997">entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung der zu Alpelisib vorliegenden Literatur im Kontext der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Wir befürchten, dass ein gezieltes, effektives und international anerkanntes Präparat für Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom in Deutschland nachteilig bewertet wird.</p> <p data-bbox="286 1015 1496 1114">Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur plädieren wir auf einen geringen Zusatznutzen für Alpelisib bei Patientinnen mit einem metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation.</p> <p data-bbox="286 1182 651 1217">Vorgeschlagene Änderung:</p> <p data-bbox="286 1233 1496 1295">Geringer Zusatznutzen für Alpelisib bei Patientinnen mit einem metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation.</p>					B2	Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt	Stadium erfolgte, einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.
B2	Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt						

Literaturverzeichnis

- 1 Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso M-J, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim S-B, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31:1623–1649.
- 2 Ditsch N, Untch M, Kolberg-Liedtke C, Jackisch C, Krug D, Friedrich M, Janni W, Müller V, Albert U-S, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Budach W, Dall P, Diel I, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Gerber B, Gluz O, Hanf V, Harbeck N, Heil J, Huober J, Kreipe HH, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux M, Maass N, Moebus V, Mundhenke C, Park-Simon T-W, Reimer T, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Solbach C, Solomayer E-F, Stickeler E, Thomssen C, Witzel I, Wöckel A, Thill M: AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2020. *Breast Care (Basel)* 2020;15:294–309.
- 3 Leitlinienprogramm Onkologie L (ed): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.1, September 2018, 4. Auflage, revidierte Ausgabe. Germering, Zuckschwerdt, 2018.
- 4 Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SRD, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, Burstein HJ: Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:3069–3103.
- 5 Untch M, Würstlein R, Lüftner D, Haidinger R, Fasching PA, Augustin D, Briest S, Ettl J, Förster F, Kurbacher CM, Lück H-J, Marschner N, Müller L, Müller V, Radke I, Ruckhäberle E, Scheffen I, Schumacher-Wulf E, Schworer M, Steinfeld-Birg D, Ziegler-Löhr K, Thomssen C, Harbeck N: ABC5 International Consensus Conference on Advanced Breast Cancer, Lisbon, 16 November 2019: Commentary by the German panel of experts on the ABC5 voting results. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020;80:588–600.
- 6 Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen S-C, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A: MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3638–3646.
- 7 Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Petrakova K, Hart LL, Villanueva C, Chan A, Jakobsen E, Nusch A, Burdaeva O, Grischke E-M, Alba E, Wist E, Marschner N, Favret AM, Yardley D, Bachelot T, Tseng L-M, Blau S, Xuan F, Souami F, Miller M, Germa C, Hirawat S, O'Shaughnessy J: Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738–1748.
- 8 Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, Lee K-S, Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R, Jung K-H, Chakravarty A, Hughes G, Gounaris I, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Hurvitz S, Tripathy D: Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:307–316.
- 9 Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, Laurentiis M de, Im S-A, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, La Cruz-Merino L de, Beck JT, Pivot X, Sondhi M, Wang Y, Chakravarty A, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Jerusalem G: Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:514–524.
- 10 Sledge GW, JR, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke E-M, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC,

Bourayou N, Llombart-Cussac A: MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:2875–2884.

11 Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M: Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:209–219.

12 Johnston SRD: New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:1979–1987.

13 Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris, Howard A, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520–529. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22149876>.

14 Baselga J, Im S-A, Iwata H, Cortes J, Laurentiis M de, Jiang Z, Arteaga CL, Jonat W, Clemons M, Ito Y, Awada A, Chia S, Jagiello-Grusfeld A, Pistilli B, Tseng L-M, Hurvitz S, Masuda N, Takahashi M, Vuylsteke P, Hachemi S, Dharan B, Di Tomaso E, Urban P, Massacesi C, Campone M: Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:904–916.

15 André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu Y-S, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin A-S, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D: Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929–1940.

16 André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, Rubovszky G, Yamashita T, Kaufman B, Lu Y-S, Inoue K, Pápai Z, Takahashi M, Ghaznawi F, Mills D, Kaper M, Miller M, Conte PF, Iwata H, Rugo HS: 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* DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.011.

17 Rugo HS, André F, Yamashita T, Cerda H, Toledano I, Stemmer SM, Jurado JC, Juric D, Mayer I, Ciruelos EM, Iwata H, Conte P, Campone M, Wilke C, Mills D, Lteif A, Miller M, Gaudenzi F, Loibl S: Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31:1001–1010.

18 Sledge GW, JR, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke E-M, Conte P, Lu Y, Barriga S, Hurt K, Frenzel M, Johnston S, Llombart-Cussac A: The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;6:116–124.

19 O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub J-P, Cervantes G, Fumoleau P, Jones S, Lui W-Y, Mauriac L, Twelves C, van Hazel G, Verma S, Leonard R: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812–2823.

20 Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, Wood WC: Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588–592.

21 Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy

PP, Salminen E, Snyder R, Chaudri-Ross H, Lang R, Wyld P, Bhatnagar A: Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101–2109.

22 Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, Euler M von: Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3758–3767.

23 Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, Euler M von: Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748–3757.

24 Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Garnett S, Lindemann JPO, Sapunar F, Martin M: Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594–4600.

25 Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y, Cardona-Huerta S, Cheung K-L, Philco-Salas MJ, Ruiz-Borrego M, Shao Z, Noguchi S, Rowbottom J, Stuart M, Grinsted LM, Fazal M, Ellis MJ: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2997–3005.

26 Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925–1936.

27 Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, Eiermann W, Wolter JM, Steinberg M, Webster A, Lee D: Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998;83:1142–1152.

28 Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, Dugardyn JL, Nasurdi C, Mennel RG, Cervek J, Fowst C, Polli A, Di Salle E, Arkhipov A, Piscitelli G, Miller LL, Massimini G: Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1399–1411.

29 Muss HB, Wells HB, Paschold EH, Black WR, Cooper MR, Capizzi RL, Christian R, Cruz JM, Jackson DV, Powell BL: Megestrol acetate versus tamoxifen in advanced breast cancer: 5-year analysis--a phase III trial of the Piedmont Oncology Association. *J Clin Oncol* 1988;6:1098–1106.

30 Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M: Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1926–1936.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)

Datum	18. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Alpelisib (Mammakarzinom)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Senologie möchten wir im Folgenden zu dem Gutachten des IQWiG vom 27.11.2020 „Alpelisib (Mammakarzinom)“ Stellung beziehen.</p> <p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich [1]. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [1, 2].</p> <p>National und international wird zur Behandlung des Hormonrezeptor- (HR-) positiven und Humanen-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor- (HER2-) negativen metastasierten Mammakarzinom die endokrine Behandlung als Therapie der Wahl empfohlen [1-5]. In der klinischen Routine kommen hier bei Frauen in der Postmenopause Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) sowie selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Tamoxifen) bzw. Down-Regulatoren (Fulvestrant) zum Einsatz [4, 5]. Die Effektivität der endokrinen Therapie konnte in den letzten Jahren durch den</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kombinierten Einsatz von CDK4/6 Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib) deutlich gesteigert werden [6-12]. Aufgrund des günstigen Verhältnisses von Nutzen und Nebenwirkungen wird diese Kombination in der Erstlinie von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und ist mittlerweile die in Deutschland am häufigsten eingesetzte Erstlinientherapie des metastasierten HR-positiven / HER2-negative Mammakarzinom [13]. Dennoch kommt es bei nahezu allen Patientinnen früher oder später zu einem Fortschreiten der Erkrankung. Da der Einsatz einer Chemotherapie unbedingt zu vermeiden ist, wird intensiv nach neuen Formen der endokrin-basierten Therapie gesucht.</p> <p>Die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Signalkaskade spielt eine wichtige Rolle in vielen zellulären Prozessen, die Wachstum, Überleben, Motilität und Stoffwechsel regulieren [14]. PI3-Kinasen sind für normales Zellwachstum und Zellproliferation notwendig sind. In etwa 40 % aller Hormonrezeptorpositiven / HER2-negativen Mammakarzinome liegt eine aktivierende Mutation im zugrunde liegenden Gen einer Untereinheit (p110α-Untereinheit) der PI3K (sogenannte PIK3CA-Mutation) vor, die zu einer gesteigerten Aktivität der Signalkaskade und damit zu unkontrolliertem Zellwachstum führt [15].</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alpelisib ist ein selektiver Hemmer der p110α-Untereinheit der PI3K. Bei Patientinnen mit PIK3CA-mutierten HR-positiven / HER2-negative Tumoren kann durch die Gabe von Alpelisib zusätzlich zu einer endokrinen Therapie mit Fulvestrant das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) von 5,7 auf 11,0 Monate verlängert werden (HR:0,65; 95%-CI: 0,50-0,85; p<0,001) [16]. Die objektive Ansprechrte wurde durch Alpelisib ebenfalls gesteigert (26,6% vs. 12,8%). Bei Patientinnen mit pulmonalen bzw. hepatischen Metastasen wurde das Gesamtüberleben durch Alpelisib von 22,8 auf 37,2 Monate (HR 0,68; 95% CI 0,46-1,00) verlängert. Die Zeit bis zur Chemotherapie konnte ebenfalls verlängert werden (14,8 vs. 23,3 Monate; HR 0,72; 95% CI 0,54-0,95). Bei Patienten mit Wildtyp-PIK3CA-Tumoren ist Alpelisib nicht wirksam.</p> <p>Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) kann die Bewertung des Zusatznutzen von Alpelisib im Vergleich zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG daher nicht nachvollziehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
--	<p><i>Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie werden vom IQWiG nicht kommentiert und nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben stellt aus klinischer Sicht einen eigenständigen Endpunkt dar, der von hoher Relevanz für die Patientinnen und den therapeutischen Alltag ist. Vor dem Hintergrund einer nicht kurablen Situation ist Symptombefreiheit neben dem Erhalt der Lebensqualität, das primäre Behandlungsziel, welches auch von S3-Leitlinien und AGO-Empfehlungen so formuliert wird [2, 4, 5]. Daher erfolgt in der klinischen Praxis bei bildgebendem Progress eine Therapieumstellung. Mit einer Krankheitsprogression verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten, sei es durch zunehmend toxischere Therapien oder durch krankheitsbedingte Symptome [17]. Das Progressionsfreie Überleben wird daher sowohl von der American Society of Clinical</p>	<p>Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant war in der Studie SOLAR-1 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden, sondern es zeigten sich Nachteile für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant bezüglich der Symptomatik und der Lebensqualität in der Funktionsskala „soziale Funktion“. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Oncology (ASCO) als auch von der European Society of Medical Oncology (ESMO) als klinisch relevanter Endpunkt angesehen [18, 19]. Im Rahmen der SOLAR-II Studie konnte durch die Hinzunahme von Apelisib zur endokrinen Therapie nahezu eine Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden [16]. In der Gruppe der Patientinnen mit viszeraler Metastasierung überträgt sich das signifikant längere progressionsfreie Überleben bereits in eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 22,8 auf 37,2 Monate (HR 0,68; 95% CI 0,46-1,00). Wesentlich ist, dass die Verbesserung des PFS durch den Einsatz von Apelisib nicht durch eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität „erkauft“ wird. Zusätzlich konnte die Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie durch den Einsatz von Apelisib signifikant verzögert werden. Aus unserer klinischen Erfahrung bedeutet eine Chemotherapie im Vergleich zu einer oralen endokrinbasierten Therapie eine erhebliche Zunahme an spürbaren Nebenwirkungen und damit einen deutlichen Verlust an Lebensqualität [20].</p>	<p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Apelisib in Kombination mit Fulvestrant statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie sind wesentliche patientenrelevante Endpunkte und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
8,9	<p>Folgender Absatz betrifft gleichermaßen die Fragestellungen A1 & B1:</p> <p><i>Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.</i></p> <p>In der SOLAR-1 Studie traten an Grad 3/4 Nebenwirkungen Hyperglykämie (Grad 3 32,7%; Grad 4 3,9%), Hautausschlag (Grad 3 9,9%) und Diarrhoe (Grad 3 6,7%) unter Alpelisib + Fulvestrant</p>	<p><u>Patientenpopulation a1)</u></p> <p>Für Patientinnen, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind (Patientenpopulation a1), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. Ein Zusatznutzen in Bezug auf das Gesamtüberleben ist für diese Patientenpopulation somit nicht belegt.</p> <p>In den Endpunkten zur Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p> <p>Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikant häufiger als unter Placebo + Fulvestrant [16]. Die mediane Zeit bis zum Auftreten waren bei der Hyperglykämie 15 Tage, beim Hautausschlag 13 Tage und bei der Diarrhoe 139 Tage. Metformin und andere Antidiabetika wurden bei 87,1% der Patientinnen eingesetzt. Prophylaktische Therapien gegen den Hautausschlag reduzierten sowohl Inzidenz als auch Schweregrad. Therapieabbrüche aufgrund ≥ 3 Grad unerwünschter Ereignisse waren nach Implementierung eines detaillierten Managementplans seltener als zuvor (7,9% vs. 18,1%). Die geringe Rate an Therapieabbrüchen zeigt die subjektiv gute Verträglichkeit, die sich auch in der Nicht-Verschlechterung der Lebensqualität widerspiegelt. Auch wenn die beschriebenen Nebenwirkungen eine engmaschige Überwachung und gutes Therapiemanagement notwendig machen, handelt es sich um klinisch gut zu kontrollierende Nebenwirkungen. Das Ausmaß eines Schadens bzw. die Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen kann in der klinischen Realität (ebenso wie das Therapieansprechen) nur im</p>	<p>Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind, einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Patientenpopulation a2)</u></p> <p>Für Patientinnen, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind (Patientenpopulation a2), zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben, die als eine relevante, in ihrem Ausmaß jedoch nicht abschließend quantifizierbare Verbesserung bewertet wird. Diesem Vorteil stehen ausschließlich negative Effekte in den Endpunkten zur Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen insgesamt nicht überwiegt. Im Ergebnis wird für die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenindividuellen Kontext beurteilt werden. Eine Therapie kann jederzeit patientenindividuell angepasst oder abgebrochen werden. Für die evidenzbasierte Medizin ist vor allem von Bedeutung, ob eine gegebene Therapie effektiver als ein Placebo ist; dies wurde für Alpelisib prospektiv randomisiert im Rahmen einer klassischen Phase III Studie eindeutig nachgewiesen [16]. Inwieweit ein Nutzen oder ein Schaden durch eine Therapie verursacht wird kann nicht auf Studienebene, sondern nur auf Patientenebene beurteilt werden (indem Nebenwirkungen erfasst und behandelt und das Ansprechen kontinuierlich beobachtet wird; dies ist der Grund warum onkologische Therapien durch Ärzte durchgeführt werden sollten, die eine entsprechende Erfahrung / Ausbildung aufweisen). Wir befürchten, dass durch die rein deskriptiv-methodische Einschätzung des IQWiG, die sich nicht an der klinischen Behandlungsrealität orientiert, eine weitere wichtige Substanz für unsere Patientinnen verloren geht.</p>	<p>Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p><u>Patientenpopulation b1)</u></p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben bei zugleich vorhandenen Nachteilen in der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p> <p>Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es ergibt sich ein Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.	

Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F, Senkus, E, Costa, A, Papadopoulos, E, Aapro, M, Andre, F, Harbeck, N, Aguilar Lopez, B, Barrios, CH, Bergh, J, Biganzoli, L, Boers-Doets, CB, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, Curigliano, G, Dieras, V, El Saghir, NS, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Johnston, SRD, Kaufman, B, Koppikar, S, Krop, IE, Mayer, M, Nakigudde, G, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Paluch-Shimon, S, Penault-Llorca, F, Prat, A, Rugo, HS, Sledge, GW, Spence, D, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Xu, B, Norton, L and Winer, EP, 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol*, 2018. 29(8): p. 1634-1657.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020 AWMF, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
3. Rugo, HS, Rumble, RB, Macrae, E, Barton, DL, Connolly, HK, Dickler, MN, Fallowfield, L, Fowble, B, Ingle, JN, Jahanzeb, M, Johnston, SR, Korde, LA, Khatcheressian, JL, Mehta, RS, Muss, HB and Burstein, HJ, Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*, 2016. 34(25): p. 3069-103.
4. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. 2020.
5. Thill, M, Jackisch, C, Janni, W, Muller, V, Albert, US, Bauerfeind, I, Blohmer, J, Budach, W, Dall, P, Diel, I, Fasching, PA, Fehm, T, Friedrich, M, Gerber, B, Hanf, V, Harbeck, N, Huober, J, Kolberg-Liedtke, C, Kreipe, HH, Krug, D, Kuhn, T, Kummel, S, Loibl, S, Luftner, D, Lux, MP, Maass, N, Mobus, V, Muller-Schimpfle, M, Mundhenke, C, Nitz, U, Rhiem, K, Rody, A, Schmidt, M, Schneeweiss, A, Schutz, F, Sinn, HP, Solbach, C, Solomayer, EF, Stickeler, E, Thomssen, C, Untch, M, Wenz, F, Witzel, I, Wockel, A and Ditsch, N, AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)*, 2019. 14(4): p. 247-255.
6. Turner, NC, Ro, J, Andre, F, Loi, S, Verma, S, Iwata, H, Harbeck, N, Loibl, S, Huang Bartlett, C, Zhang, K, Giorgetti, C, Randolph, S, Koehler, M, Cristofanilli, M and Group, PS, Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373(3): p. 209-19.
7. Tripathy, D, Im, SA, Colleoni, M, Franke, F, Bardia, A, Harbeck, N, Hurvitz, SA, Chow, L, Sohn, J, Lee, KS, Campos-Gomez, S, Villanueva Vazquez, R, Jung, KH, Babu,

KG, Wheatley-Price, P, De Laurentiis, M, Im, YH, Kuemmel, S, El-Saghir, N, Liu, MC, Carlson, G, Hughes, G, Diaz-Padilla, I, Germa, C, Hirawat, S and Lu, YS, Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018. 19(7): p. 904-915.

8. Sledge, GW, Jr., Toi, M, Neven, P, Sohn, J, Inoue, K, Pivot, X, Burdaeva, O, Okera, M, Masuda, N, Kaufman, PA, Koh, H, Grischke, EM, Frenzel, M, Lin, Y, Barriga, S, Smith, IC, Bourayou, N and Llombart-Cussac, A, MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*, 2017. 35(25): p. 2875-2884.

9. Slamon, DJ, Neven, P, Chia, S, Fasching, PA, De Laurentiis, M, Im, SA, Petrakova, K, Bianchi, GV, Esteva, FJ, Martin, M, Nusch, A, Sonke, GS, De la Cruz-Merino, L, Beck, JT, Pivot, X, Vidam, G, Wang, Y, Rodriguez Lorenc, K, Miller, M, Taran, T and Jerusalem, G, Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*, 2018. 36(24): p. 2465-2472.

10. Hortobagyi, GN, Stemmer, SM, Burris, HA, Yap, YS, Sonke, GS, Paluch-Shimon, S, Campone, M, Blackwell, KL, Andre, F, Winer, EP, Janni, W, Verma, S, Conte, P, Arteaga, CL, Cameron, DA, Petrakova, K, Hart, LL, Villanueva, C, Chan, A, Jakobsen, E, Nusch, A, Burdaeva, O, Grischke, EM, Alba, E, Wist, E, Marschner, N, Favret, AM, Yardley, D, Bachelot, T, Tseng, LM, Blau, S, Xuan, F, Souami, F, Miller, M, Germa, C, Hirawat, S and O'Shaughnessy, J, Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(18): p. 1738-1748.

11. Goetz, MP, Toi, M, Campone, M, Sohn, J, Paluch-Shimon, S, Huober, J, Park, IH, Tredan, O, Chen, SC, Manso, L, Freedman, OC, Garnica Jaliffe, G, Forrester, T, Frenzel, M, Barriga, S, Smith, IC, Bourayou, N and Di Leo, A, MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2017. 35(32): p. 3638-3646.

12. Finn, RS, Martin, M, Rugo, HS, Jones, S, Im, SA, Gelmon, K, Harbeck, N, Lipatov, ON, Walshe, JM, Moulder, S, Gauthier, E, Lu, DR, Randolph, S, Dieras, V and Slamon, DJ, Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(20): p. 1925-1936.

13. Schneeweiss, A, Ettl, J, Luftner, D, Beckmann, MW, Belleville, E, Fasching, PA, Fehm, TN, Geberth, M, Haberle, L, Hadji, P, Hartkopf, AD, Hielscher, C, Huober, J, Ruckhaberle, E, Janni, W, Kolberg, HC, Kurbacher, CM, Klein, E, Lux, MP, Muller, V, Nabieva, N, Overkamp, F, Tesch, H, Laakmann, E, Taran, FA, Seitz, J, Thomssen, C, Untch, M, Wimberger, P, Wuerstlein, R, Volz, B, Wallwiener, D, Wallwiener, M and Brucker, SY,

Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer - Data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. *Breast*, 2020. 54: p. 88-95.

14. Hartkopf, AD, Grischke, EM and Brucker, SY, Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. *Breast Care (Basel)*, 2020. 15(4): p. 347-354.
15. Mollon, L, Aguilar, A, Anderson, E, Dean, J, Davis, L, Warholak, T, Aizer, AA, Platt, E, Bardiya, A and Tang, D, Abstract 1207: A systematic literature review of the prevalence of PIK3CA mutations and mutation hotspots in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Cancer Research*, 2018. 78(13 Supplement): p. 1207-1207.
16. Andre, F, Ciruelos, E, Rubovszky, G, Campone, M, Loibl, S, Rugo, HS, Iwata, H, Conte, P, Mayer, IA, Kaufman, B, Yamashita, T, Lu, YS, Inoue, K, Takahashi, M, Papai, Z, Longin, AS, Mills, D, Wilke, C, Hirawat, S, Juric, D and Group, S-S, Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380(20): p. 1929-1940.
17. Muller, V, Nabieva, N, Haberle, L, Taran, FA, Hartkopf, AD, Volz, B, Overkamp, F, Brandl, AL, Kolberg, HC, Hadji, P, Tesch, H, Ettl, J, Lux, MP, Luftner, D, Belleville, E, Fasching, PA, Janni, W, Beckmann, MW, Wimberger, P, Hielscher, C, Fehm, TN, Brucker, SY, Wallwiener, D, Schneeweiss, A and Wallwiener, M, Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*, 2018. 37: p. 154-160.
18. Schnipper, LE, Davidson, NE, Wollins, DS, Blayney, DW, Dicker, AP, Ganz, PA, Hoverman, JR, Langdon, R, Lyman, GH, Meropol, NJ, Mulvey, T, Newcomer, L, Peppercorn, J, Polite, B, Raghavan, D, Rossi, G, Saltz, L, Schrag, D, Smith, TJ, Yu, PP, Hudis, CA, Vose, JM and Schilsky, RL, Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *J Clin Oncol*, 2016. 34(24): p. 2925-34.
19. Cherny, NI, Sullivan, R, Dafni, U, Kerst, JM, Sobrero, A, Zielinski, C, De Vries, EGE and Piccart, MJ, 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). 2015. 26(8): p. 1547-1573.
20. Miguel Martín, Christoph Zielinsk, Manuel Ruíz-Borrego, Eva Carrasco, Eva Ciruelos, Montserrat Muñoz, Begoña Bermejo, Mireia Margeli, Nicholas Turner, Maribel Casas, Antonio Antón, Tibor Csöszi, Massimo Corsaro, Laura Murillo, Serafín Morales, Emilio Alba,

Cynthia H Bartlett, Maria Koehler, Angel Guerrero, Zsuzsanna Kahan and Gil-Gil, M, GS2-07. Results from PEARL study (GEICAM/2013-02_CECOG/BC.1.3.006): A phase 3 trial of Palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) versus Capecitabine (CAPE) in hormonal receptor (HR)-positive/human epidermal growth factor receptor (HER) 2-negative metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) whose disease progressed on aromatase inhibitors (AIs) San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019(Abstract GS2-07).

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	22. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Alpelisib (Piqray)
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>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 Mammakarzinom 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.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Postmenopausale Patientinnen nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine</td> <td>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer</td> <td>beträchtlich</td> <td>-</td> <td>geringer</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>				Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Postmenopausale Patientinnen nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine	Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer	beträchtlich	-	geringer	Anhaltspunkt	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																	
Postmenopausale Patientinnen nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine	Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer	beträchtlich	-	geringer	Anhaltspunkt																	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte	oder mit Fulvestrant, oder Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder Tamoxifen					
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	Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes	beträchtlich		geringer	Anhaltspunkt	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte						
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	-	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Begrenzung auf Ribociclib. Das hat allerdings keinen Einfluss auf diese Nutzenbewertung, da im Kontrollarm keine CDK4/6-Inhibitoren eingesetzt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)). <p>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.</p> <p>2. Einleitung</p> <p>Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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]</p> <p>Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>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.</p> <p>Etwa 40% der Patientinnen und Patienten mit HR+/HER2- Mammakarzinom haben aktivierende Mutationen im Gen der Phosphatidylinositol-3-Kinase (<i>PIK3CA</i>-Gen). Die Hemmung dieser überaktivierten Kinase wird seit mehreren Jahren als mögliche, gezielte Therapie evaluiert [5], hatte aber bisher nicht zu einer Zulassung geführt.</p> <p>Ergebnisse randomisierter Studien mit <i>PIK3CA</i>-Inhibitoren in Kombination mit Fulvestrant sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: PIK3CA Inhibitoren beim fortgeschrittenen oder metastasierten HR+/HER2-Mammakarzinom in Kombination mit Fulvestrant</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Studie ¹	Patienten ² Design ³	Kontroll e	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸		
SOLAR-1 [6, 7],	Zweitlinie , nach AI	Fulvestr ant	Fulvestra nt + Alpelisib	34 1	13,4 vs 27,2 p < 0,001	5,7 vs 11,0 p = 0,0002	31,4 vs 39,3 p = 0,15		
SANDPIPE R [8]	ab Zweitlinie , nach AI	Fulvestr ant	Fulvestra nt + Taselisib	51 6	11,9 vs 28,0 p = 0,002	5,4 vs 7,4 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;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Alpelisib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>V. 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.</p> <p>VI. Die Wahl von Fulvestrant als ZVT entspricht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien.</p> <p>VII. 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.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>VIII. 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.</p> <p>IX. 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.</p>	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Zudem wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.</p> <p>In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen (a1) Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.</p> <p>Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere für die vorliegende Indikation zugelassene Behandlungsoption zur</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Verfügung. Im Rahmen eines Cochrane-Reviews¹ und der darin umfassten Studie FIRST² wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil von Fulvestrant gegenüber dem Aromatasehemmer Anastrozol beschrieben. Auch in internationalen Leitlinien stellt die Monotherapie mit Fulvestrant eine empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie dar. Fulvestrant ist in dieser Behandlungssituation für postmenopausale Patientinnen zugelassen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogentherapie.</p> <p>Des Weiteren können gemäß nationaler Leitlinien Letrozol oder Fulvestrant zur initialen Behandlung im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden. In bisherigen Nutzenbewertungsverfahren des G-BA zu den CDK4/6-Inhibitoren für postmenopausale Patientinnen, die zuvor noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben wurde für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p>

¹ Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 3, 1:CD011093.

² Ellis MJ, Llombart Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for the First Line treatment of advanced breast cancer: Overall Survival Analysis from the Phase II First study. J Clin Oncol. 2015 Nov 10; 33(32):3781-7.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen nach endokriner Vorbehandlung wird in nationalen wie internationalen Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. Bezüglich des Stellenwerts der Gestagene sind die entsprechenden Aussagen in den Leitlinien, im Vergleich zu den anderen genannten Therapieoptionen, weniger eindeutig. Zudem wird ihr Einsatz als eine eher nachrangige Option in der Behandlungskaskade beschrieben, weshalb die Gestagene seitens des G-BA für die vorliegende Therapiesituation nicht als eine regelhafte Behandlungsoption betrachtet und daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden. Die Einschränkungen auf bestimmte Patientenpopulationen bei Fulvestrant, Letrozol, Exemestan und Everolimus in Kombination mit Exemestan spiegeln den jeweiligen Zulassungsstatus wider.</p> <p>Darüber hinaus wird in den nationalen Leitlinien eine Behandlung mit Letrozol oder Fulvestrant jeweils in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor als Alternative zur endokrinen Monotherapie für postmenopausale Patientinnen im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium benannt. Für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie wurde in der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant jeweils im Vergleich</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zu Fulvestrant ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz bei postmenopausalen Frauen mit progredienter Erkrankung nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Dieser Sachverhalt wurde auch in den von medizinischen Sachverständigen eingebrachten Stellungnahmen bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren vorgetragen.</p> <p>In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigt, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen.</p> <p>Für Männer mit einem Mammakarzinom ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Allerdings wird bei Männern als initiale endokrine Therapie vorrangig Tamoxifen empfohlen. Für die weitere endokrine Therapie nach</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		endokriner Vorbehandlung werden für Männer in den Leitlinien neben Tamoxifen der Wirkstoff Fulvestrant sowie Aromatasehemmer empfohlen. Aromatasehemmer und Fulvestrant sind jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>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.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mmmakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der letzte Datenschnitt zeigt eine numerische</p>	<p><u>Patientenpopulationen a1) und a2)</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation (Patientenpopulationen a1 und a2) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Allerdings zeigt sich in der präspezifizierten Subgruppenanalyse für das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen“ eine Effektmodifikation. Demnach weisen Patientinnen, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden waren, unter Therapie mit Alpelisib in Kombination mit</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Median von 6 Monaten. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.</p> <p>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).</p> <p>Die Ansprechrate wurde durch Alpelisib verdoppelt.</p>	<p>Fulvestrant eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit im Vergleich zu Fulvestrant auf. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden waren, kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als hinreichend belastbar erachtet, um mit der erforderlichen Sicherheit eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Bewertung des Ausmaßes des Effekts.</p> <p><u>Patientenpopulation b1)</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>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.</p> <p>Die Ansprechrate wurde durch Alpelisib mehr als verdoppelt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>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.</p> <p>Signifikant verlängert wurde die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie. Das ist für viele Patientinnen und Patienten ein relevanter Faktor.</p>	<p><u>Patientenpopulationen a1) und a2)</u></p> <p>Im Bereich der Morbidität zeigt sich ein Nachteil unter Therapie mit Alpelisib in Kombination Fulvestrant aufgrund statistisch signifikanter Nachteile in den Endpunkten „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitverlust“ sowie „Diarrhö“.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität ergibt sich für die Funktionsskala „soziale Funktion“ ein signifikanter Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.</p> <p><u>Patientenpopulation b1)</u></p> <p>Im Bereich der Morbidität zeigt sich ein Nachteil unter Therapie mit Alpelisib in Kombination Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte „Übelkeit und Erbrechen“ und „Diarrhö“ sowie „Appetitverlust“. Für den Endpunkt „Dyspnoe“ zeigt sich ein Vorteil für Alpelisib in Kombination Fulvestrant im Vergleich mit Fulvestrant. Die Nachteile überwiegen den Vorteil, weshalb sich insgesamt ein Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf die Symptomatik ergibt.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität ergibt sich ein Nachteil unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Dimension „soziale Funktion“.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>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.</p>	<p><u>Patientenpopulationen a1) und a2)</u></p> <p>Bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich fast ausschließlich statistisch signifikante Nachteile. Insgesamt wird ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation b1)</u></p> <p>Bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich durchweg statistisch signifikante Nachteile. Insgesamt wird ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>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 Ansprechraten oder progressionsfreies Überleben weiterhin nicht abgebildet werden.</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie SOLAR-1 und wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch den Prüfarzt. Zusätzlich wurde bei einem ausgewählten Subkollektiv eine Tumorbewertung</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>durch ein verblindetes, unabhängiges Bewertungskomitee (BICR) durchgeführt.</p> <p>Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.</p> <p>Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant war in der Studie SOLAR-1 mit Nachteilen hinsichtlich der Symptomatik und der Funktionsskala „soziale Funktion“ verbunden. Ein Vorteil zeigte sich für den Endpunkt „Dyspnoe“. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen..</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>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 Society (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].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Alpelisib: 3</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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</p>	<p><u>Patientenpopulationen a1 und a2</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant in der Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen, die eine endokrine Therapie als Monotherapie in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erhalten haben, liegen aus der Studie SOLAR-1 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität, zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>publizierte Studie mit dem PIK3CA-Inhibitor Talasilib zeigte eine vergleichbare Steigerung der Remissionsrate und ebenfalls eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.</p> <p>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 waren Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen erforderlich. Zu diskutieren sind:</p> <p><u>Positionierung von Alpelisib im Therapiealgorithmus</u></p> <p>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</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation (Patienten-populationen a1 und a2) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Allerdings zeigt sich in der präspezifizierten Subgruppenanalyse für das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen“ eine Effektmodifikation. Demnach weisen Patientinnen, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden waren, unter Therapie mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit im Vergleich zu Fulvestrant auf. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden waren, kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als hinreichend belastbar erachtet, um mit der erforderlichen Sicherheit eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Bewertung des Ausmaßes des Effekts.</p> <p>Im Bereich der Morbidität zeigt sich ein Nachteil unter Therapie mit Alpelisib in Kombination Fulvestrant aufgrund statistisch signifikanter Nachteile in den Endpunkten „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitverlust“ sowie „Diarrhö“.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität ergibt sich für die Funktionsskala „soziale Funktion“ ein signifikanter Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombination von Alpelisib mit Fulvestrant kann die Zeit bis zum Einsatz der nächsten Chemotherapie verlängert werden.</p> <p><u>Nebenwirkungsmanagement</u></p> <p>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.</p> <p><u>Einsatz von Alpelisib in spezifischen Subgruppen</u></p> <p>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.</p> <p>Weitere Subgruppenanalysen zeigen eine überdurchschnittliche Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit viszerale Metastasen mit signifikanter Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und bei Patientinnen und Patienten mit</p>	<p>Bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich fast ausschließlich statistisch signifikante Nachteile. Insgesamt wird ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p> <p>Aufgrund der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Gesamtbewertung eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens in Abhängigkeit davon vorgenommen, ob Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind:</p> <p>Für Patientinnen, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind (Patientenpopulation a1), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. Ein Zusatznutzen in Bezug auf das Gesamtüberleben ist für diese Patientenpopulation somit nicht belegt.</p> <p>In den Endpunkten zur Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p> <p>Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ECOG Status ≥ 1 mit Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Diese Beobachtungen können in die patientenindividuelle Entscheidung einbezogen werden.</p> <p><u>Monitoring und qualitätssichernde Maßnahmen</u></p> <p>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.</p>	<p>metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, bei denen keine Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind, einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Für Patientinnen, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind (Patientenpopulation a2), zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben, die als eine relevante, in ihrem Ausmaß jedoch nicht abschließend quantifizierbare Verbesserung bewertet wird. Diesem Vorteil stehen ausschließlich negative Effekte in den Endpunkten zur Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen insgesamt nicht überwiegt. Im Ergebnis wird für die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, bei denen Lungen- und/oder Lebermetastasen vorhanden sind, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p><u>Patientenpopulation b1</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant in der Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen, die bereits eine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, liegen aus der Studie SOLAR-1 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.</p> <p>Im Bereich der Morbidität zeigt sich ein Nachteil unter Therapie mit Alpelisib in Kombination Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte „Übelkeit und Erbrechen“ und „Diarrhö“ sowie „Appetitverlust“. Für den Endpunkt „Dyspnoe“ zeigt sich ein Vorteil für Alpelisib in Kombination Fulvestrant im Vergleich mit Fulvestrant. Die Nachteile überwiegen den Vorteil, weshalb sich insgesamt ein Nachteil für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf die Symptomatik ergibt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Kategorie Lebensqualität ergibt sich ein Nachteil unter Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant in Bezug auf die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Dimension "soziale Funktion".</p> <p>Bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zeigen sich durchweg statistisch signifikante Nachteile. Insgesamt wird ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben bei zugleich vorhandenen Nachteilen in der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.</p> <p>Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</u></p> <p>Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Alpelisib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.</p> <p>Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen, die Piqray verschreiben, enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit der unter Alpelisib potenziell auftretenden schweren Hyperglykämie einschließlich einer Ketoazidose.</p>

Literaturverzeichnis

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.: Apelisisb 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.: Apelisisb 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 tselisib 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)

5.5 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	15.12.2020
Stellungnahme zu	Alpelisib/Piqray®
Stellungnahme von	Verfahrensnummer 2020-09-01-D-574

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der nicht-taxan-basierte Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik Halaven® (Wirkstoff Eribulin) in Deutschland.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Halaven® umfasst u.a.:</p> <p>„HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“ (Eisai GmbH 2020)</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Piqray® lautet:</p> <p>„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.“ (Novartis Europharm Limited 2020)</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Piqray® (Wirkstoff Alpelisib) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Im Bericht Nr. 1002 des IQWiG zu Apellisib wird das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS), welches den primären Endpunkt der Studie SOLAR-1 darstellt, nicht unter den vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten aufgeführt. Eine Begründung für die fehlende Berücksichtigung des PFS findet sich nicht in dem Bericht.</p> <p>Demgegenüber führt der pharmazeutische Unternehmer unter Bezugnahme der direkt vergleichenden Studie SOLAR-1 aus, dass sich für das progressionsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil für Apellisib ergab. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte um 5,3 Monate von 5,7 Monaten im Vergleichsarm (Placebo + Fulvestrant) auf 11,0 Monate im Apellisib + Fulvestrant-Arm verlängert werden, was einer Senkung des Risikos für Progression um 36 % entspricht (HR = 0,64 [0,50; 0,81]; p < 0,0002).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht in der vorgelegten Nutzenbewertung für Apellisib eine nicht nur statistisch signifikante, sondern ebenso klinisch relevante erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.</p> <p>Das PFS ist ein in vielen Verfahren zur Nutzenbewertung kontrovers diskutierter Endpunkt. Grundsätzlich zählt das PFS zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. PFS als primärer Endpunkt wird in zahlreichen Fällen von Zulassungsbehörden wie EMA oder FDA nicht nur gefordert, sondern auch als pivotaler Endpunkt für die Nutzen-Risiko-Abwägung zur Zulassung von Onkologika im palliativen</p>	<p>Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Apellisib in Kombination mit Fulvestrant war in der Studie SOLAR-1 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden, sondern es zeigten sich Nachteile für Apellisib in Kombination mit Fulvestrant bezüglich der Symptomatik und der Lebensqualität in der Funktionsskala „soziale Funktion“. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Apellisib in Kombination mit Fulvestrant statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Setting herangezogen. Wie auch schon im Rahmen von eigenen Nutzenbewertungsverfahren ausführlich dargelegt, erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Das PFS dient nicht nur als Parameter des Tumoransprechens im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen, sondern ist ebenfalls entscheidend für den Nachweis der Wirksamkeit und besitzt somit im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS bildet hierbei zum einen die Aktivität des Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung.</p> <p>Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Auch der G-BA führt hierzu in seinen Empfehlungen für „Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs“ aus, dass ein Progress weitere therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. So findet sich in Anlage 3 der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V folgende Aussage:</p> <p>„Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können.“ (G-BA 2018)</p> <p>Diese therapeutischen Konsequenzen betreffen die Patientin bzw. den Patienten unmittelbar und sind demnach als patientenrelevant einzustufen.</p>	<p>Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein Progress – also eine mindestens 20%-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (bei einem Wachstum von insgesamt mindestens 5 mm) oder die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen laut RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al. 2009) – kann für die Patientin bzw. den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden sein. Im Fall neuer Metastasen geht der Progress mit einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für die Patientin bzw. den Patienten mit unmittelbarer Angst verbunden sein. Konkret bedeutet dies für die Patientin bzw. den Patienten, dass sie bzw. er wie im vorliegenden Beispiel über einen Zeitraum von im Median 11,0 Monaten durch ihren bzw. seinen Arzt nicht über ein Fortschreiten ihrer bzw. seiner Erkrankung und der oben genannten, gegebenenfalls unmittelbar erlebbaren, Auswirkungen informiert werden muss. Nicht zuletzt bleibt der Patientin bzw. dem Patienten hierdurch eine gegebenenfalls weitere Therapieumstellung erspart. Auch wegen der für die Patientin bzw. den Patienten direkt erlebbaren Vorteile eines hinausgezögerten bzw. verhinderten Krankheitsprogresses erachten sowohl die EMA als auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte das PFS als klinisch relevanten Endpunkt, vorausgesetzt, dass der Behandlungseffekt bezüglich des PFS ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012) . Diese Meinung wird von diversen Fachgesellschaften geteilt, so z.B. der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO 2012) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO 2013).</p> <p>Eisai teilt die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers sowie der medizinischen Fachgesellschaften bezüglich der Patientenrelevanz</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des PFS und bittet den G-BA daher, die Ergebnisse zum PFS im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung von Patienten mit Brustkrebs in diesem sowie in zukünftigen Verfahren als patientenrelevant anzuerkennen und entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. ADO. 2012. "Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: "Vemurafenib". Verfügbar unter: https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf. Abgerufen am: 21.01.2019."
2. DGHO. 2013. "Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. Abgerufen am: 21.01.2019."
3. Eisai GmbH. 2020. "Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand Mai 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen am 10.09.2020."
4. Eisenhauer, E. A., P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij. 2009. 'New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)', *European Journal of Cancer*, 45: 228-47.
5. EMA. 2012. "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Abgerufen am: 21.01.2019."
6. G-BA. 2018. "Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1694/DMP-A-RL_2018-05-17_iK-2019-01-01.pdf. Abgerufen am: 21.01.2019."
7. Novartis Europharm Limited. 2020. 'Fachinformation Piqray® 50 mg Filmtabletten Piqray® 150 mg Filmtabletten Piqray® 200 mg Filmtabletten: Stand Juli 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen am 11.12.2020'.

5.6 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	16.12.2020
Stellungnahme zu	Alpelisib (Piqray), 2020-09-01-D-574
Stellungnahme von	Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, Kombination mit Fulvestrant

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.12.2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Alpelisib (Piqray) beim Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation in Kombination mit Fulvestrant (1).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant auf Basis der Ergebnisse der SOLAR-1-Studie für die Gesamtpopulation einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (ZN) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet (ZVT) (2).</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Abemaciclib (Verzenio®) (3) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Alpelisib (Piqray).</p> <p>Die Bewertung des ZN beruht auf der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, 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 (2).</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der SOLAR-1-Studie konnte der pU statistisch signifikante Verbesserungen bei dem Vergleich Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant bei dem Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) (HR = 0,64 [0,50; 0,81]; p = 0,0002) zeigen (4).</p> <p>Das IQWiG hat diesen wichtigen Parameter in seiner Betrachtung nicht berücksichtigt, obwohl dieser durch die Fachgesellschaften als relevant angesehen wird. Entgegen der in der Vergangenheit geäußerten Auffassung des IQWiG handelt sich beim Endpunkt PFS beim metastasierten Brustkrebs um einen patientenrelevanten Endpunkt, da eine Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und Lebensqualität assoziiert ist (5, 6).</p> <p>Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem / metastasiertem Mammakarzinom hat eine Krankheitsprogression in der klinischen Versorgung unmittelbare Konsequenzen. Es müssten zwingende Maßnahmen ergriffen werden, wie z. B. eine Umstellung der Therapie mit neuen Nebenwirkungen (NW), um ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und somit einer Verschlechterung der Symptomatik und der Lebensqualität entgegenzuwirken, die mit einer Veränderung des Lebensrhythmus und Ängsten der Patientin um die Wirksamkeit einhergeht.</p> <p>Das PFS hat somit aus Perspektive der Patientinnen eine wesentliche Bedeutung. In einer Patientenpräferenzstudie bewerteten Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des PFS als das nach Gesamtüberleben und Gesundheitszustand dritt wichtigste Behandlungsergebnis (7). Dies ist nachvollziehbar, da jeder Progress nachweislich zu einer Reduktion der Lebensqualität, Angst und Depression führt.</p>	<p>Da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann, werden für die weitere Interpretation der PFS-Ergebnisse die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine</p>

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lilly ist somit der Auffassung, dass der Endpunkt PFS aufgrund seiner Patientenrelevanz Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden sollte.</p>	<p>radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.</p> <p>Das verlängerte PFS unter Apelisib in Kombination mit Fulvestrant war in der Studie SOLAR-1 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden, sondern es zeigten sich Nachteile für Apelisib in Kombination mit Fulvestrant bezüglich der Symptomatik und der Lebensqualität in der Funktionsskala „soziale Funktion“. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Apelisib in Kombination mit Fulvestrant statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alpelisib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1002. 2020 [updated 11.12.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3930/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alpelisib_D-574.pdf.
2. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Alpelisib (Piqray®). Modul 1. 2020.
3. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar 2020.
4. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Alpelisib (Piqray®). Modul 4A. 2020.
5. Muller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:154-60.
6. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200643.
7. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 3B 2020.

5.7 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Alpelisib / Piqray®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kritisiert in seiner Nutzenbewertung zu Alpelisib das Vorgehen des pU bei der Auswertung der Responderanalysen.</p> <p><i>Zu den vom pU gewählten Responsekriterien ist folgendes anzumerken: Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [11,12] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).</i></p> <p>Aus Sicht von MSD fehlen ausreichende Belege für eine Festsetzung einheitlicher Schwellenwerte. Es empfiehlt sich daher eine indikations- und studienspezifische Abwägung der Erhebungsinstrumente und der herangeführten verwendeten Relevanzschwellen. Bereits in der Praxis etablierte und validierte Schwellenwerte zur Beurteilung einer klinischen Relevanz, welche zudem in der Nutzenbewertung bereits akzeptiert worden sind, sollten beibehalten werden.</p>	<p>Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, nach. Die Verschlechterung wurde definiert über ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite.</p> <p>Ebenso hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Analysen zu den Items „stärkster Schmerz“, „Schmerz-Schweregrad-Index“ (Pain Severity Index) und „Schmerz-Interferenz-Index“ (Pain Interference Index), operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Krankheitssymptomatik nachgereicht.</p> <p>Diese werden hier für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1002 Alpelisib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 27.11.2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3930/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alpelisib_D-574.pdf [letzter Zugriff: 22.12.2020]

5.8 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Alpelisib (Piqray®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Alpelisib (Piqray®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Alpelisib ist zugelassen in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie.</p> <p>Bei seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt der G-BA vier Patientengruppen:</p> <p>(A1) postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte,</p> <p>(A2) Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-) adjuvanten Therapiesituation erfolgte,</p> <p>(B1) postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte,</p> <p>(B2) Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA fest:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Für (A1) Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, • Für (A2) Therapie nach Maßgabe des Arztes, • Für (B1) eine weitere endokrine Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder Tamoxifen oder Anastrozol oder Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. • Für (B2) Therapie nach Maßgabe des Arztes. <p>Das IQWiG folgt dieser Aufteilung. Für die Patientengruppen (A1) und (B1) sieht das Institut jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen aufgrund der negativen Effekte bei Nebenwirkungen. Für (A2) und (B2) sei der Zusatznutzen jeweils nicht belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier hingegen einen beträchtlichen Zusatznutzen, den er insb. mit Vorteilen aus der Verzögerung der Krankheitsprogression ableitet.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunk-ten.</p> <p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise er-scheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Alpelisib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p>	
<p>Berücksichtigung von Responder-Analysen: Einzelfallprüfung, statt Anwendung des generischen IQWiG-Richtmaßes</p> <p>Der Hersteller legt in seinem Dossier für eine Reihe an patientenberichteten Endpunkten mit Responder-Analysen auf der Basis der validierten und in den vergangenen AMNOG-Verfahren bereits akzeptierten MID-Schwellen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30: ≥ 10 Punkte; • BPI-SF: ≥ 2 Punkte; • EQ-5D-5L VAS: ≥ 7 und ≥ 10 Punkte <p>Die Ergebnisse der Responder-Analyse werden vom IQWiG jedoch nicht berücksichtigt. Stattdessen berichtet das IQWiG nur die Ergebnisse zu absoluten Differenzen. Das Institut wendet dabei den neuen Bewertungsansatz aus den „Allgemeinen Methoden 6.0“ an, wonach eine MID mindestens das generische Richtmaß von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments erreichen muss, um akzeptiert zu werden.</p> <p>Der vfa hatte die neue und nun erstmalig angewandte Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen bereits im Stellungnahme-Verfahren zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 kritisiert (1). Zuletzt hatte der vfa seine Sichtweise zur neuen IQWiG-Methodik gegenüber dem G BA ausführlich dargelegt (2).</p>	<p>Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, nach. Die Verschlechterung wurde definiert über ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite.</p> <p>Ebenso hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Analysen zu den Items „stärkster Schmerz“, „Schmerz-Schweregrad-Index“ (Pain Severity Index) und „Schmerz-Interferenz-Index“ (Pain Interference Index), operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Krankheitssymptomatik nachgereicht.</p> <p>Diese werden hier für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der vfa ist der Ansicht, dass die Anwendung eines generischen Richtmaßes zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen problematisch ist (2):</p> <ul style="list-style-type: none">• Das Richtmaß wurde nicht unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten ermittelt.• Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die Anwendung des Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren.• Das Richtmaß verfolgt einen „one-size-fits-all“-Ansatz, der bestehenden Unterschiedlichkeiten von MIDs nicht gerecht wird, die für bestimmte Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen in speziellen Fragebögen individuell verschieden sein können.• Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern. <p>Der vfa empfiehlt deshalb (2):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Einzelfallprüfung statt „one-size-fits-all“ <p>Der vfa hält eine bedenkenlose Anwendung des generischen Richtmaßes („15%“) für nicht angebracht. Die Eignung des Richtmaßes sollte in G-BA-Bewertungen in jedem Einzelfall geprüft werden. Denn eine MID-Bewertung im „one-size-fits-all“-Ansatz wird den bekannten Unterschieden der Patientensicht auf bedeutsame Ergebnisse nicht gerecht. Zudem wird der Entwicklungsansatz der Wissenschaft zur Verbesserung von Bewertungsstandards mittels sinnvoller Qualitätskriterien dabei außer Acht gelassen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Allgemein akzeptierter Katalog Bewertungskriterien</p> <p>Die Bestrebungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft um verbesserte Bewertungskriterien sollten nicht ignoriert, sondern unterstützt werden. Ziel sollte ein allgemein akzeptierter Katalog von Bewertungskriterien sein, der eine angemessene Beurteilung der Zuverlässigkeit von MID erlaubt. Dieser sollte auf Grundlage der bisherigen Empfehlungen und im weiteren gemeinsamen Dialog aus Wissenschaft, Institutionen und Industrie entwickelt werden. Methoden zur Beurteilung von MID sollten erst dann geändert werden, wenn diese Diskussionen eine ausreichende Einigkeit erreicht haben.</p> <p>3. Verfahrenskonsistenz</p> <p>Bis zur Festlegung einer verbesserten und allgemein akzeptierten Methode sollten die bisher geltenden Bewertungsmaßstäbe nicht geändert werden. Deshalb sollten alle bisher als etabliert bzw. validiert akzeptierten MID aus Gründen der Verfahrenskonsistenz auch weiterhin vom G-BA herangezogen werden.</p> <p>Die im vorliegenden Verfahren vom IQWiG ausgeschlossenen Auswertungen für die patientenberichteten Endpunkte anhand Responder-Analysen sollten vom G-BA herangezogen werden, da dies einem etablierten und validierten MID-Schwellenwert entspricht und die MID-Schwellenwerten für die in zurückliegenden Verfahren vom G-BA bereits akzeptiert wurden.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Alpelisib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

1. vfa-Stellungnahme zum Entwurf der IQWiG „Allgemeinen Methoden“ Version 6.0 (31. Januar 2020) S. 5 ff.
2. vfa-Papier „Änderung des IQWiG-Methodenpapiers: Patientensicht im AMNOG in Gefahr“ (05. November 2020)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Alpelisib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2021
von 10.00 Uhr bis 11.11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Stemmer
Frau Dr. Meyer
Herr Dr. Guderian
Frau Dr. Kreuzeder

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Dr. Schneider
Herr Dr. Roxlau

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Oerter
Frau Miller

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Stoffregen
Herr Dr. Wagner

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG e. V.)**:

Herr Prof. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)**:

Herr Prof. Hartkopf

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Lüftner
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich wünsche Ihnen allen noch ein frohes neues Jahr, in dem wir hoffentlich ab Sommer wieder ein wenig mehr Normalität haben, dass man sich bei Anhörungen persönlich sehen kann. Es kann eigentlich nur besser werden. Wir machen aber trotzdem unser Geschäft. Nachdem wir gestern schon sieben oder acht Anhörungen hatten, fahren wir heute fort und beginnen mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. November des vergangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Novartis Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Senologie, Eisai, Lilly, MSD Sharp & Dohme und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Es hat sich im neuen Jahr nichts an den Vorgehensweisen geändert; wir führen wieder ein Wortprotokoll. Deshalb muss ich jetzt die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Es müssten anwesend sein für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH Herr Dr. Stemmer, Frau Dr. Meyer, Herr Dr. Guderian und Frau Dr. Kreuzeder, Herr Professor Schmidt für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Herr Professor Hartkopf für die Deutsche Gesellschaft für Senologie; da mache ich ein Fragezeichen dran, Frau Professor Lüftner und Herr Professor Wörmann für die DGHO, Frau Dr. Schneider und Herr Dr. Roxlau für Eisai, Frau Oerter und Frau Miller für MSD, Herr Dr. Stoffregen und Herr Dr. Wagner für Lilly, Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner für den vfa. – Dann müsste ich jetzt alle aufgerufen haben. Oder ist noch jemand zugeschaltet, der nicht abgefragt wurde? – Ich frage noch einmal nach Herrn Hartkopf. Ja, er ist auch da. – Dann haben wir alle. Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer der alten Übung folgend die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte bezogen auf die Dossierbewertung oder bezogen auf das von ihm vorgelegte Dossier vorzutragen, und danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Dr. Stemmer, bitte schön, Sie haben das Wort. Nur ein Hinweis, wenn Sie gleich Wortmeldungen haben: Wir haben es gestern mit winken probiert, das hat aber nicht so gut funktioniert, weil dann alle allen zugewinkt haben. Bitte ein X im Chat schicken, und dann bekommen Sie das Wort. – Bitte schön, Herr Dr. Stemmer, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit für eine kurze Einleitung. Ich möchte Ihnen zuerst meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Frau Meyer ist verantwortlich für das Nutzendossier, und Frau Kreuzeder und Herr Guderian betreuen bei uns die klinischen Studien zu Alpelisib. Ich werde Ihnen zuerst kurz die Ergebnisse zur Gesamtpopulation der SOLAR-1-Studie vorstellen. Danach werde ich auf die neuen Daten zu den Teilpopulationen eingehen.

Patientinnen mit metastasiertem Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs werden mit einer endokrinen Therapie behandelt, häufig in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor. Im Behandlungsverlauf kommt es nahezu bei allen Patientinnen zur Entwicklung einer Therapieresistenz. Dies führt zum Fortschreiten der Tumorerkrankung und letztendlich zum

Tod. Eine Ursache für die Resistenzentwicklung ist eine Überaktivierung der PI3-Kinase. Bisherige Versuche, einen PIK3-Inhibitor zu entwickeln, waren erfolglos. Diese unspezifisch wirkenden Inhibitoren greifen auf verschiedene Untereinheiten der PI3-Kinase an. Sie haben eine schwache Wirkung bei erheblichen Nebenwirkungen, darunter auch schwere psychische Erkrankungen.

Alpelisib ist dagegen ein spezifischer Inhibitor der Alpha-Untereinheit der PI3-Kinase. Alpelisib hat eine hohe Wirksamkeit bei beherrschbaren Nebenwirkungen. In der SOLAR-1-Studie bewirkte Alpelisib fast eine Verdopplung der Zeit ohne Krankheitsprogression oder Tod sowie eine signifikante Verbesserung des Symptoms Atmung. In der Subgruppe der Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand, sprich: ECOG-PS 1, verhinderte Alpelisib elf Monate lang eine erste Verschlechterung von Schmerzen und damit sieben Monate länger als die Vergleichstherapie. Die dauerhafte Verschlechterung von Schmerzen konnte ebenfalls deutlich länger verhindert werden. Für Skalen der Lebensqualität zeigten sich ebenfalls signifikante Vorteile von Alpelisib in dieser Subgruppe. Den Vorteilen von Alpelisib stehen Nachteile bei den Nebenwirkungen entgegen. Die Nebenwirkungen sind insbesondere Hypoglykämien, Hautreaktionen und gastrointestinale Ereignisse. Die Nebenwirkungen sind durch Modifikationen und Begleitmedikationen behandelbar. Sie erfordern jedoch sowohl bei der Auswahl der Patientinnen als auch während der Behandlung eine besondere Aufmerksamkeit und Fürsorge. Der G-BA nimmt die Nutzenbewertung nach Vortherapie und schlecht differenzierte Teilpopulationen vor. Novartis hat die Daten dafür mit seiner Stellungnahme nachgereicht. Die Ergebnisse zu den Teilpopulationen sind weitestgehend konsistent zur Gesamtpopulation. Sie zeigen insbesondere, dass Patientinnen mit weiter fortgeschrittener Erkrankung von Alpelisib besonders profitieren. Das möchte ich im Folgenden kurz beschreiben:

Erstens. In den Teilpopulation A1 und B1 bewirkt Alpelisib eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Ergebnisse sind konsistent zur Gesamtpopulation. Zweitens. Auch in den Teilpopulationen A1 und B1 verhindert Alpelisib bei Patientinnen mit eingeschränktem Allgemeinzustand deutlich länger eine Verschlechterung von Schmerzen. In der Teilpopulation B1 bestätigen sich bei diesen Patientinnen zusätzlich die Vorteile bei den Lebensqualitätsskalen. In der Teilpopulation A1 verlängert Alpelisib signifikant das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen. Das Leben dieser Patientinnen wird um 18,4 Monate verlängert. Das sind eineinhalb Jahre. Das Merkmal Lungen-/Lebermetastasen ist ein bekannter krankheitsspezifischer Effektmodifikator, das Merkmal bei dementsprechendem Stratifizierungsfaktor der SOLAR1-Studie.

Unterschiedliche Therapieeffekte sind medizinisch und biologisch plausibel. Das Ergebnis zur Gesamtpopulation stützt zusätzlich die Subgruppenanalyse. Alpelisib verlängert das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Lungen- und Lebermetastasen um über ein Jahr mit einem oberen Konfidenzintervall von 1,00, und hat dabei die geforderte Signifikanz nur äußerst knapp verfehlt. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein eindeutiges Bild: Von Alpelisib profitieren insbesondere Patienten mit bereits weiter fortgeschrittener Erkrankung. Das sind Patientinnen mit eingeschränktem Allgemeinzustand und Patienten mit Lungen-/Lebermetastasen. Bei ihnen bewirkt Alpelisib eine erheblich spätere Verschlechterung von Schmerzen bzw. ein erheblich längeres Gesamtüberleben. Damit ergibt sich durch Alpelisib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese Einleitung. – Wir können dann in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Ich habe zu Beginn, bevor wir über die Frage, die in den Stellungnahmen adressiert worden ist, ob es sinnvoll ist, die Subgruppeneinteilung beim fortgeschrittenen Mammakarzinom vorzunehmen oder nicht, eine ganz triviale Frage an Sie als pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben im Studienverlauf mit der zweiten Änderung zum Studienprotokoll den Einschluss von Patienten gestoppt, bei denen das Rezidiv mehr als zwölf Monate nach Abschluss der neoadjuvanten endokrinen Therapie aufgetreten ist. Könnten Sie uns vielleicht zu Beginn sagen, was für diese Änderung des Studienprotokolls ausschlaggebend war? Das ergibt für mich keine sich selbst erklärende Logik. Kann dazu jemand etwas sagen? – pU? – Keiner? – Frau Dr. Kreuzeder, bitte.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Es ist richtig, wir haben tatsächlich mit dem zweiten Amendement eine Änderung vorgenommen. Zunächst waren Patientinnen mit spätem Rezidiv in der Adjuvanz auch für die Erstlinienpopulation erlaubt. Im Rahmen des Amendements hatten wir dann diese Patientinnen ausgeschlossen und die Patientinnen mit schnellem Rezidiv eingeschlossen, weil die Patientinnen mit schnellem Rezidiv nach der Adjuvanz eine schlechtere Prognose, schon eine aggressivere Erkrankung haben und man gesehen hat, dass Alpelisib für diese Patientinnen möglicherweise von noch größerem Nutzen sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann warte ich auf Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Entschuldigung, ich habe nur an die Abteilung Arzneimittel geschrieben, ich muss das noch umstellen. Aber Sie haben gesehen, dass ich mich gemeldet habe. – Ich habe zu dem, was eben von Herrn Dr. Stemmer angesprochen wurde, eine Frage, sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die Fachgesellschaften. Ich denke, es ist ein wichtiger Punkt. Wir haben hier insgesamt in beiden Gruppen keinen Vorteil im Gesamtüberleben, Nachteile bei der Safety. Zu den Pros kommen wir noch, die sind nach Auffassung des IQWiG nicht bewertbar. Da ist meine Frage: Es gibt diese Subgruppe in A1, da wurde auch stratifiziert, wenn ich das richtig verstanden habe, in der Gesamtstudie mit viszeralem Filiae, also Lunge/Leber in dem Fall, wo sich ein Vorteil im Gesamtüberleben zeigt. Gibt es da eine mögliche biologische Rationale für einen möglichen höheren Benefit im Vergleich zu einer reinen ossären Metastasierung oder fortgeschrittenem Mammakarzinom? Oder könnte das mit der schlechteren Prognose bei viszeralen Metastasen zusammenhängen, wobei man auch hier berücksichtigen muss, das Overall Survival ist reif. Es ist ein finaler Datenschnitt, den wir hier haben. Das ist meine Frage. Wir haben das vor vielen Jahren schon einmal bei der ersten Beratung zu Pertuzumab diskutiert. Dort haben wir auch nach viszeraler Metastasierung ja/nein getrennt einen Zusatznutzen abgeleitet. Wie stehen Sie heute dazu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Es hat sich Herr Professor Wörmann gemeldet. – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht müssten wir noch kurz auf die medizinische Seite zurückgehen, wie wir es einordnen. Es ist eine neue Substanz, neue Substanzklasse. Wir haben ein neues Präparat, das offensichtlich gute Remissionen macht und auch eine signifikante Verlängerung des PFS und – das ist, glaube ich, klinisch wichtig – relativ schnell wirksam ist. Das sehen wir im Moment aus den Erfahrungen. Der Wirkeintritt ist erfreulich schnell und dann auch erfreulich schnell dokumentierbar.

Der erste Punkt ist – und das führt die Frage, Herr Hecken, auf Sie zurück – bezüglich der Indikation. Aus der klinischen Sicht ist zurzeit unsere Sicht, dass dieses Präparat nicht an erster Stelle bei einer Metastasierung oder bei Progress unter endokriner Therapie eingesetzt wird, sondern an erster Stelle stehen die CDK4/6-Inhibitoren. Die machen einen Überlebensvorteil, sind deutlich besser verträglich. Aus unserer Sicht würden wir zurzeit zwar das, was Sie am Anfang gefragt haben, für relevant halten, aber aus klinischer Sicht haben das die CDK4/6-Inhibitoren überholt. Wir würden tendenziell eher die CDK4/6-Inhibitoren und die neue Gruppe mit Alpelisib erst danach einsetzen, also in einer späteren Situation.

Ich glaube, der wichtige Punkt, der eben angesprochen wurde, ist hier, dass wir wie bei vielen anderen Präparaten auch, aber hier besonders, die mögliche Wirkung, die wir den Patienten erklären, gegen die zu erwartenden Nebenwirkungen abwägen. Das heißt, glaube ich, dass wir uns bei dieser besonderen Situation von zum Teil erheblichen Nebenwirkungen eher mit den Patientinnen zusammensetzen, die einen hohen Leidensdruck haben. Das sind die mit rascher Tumorprogredienz, mit Symptomatik oder Patienten tendenziell zum Beispiel mit Lungen- oder Lebermetastasen. Ich persönlich finde diese Subgruppen schwierig und hinterher auch noch auszugucken, was einem passt. Wir haben das schon oft diskutiert, ich finde das etwas problematisch. Aus klinischer Sicht ist es trotzdem fast überlappend die Gruppe, mit der wir über diese Therapie reden und bei denen wir dann auch diese Diagnostik einleiten würden. Das sind Patienten mit hohem Leidensdruck. Ich sage das deshalb so konkret: Unsere erste Patientin, die wir behandelt haben, war eine Patientin, eine Kollegin, mit massiver Aszites, keine Lungenmetastasen, keine Lebermetastasen, aber Aszites bei Peritonealkarzinose. Sie hat innerhalb von vier Wochen fast den Aszites verloren, also ist darunter weg gewesen. Das heißt, das passt eher in mein Muster, das ich eben beschrieben habe: die Patienten mit schlechter Prognose und hohem Leidensdruck, aber nicht so sehr konkret festgelegt auf eine bestimmte Sorte der Metastasierung, also meinerwegen nur Lungen- oder Lebermetastasen. Das heißt, unsere Zusammenfassung wäre eher noch einmal die Indikation, die ist etwas später. Ja, wir freuen uns, wenn die Patienten mit hohem Leidensdruck dann die Chance haben, ein hohes Ansprechen zu haben, aber angesichts der Nebenwirkungen würden wir zurzeit die Positionierung so vornehmen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt Frau Kreuzeder und Herr Professor Schmidt dazu, dann Frau Müller dazu und Herr Marx. – Frau Kreuzeder, bitte.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Ich hatte mich direkt auf die Frage zu der Prognose oder zu der Relevanz der Subgruppe der Lungen- und Lebermetastasen-Patientinnen gemeldet. Grundsätzlich wurde das jetzt schon gesagt. Die Patientinnen mit Lungen-/Lebermetastasen sind ein bekannter prognostischer Marker. Die Patientinnen haben tatsächlich einen höheren Druck der Tumorprogredienz, sodass dieses Merkmal in vielen Studien eigentlich als Stratifizierungsfaktor dient, damit man hier eine Gleichverteilung hat; so auch in der SOLAR-1-Studie. Insofern ist es gerade für Patienten mit Lungen-/Lebermetastasen relevant, dass wir eine wirksame Therapie für sie anbieten und sogar in der Erstlinienpopulation eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreichen können. Nichtsdestotrotz trifft das für alle Patientinnen zu, was Herr Wörmann gesagt hat, nämlich dass die Patientinnen ein schnelles Tumorsprechen und in Bezug auf das progressionsfreie Überleben einen Vorteil haben. Das ist unabhängig von dieser speziellen Subgruppe in der Studie gesehen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kreuzeder. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Eigentlich bezog sich meine Bemerkung auf die Frage, die Frau Dr. Müller gestellt hatte: Ist es Biologie oder ist es eher die Krankheitsdynamik? Ich persönlich denke, es ist vor allem die Krankheitsdynamik. Aber das greift natürlich auch das auf, was Herr Professor Wörmann gesagt hat. Ich denke, es ist absolut richtig, CDK4/6-Inhibitoren sind in der Erstlinientherapie gesetzt. Trotzdem ist es doch bei nahezu allen Patienten in der chronischen Erkrankung so, dass die Patienten früher oder später progredient werden. Da ist das sicherlich eine Erweiterung des therapeutischen Armamentariums speziell bei den Patienten mit einer großen Dynamik, und das spiegelt sich in der viszeralen Metastasierung vor allen Dingen mit Metastasierung wider. Von daher denke ich, das ist sicher keine Substanz – das Nebenwirkungsprofil war schon angerissen worden –, die man flächendeckend jeder Patientin anbieten kann, auch nicht jeder Patientin mit einer PIK3CA-Mutation, was ohnehin nicht alle Patienten sind, aber es ist sicherlich eine Option, die man in selektieren Fällen zum Nutzen der Patienten wird einsetzen können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Müller, KBV, dann Herr Marx, GKV. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Erst mal vielen Dank für die Antworten. Das hilft auf jeden Fall schon mal weiter. Ich habe jetzt Herrn Professor Schmidt so verstanden, dass Sie das nicht unbedingt eng eingeschränkt auf Leber- und Lungenfiliae, wie Herr Wörmann das ausgeführt hat, aber für die Patienten mit viszeraler Metastasierung gerade auch im Vergleich zu den Nebenwirkungen einen höheren Stellenwert sehen, wo auch der Overall-Survival-Vorteil gezeigt wurde. Ich habe noch eine Frage zu dem, was Herr Professor Wörmann und Herr Professor Schmidt angesprochen haben, das hätte ich ohnehin gefragt, Alpelisib im Therapiealgorithmus. Sie hatten sich klar positioniert. Sie sehen die gerade vor dem Hintergrund, denke ich, der Nebenwirkungen nach den CDK4/6-Inhibitoren. Das war auch Diskussion im Zulassungsverfahren der EMA. Da war es so, dass es in dem Fall sogar neun divergente Voten im CHMP gab, wenn ich das richtig verstanden habe, die den Einsatz von Alpelisib auch nach CDK4/6-Inhibitoren befürworteten, obwohl für diese Therapieabfolge kaum Daten vorliegen. Könnten Sie dazu vielleicht noch etwas sagen, weil die Zulassung nach endokriner Monotherapie ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Schmidt und dann Frau Professor Lüftner.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das ist eine sehr berechtigte Frage. Es ist tatsächlich so, dass in der SOLAR-1-Studie, an der wir teilgenommen hatten – – Das war einfach aus der Historie geboten, dass wenige Patienten zur damaligen Zeit deutlich unter 10 Prozent CDK4/6-Inhibitoren hatten, weil die Präparate nicht zugelassen waren. Es gibt aber mittlerweile, und da kann man, denke ich, schon zumindest einen Analogieschluss ziehen, diese BYLieve-Studie, die obligat Patienten mit Vorbehandlung von CDK4/6-Inhibitoren untersucht hat. Man kann zumindest sagen, dass numerisch, was das progressionsfreie Überleben und die Ansprechraten angeht, vergleichbare Zahlen auftauchen wie in der SOLAR-1-Studie. Natürlich ist dieser Interstudienvergleich immer mit diversen Limitationen behaftet, aber mehr Daten haben wir nicht. Ich denke schon, dass man aus pragmatischer Sicht mit Fug und Recht sagen kann, dass man – und so handhaben wir das auch – immer wieder mal bei Patienten, die unter

CDK4/6-Inhibitoren, was für mich definitiv die Erstlinientherapie ist, progredient werden, wenn sie dann eine PIK3CA-Mutation haben, dass dann auch mit einer vernünftigen Evidenz der PIK3CA-Inhibitor Alpelisib eingesetzt werden kann.

Diesen Punkt möchte ich auch noch machen: Ich meine, wir streben immer an – und ich glaube, das ist auch der einzig richtige Weg –, dass wir eine möglichst zielgerichtete Therapie machen. Hier haben wir tatsächlich nach längerer Zeit oder langer Zeit mal wieder die Möglichkeit, mit dem Nachweis von einer PIK3CA zu sagen: Okay, das ist ein sehr solider prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Alpelisib. Das heißt, es wird also auf keinen Fall möglich sein, diese Substanz – so ist die Zulassung auch nicht – breitflächig über alle metastasierten Patienten auszugießen, sondern wir haben schon mal ein weiteres Selektionsmerkmal, um die mutmaßliche Effektivität vorherzusagen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Jetzt Frau Professor Lüftner dazu, dann Herr Guderian vom pU dazu, danach würde ich Frau Müller fragen, ob ihre Frage beantwortet ist, dann die Herren Marx und Vervölgyi. – Bitte schön, Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Ich hatte mich vorhin schon gemeldet, ich hatte die Hand gehoben. Entschuldigung, das war etwas ungeschickt von mir. – Ich wollte mich dem Statement von Herrn Wörmann anschließen. Ich sehe es auch so, dass diese Patienten an sich in einer höheren Risikokonstellation sind, ob sie eine viszerale Metastasierung haben, ja, oder nein. Die reine Detektion von Leber und Lunge ist wirklich sehr komplex. Da kann man genauso sagen, High Risk ist auch wie in dem von Herrn Wörmann geschilderten Beispiel auch Peritoneum, das mit extremer Symptomlast einhergeht, ist gleichermaßen auch die – –. Die einen Studien tun es hinein und die anderen nicht. Das sind alles Patientinnen, die meistens die letzte endokrine Therapiechance haben, und die müssen wir nutzen, und sie sind alle vorbehandelt und in einer komplexen Situation.

Zum Zweiten: Ich glaube, kein vernünftiger Therapeut wird jetzt hingehen und das Dogma der endokrinen Monotherapie vor der Kombination mit einem PI3-Kinase-Inhibitor, mit Alpelisib, zutiefst umsetzen können, weil das nicht geht. Diese Patientinnen werden alle mit einem CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt sein, weil das einfach einen unfassbaren Survival-Benefit macht, und dann werden wir bei der entsprechenden Mutation die targeted Therapie suchen. Natürlich hat es ein gewisses Nebenwirkungsprofil, aber ich habe immerhin noch einen kleineren Aversionskonflikt als bei dem großen Aversionskonflikt der Chemotherapie. Deshalb werden wir das bei guter Selektion der Patientinnen nutzen. Ich sehe genau wie Herr Wörmann Patientinnen mit einem sehr raschen Anspruch. – Das war's. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Guderian hat zurückgezogen, weil offensichtlich alles gesagt worden ist, was er auch sagen wollte. – Dann hat Herr Marx vom GKV-SV das Wort, danach Herr Vervölgyi vom IQWiG. – Herr Marx, bitte schön.

Herr Dr. Marx: Danke schön. Guten Morgen! – Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Es geht darum, die EMA hat eine gewisse Extrapolation in der Vortherapie vorgenommen, was die endokrine Vortherapie angeht. Wir haben in der Studie primär mit Aromataseinhibitoren vorbehandelte Patienten gehabt. Jetzt ist das Label so, dass jegliche endokrine Vortherapie

möglich ist, um eine Therapie mit Alpelisib einzuleiten. Sehen Sie da gewisse Unsicherheiten oder auch Unterschiede in der klinischen Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Schmidt, bitte und danach Frau Lüftner. – Herr Professor Schmidt. – Herr Schmidt, Sie müssen das Mikrofon einschalten.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Mein Gott, Anfängerfehler, sorry. – Ich fasse mich jetzt wirklich kurz. Natürlich ist es so, dass die Studien so gelaufen sind wie sie gelaufen sind. Das heißt, wir müssen uns auf diese Evidenz aus der damaligen Zeit beziehen. Zu der konkreten Frage: Ich sehe da jetzt keine wirklichen Bedenken, ob die Patienten mit Tamoxifen, Aromatasehemmer oder welcher auch immer endokrinen Therapie vorbehandelt worden sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Ich möchte das wirklich bekräftigen. Es ist letztendlich egal – das klingt etwas ulkig –, wodurch eine endokrine Partial- oder eine Resistenz induziert worden ist. Hauptsache wir umschiffen sie durch eine endokrine Kombinationstherapie mit einem Ziel. Das ist an sich auch in der Studie eine heterogene Population. Die einen haben nur Tamoxifen in der Adjuvanz bekommen, die anderen nur ein Aromatasehemmer, die anderen wieder einen Switch, so rum oder so rum. Der Punkt ist: Diese Patientinnen haben alle ein Failiure auf eine endokrine Therapie gehabt und sind damit zumindest partiell resistent. Das müssen wir umschiffen. Woher das kommt, ist biologisch an dieser Stelle nicht kriegsentscheidend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Frage beantwortet, Herr Marx? – Ja, okay. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte noch eine kurze Nachfrage zu den Subgruppenmerkmalen stellen, über die wir eben gesprochen haben. Wenn ich das richtig verstanden habe, ist es so, dass – das hat Frau Lüftner eben gesagt – die alleinige Betrachtung von Lungen- und Lebermetastasen nicht ausreichend ist, um verschiedene Schweregrade der Erkrankung abzubilden. Auffällig finde ich schon in der Teilpopulation A1, dass sich zumindest bezogen auf die Effektschätzung durch dieses Merkmal eine qualitative Interaktion zeigt. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen; und eine andere Frage, die auch an die Kliniker geht: Der Hersteller hat in seinem Dossier versucht oder hat quasi seine Population auf Patienten mit ECOG 1 eingeschränkt. Vielleicht könnten Sie da noch etwas zum Stellenwert sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu von den Klinikern? – Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Das ist eine wichtige Frage. In den Studien sind sowieso nur ECOG-0 und 1-Patienten. Die meisten sind sowieso ECOG-0,5. Das zu unterscheiden, ist manchmal eine akademische Spielerei. Man muss ehrlicherweise sagen, dass ECOG-2-Patienten für jegliche Therapie nicht ideal sind, ob Alpelisib oder eine Chemotherapie. Das muss man dann sowieso mit sehr viel Feintuning machen. Insofern würde mich das überhaupt nicht stören, dass da ECOG-1 drin ist; das muss so sein. Das entspricht total der Population, die wir tatsächlich sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Schmidt und Herr Wörmann dazu.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das sehe ich persönlich ganz genauso. Die Patienten dürfen oder sollten nicht vom klinischen Aspekt her zu schlecht sein. Ich würde angesichts der Nebenwirkungen die Grenze in der Praxis tatsächlich auch bei ECOG-1 ziehen. Da geht es den Patienten noch vergleichsweise gut, und ECOG-2-Patienten halte ich wie Frau Professor Lüftner für eine solche Therapie nicht für wirklich geeignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Jetzt Herr Professor Wörmann, dann Herr Professor Hartkopf, und danach würde ich Herrn Vervölygi fragen, ob die Frage beantwortet ist. Dann käme Frau Müller. – Bitte schön, Herr Wörmann, dann Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der Hintergrund, warum wir uns so zurückhalten, ist der: Wir denken nicht, dass Lungen- oder Lebermetastasierung eine biologisch komplett andere Erkrankung ist. Dabei überlappen sich zwei verschiedene Dinge. Das eine ist eine Gruppe von Patientinnen, die noch nicht Lungen- oder Lebermetastasen haben, die eine progrediente Erkrankung haben, die irgendwann auch Lunge und Leber betrifft. Dann muss man ganz engmaschig monitoren, um die genau herauszufischen. Dann gibt es aber auch Patientinnen, die ein völlig unterschiedliches, offensichtlich biologisch determiniertes Muster haben, was ich gerade beschrieben habe, wenn wir auf einmal eine Peritonealkarzinose haben, aber die anderen Organe nicht betroffen sind. Das ist zu schematisch gedacht oder wie wir das schon öfter formuliert haben: Für Hypothesen generieren kann man so etwas machen, aber jetzt nachträglich genau diese herauszufischen, weil genug Zahlen da sind für eine Signifikanz in der Überlebenszeit, finden wir schwierig. Wir kreiden Ihnen das an, dann dürfen wir die pharmazeutischen Unternehmer nicht besser behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Hartkopf. – Herr Professor Hartkopf. – Ich sehe Sie nicht, Herr Hartkopf, deshalb kann ich nicht sehen, ob Sie das Mikro anhaben. Wir hören nichts. – Herr Professor Hartkopf. Nein, es funktioniert nicht. Dann würde ich jetzt Frau Dr. Meyer vom pU vorlassen und dann frage ich Herrn Hartkopf noch mal ab. – Frau Dr. Meyer vom pU.

Frau Dr. Meyer (Novartis): Ja, vielen Dank. – Ich würde gerne – – zur Relevanz der Subgruppen ergänzen. – – Wir sehen bei beiden Subgruppen konsistente Effektmodifikationen in mehreren Endpunkten. Das sind bei den Patienten mit Baseline ECOG-Performancestatus 1 sieben Endpunkte, um genau zu sein; die sind auch alle größtenteils schmerzassoziiert, und bei den Patienten mit Lungen-/Lebermetastasen sind es vier Endpunkte. Was auch wichtig ist: Die Ergebnisse sind zwischen Gesamtpopulation und den Teilpopulationen absolut konsistent. Hier haben wir also wirklich einen eindeutigen Effekt. Was wir auch sehen, ist, dass wir bei den Subgruppen ohne die entsprechenden Merkmale keinen Effekt sehen. Ich wollte noch mal darauf hinweisen, das wurde auch schon gesagt: Die Subgruppe der Patienten mit Lungen-/Lebermetastasen ist Stratifizierungsfaktor der Studie. Das hat man gemacht, weil man da eine Effektmodifikation erwartet hat. Die Analyse zum Gesamtüberleben für diese Subgruppe war auch im Rahmen der Studie á priori geplant. – Vielleicht will Frau Kreuzeder noch etwas zur medizinischen Rationale ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Meyer. – Frau Kreuzeder, Sie hatten sich dazu gemeldet, dann Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Ja, genau. – Noch mal zu der Subgruppe mit dem ECOG-Performancestatus 1: Frau Meyer hat schon gesagt, wenn man das rein methodisch anschaut, ist auffällig, dass da eine ganze Reihe von Effektmodifikationen draufliegt. Dann ist die Frage: Macht das medizinisch auch Sinn? Grundsätzlich sagt der ECOG-Status etwas über die Einschränkungen im Alltagsleben der Patientinnen aus. Bei ECOG-Status 1 gibt es schon eine gewisse Einschränkung im Alltag. Wir haben uns in der Studie angeschaut, mit welchen Ausgangswerten die Patientinnen in die Studie eingegangen sind – also, bei den patientenberichteten Endpunkten – und haben sehen können, dass die Patientinnen, die ECOG 1 angegeben hatten, schon mit schlechteren Ausgangswerten in die Erhebung gestartet sind als Patientinnen, die noch den ECOG-Status 0 hatten. Grundsätzlich ist das Ziel einer palliativen Therapie oder eines der Hauptziele, die Lebensqualität der Patientinnen so lange wie möglich zu erhalten. Tatsächlich sehen wir jetzt in den Daten für die Patientinnen mit ECOG 1, die sowieso schon etwas eingeschränkt sind, dass wir die Verschlechterung der Lebensqualität und Symptomatik, die dauerhafte Verschlechterung signifikant länger aufhalten können. Dies betrifft vor allem die Endpunkte Schmerzen sowohl im EORTC-Fragebogen als auch bei den BPI-SF, aber auch die körperliche Funktion und die Rollenfunktion. Wie Frau Meyer sagte, sind die Ergebnisse insgesamt sehr konsistent zueinander, sodass wir tatsächlich von einem Effekt ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kreuzeder. – Jetzt Herr Vervölgyi als Fragesteller, bitte schön, danach Frau Müller und Herr Marx. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, zwei Anmerkungen dazu; eine an den Hersteller, weil Sie gerade konsistente Effektmodifikation gesagt haben. Wir haben uns das auf Basis der nachgereichten Daten zu den Teilpopulationen angeschaut. Gerade bei den PRO-Endpunkten zeigen sich für elf Merkmale Effektmodifikationen, und da fällt der ECOG-Performancestatus jetzt nicht wirklich raus. Da gibt es noch ganz andere, bei denen das ganz genauso aussieht, wo man sich dann auch fragen könnte, warum nicht dieser. Wie wir eben gelernt haben – das hat Frau Lüftner gesagt –, ist es schwierig, ECOG 0 und 1 abzugrenzen. Wenn die meisten Patienten ECOG 0,5 haben, also irgendwo dazwischenliegen, dann wird es schwierig, das genau abzugrenzen.

Ich habe noch eine Anmerkung bzw. eine Frage an Herrn Wörmann, weil Sie eben gesagt haben, man darf das nicht so schematisch sehen. Da gebe ich Ihnen vollkommen recht. Die Frage ist nur: In der Studie muss man es irgendwie operationalisieren, da muss man schematisch denken, weil man sonst Patientengruppen schlecht voneinander abgrenzen kann. Hätten Sie eine Idee oder eine Vorstellung davon, wie man das in der Studie umsetzen könnte, wenn man sich ein Merkmal für den Schweregrad der Patienten oder wie immer man das nennen möchte, herausuchen würde, das man in dieser Situation gut abgrenzen könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Fangen wir mit Herrn Wörmann an, weil die Frage an ihn gerichtet war, dann Frau Lüftner und Frau Dr. Meyer zu den Konsistenzen, die Sie vorgetragen haben und die Herr Vervölgyi ein Stück weit infrage stellt. – Herr Wörmann, dann Frau Lüftner, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, deshalb habe ich das Anfangsstatement gemacht. Ich würde gerne eine Möglichkeit in den Studien sehen, dass wir das, was wir klinisch bei dieser Gruppe von Patienten für relevant halten, auch in den Studien abbilden. Das ist das, was ich formuliert hatte. Patienten mit hoher Krankheitsprogredienz, hoher Krankheitslast, entsprechender Symptomatik – das korreliert zum Teil mit den viszeralen Metastasen, die hier diskutiert werden, aber nicht komplett. Da passt aber auch der ECOG-Status hinein, nämlich die Patientinnen, die in ihrem Allgemeinzustand beeinträchtigt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Das klingt etwas zynisch, aber seit 25 Jahren wünsche ich mir, Patientinnen adäquat einordnen zu können. Ich muss mich damit beschränken, dass wir viszerale von nicht viszeraler Metastasierung trennen. Wenn Sie zum Beispiel die CDK4/6-Inhibitoren durchsehen, finden Sie bei der Stratifizierung oder der Betrachtung von High Risk manchmal Leber und Lunge, manchmal ist das Peritoneum noch drin, und manchmal sind die Lungenmetastasen drin. Ich würde sagen, das ist auf jeden Fall richtig, aber manchmal sind es so wenige Patienten, dass es sich nicht lohnt, diese extra herauszunehmen, weil das Ergebnis nicht verwertbar ist. Das bedeutet: Ich wünsche mir auch bessere Orientierung. Ich glaube nicht, dass ich das in meinem Arbeitsleben noch finden werde, und ich muss mit dem leben, dass wir in Subpopulationen, wenn wir sie schon herausnehmen wollten, was ich nicht unbedingt anstrebe, die höchsten Fallzahlen haben. Das sind Leber und Lunge. Aber die mit der peritonealen Metastasierung sind auch schlecht. Das hat Herr Wörmann gerade gesagt. Das sind in so einer Studie nur fünf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Dann Frau Dr. Meyer vom pU.

Frau Dr. Meyer (Novartis): Ich wollte noch mal auf die Anzahl der Interaktionen eingehen, die eben angesprochen wurden. Es ist richtig, dass wir auch bei anderen Merkmalen vereinzelt Interaktionen sehen. Das ist bei der Vielzahl an Interaktionstests, die wir durchgeführt haben, zu erwarten. Das ist auch durch multiples Testen zu erwarten, aber die Häufung sehen wir wirklich nur bei der ECOG-Performancestatus-Subgruppe und bei den Patienten mit Lungen- und/oder Lebermetastasen. Da haben wir natürlich auch Interaktionen bei Patienten mit Lungenmetastasen oder Patienten mit Lebermetastasen. Wir haben die Subgruppen in der Studie sehr ausführlich untersucht. Das ist dann alles konsistent zu den Patienten mit Lungen- und Lebermetastasen. Wir haben hier wirklich zwei Effektmodifikationen, die sich von den anderen Interaktionstests durch die Häufung abheben. Deshalb sind die aus unserer Sicht auf jeden Fall relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Meyer, für diese Ergänzung. – Jetzt habe ich Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, dann Herrn Marx vom GVK-Spitzenverband. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte zur Frage der viszeralen Metastasierung nur noch die Anmerkung machen: Ich habe nur die Zahlen für die Gesamtpopulation, aber da finden sich in einem Arm drei Patienten mit anderen Lokalisationen außer Leber und Lunge und im anderen Arm eine; dies zum Datenhintergrund. Also Leber/Lunge ist absolut vorherrschend,

das war auch das, was präspezifiziert war als Auswertung und nachdem auch stratifiziert analysiert wurde, was die Bewertbarkeit deutlich verbessert.

Ich habe noch zwei Fragen an die Fachgesellschaften. Die eine ist bezüglich des Nebenwirkungsspektrums von Alpelisib. Sie waren nebenbei schon darauf eingegangen. Ich wollte noch mal konkreter fragen: Welche Rolle spielen hier die Hyperglykämien, die mit der Pharmakodynamik dieses Wirkstoffes ursächlich zusammenhängen? Wie werden die in der Praxis kontrolliert? Vielleicht noch eine Anmerkung dazu: Wir haben hier einen deutlichen Nachteil, die sehr viel höhere Rate von Therapieabbrüchen wegen UE unter Alpelisib. Wie sehen Sie das? – Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage ist eine kleine an die DGHO. Wir haben hier erstmals eine Subgruppe für Männer gebildet; hatten das intern vorher auch sehr intensiv und kontrovers diskutiert. Sie haben darauf hingewiesen, dass Sie eigentlich Subgruppen nur bei zahlenmäßig relevanten Populationen befürworten würden, das sei hier nicht der Fall. Können Sie etwas was zur Relevanz und Häufigkeit von männlichen Mammakarzinomen erläutern und dazu ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Ich nehme einmal das Letzte auf. Männliche Mammakarzinome sind immer Einzelfälle. Ich habe drei oder vier in den letzten Jahren gesehen. Sie sind eine Rarität, müssen aber unbedingt in diese Studien hinein, weil sie ein anderes endokrines Verhalten haben. Ich halte es für eine ganz wichtige Errungenschaft, dass die Männer endlich mit in den modernen Studien sind, weil sie sonst nicht abgebildet sind und wir immer ein grobes Rätselraten haben, ob die sich tatsächlich gleich verhalten. Therapieabbrüche habe ich, ja, natürlich, das ist ein Komplex zur Führung der Therapie. Wenn man mit supportiver und Dosisreduktion nicht mehr zurechtkommt – und ich habe Patienten, die haben auch mal einen Blutzucker von 300 –, dann ist das so, aber es kann nicht angehen, dass wir es nicht immerhin versuchen, weil die Therapie wirksam ist und in den Nebenwirkungen stehen Hyperglykämien im Vordergrund. Ich messe jetzt immer wieder schön Blutzucker. Das habe ich vorher nicht so viel gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt eine Selbsthilfegruppe „Viriles Mammakarzinom“, die ich relativ häufig mitbetreue. Das macht weniger als 1 Prozent der Karzinome aus. Die Besonderheit ist – und deshalb ist es hier grundsätzlich relevant –, dass fast alle virilen Mammakarzinome hormonrezeptorpositiv sind. Das unterscheidet sie durchaus von den Mammakarzinomen bei Frauen. Es gibt fast kein hormonrezeptornegatives männliches Mammakarzinom. Insofern fällt die Gruppe hier herein, weil das grundsätzlich passt. Der Grund, warum wir uns dazu geäußert haben, ist, dass es natürlich phantastisch ist, dass der eine Mann, der in der Studie war, vom G-BA so hochgeschätzt wird, dass er hier die gesamte Gruppe der männlichen Patienten vertreten darf. Aber es ist ein einziger Patient eingeschlossen, wenn ich die Daten richtig überschaue. Insofern halte ich das für eine Subgruppe, die in einer solchen Nutzenbewertung nicht wirklich valide bewertet werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Sie haben sich Ihren leichten Hang zum Zynismus über Neujahr nicht abgewöhnt, sondern ihn sogar noch ein bisschen kultiviert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie machen es mir aber auch leicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ist doch klar. Wir haben es extra gemacht. Wir haben gesagt: Wo können wir Herrn Wörmann den Ball auf den Elfmeterpunkt legen? Dass Sie den einen Mann als repräsentativen Querschnitt für alle Männer nehmen, das ist klar. Okay. – Frau Müller, Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Das war wichtig, auch für unsere interne Diskussion. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Marx, GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich danke den Klinikern auch für die Einschätzung zu der Frage bezüglich der Patientengruppe der Männer, weil die Relevanz dieses Themas durchaus herausgestellt wurde. Ich habe noch eine Frage, die auf die Darstellung in der ersten Wortmeldung von Herrn Wörmann zurückführt. Es geht hier konkret um das Nebenwirkungsprofil, daher auch ein qualitativer Vergleich zu den CDK4/6-Inhibitoren. Sie haben gesagt, der Stellenwert von Alpelisib liegt eher hinter dem der CDK4/6-Inhibitoren, so, wie die Lage jetzt ist. Jetzt haben wir bei den CDK4/6-Inhibitoren immer intensiv auch über das UE-Profil diskutiert, und es wurde oft konstatiert, dass es sich hier um Laborwerte handelt. Wir haben hier eine durchaus andere Situation. Wir haben hier zwar ein hohes Auftreten von Hyperglykämien, die behandlungspflichtig sind, aber es gibt wirklich schwerste Hautreaktionen. Wir haben in den Studien das Stevens-Johnson-Syndrom gesehen, wir haben Erythema multiforme gesehen, sogar Osteonekrosen. Deshalb wollte ich noch mal eine Einschätzung der Kliniker, einen qualitativen Vergleich der unerwünschten Ereignisse bei diesem Präparat im Vergleich zu den CDK4/6-Inhibitoren und wie das den klinischen Stellenwert, den Sie schon dargelegt haben, beeinflusst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. Sie haben die Frage an die Kliniker gerichtet. Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Frau Dr. Kreuzeder, die würde ich vornehmen, und dann werden wir die Kliniker fragen. – Frau Kreuzeder, bitte.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Ich wollte gerne eine Einordnung zum Nebenwirkungsprofil geben. Hier ist es so, dass wir Nebenwirkungen sehen. Das haben wir in unserem Dossier ausführlich beschrieben. Wir möchten trotzdem eine differenzierte Betrachtung anregen. Was wir auf jeden Fall wissen – und das ist ein wichtiger Aspekt –, ist, dass die Nebenwirkungen innerhalb weniger Wochen auftreten, sowohl die Hyperglykämien, aber auch die Hautreaktionen. Das ist etwas, was wir gleich in den allerersten Wochen sehen. Deshalb ist es ganz wichtig, dass gerade in der Anfangsphase der Therapie ein enges Monitoring erfolgt, sodass die Patienten direkt auf entsprechende Maßnahmen eingestellt werden und weiter von der Therapie profitieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir verstehen Sie nicht mehr, Frau Kreuzeder. – Doch, ja, okay.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Was auch von Frau Müller erwähnt wurde, ist, dass es sich dabei um einen On-Target-Effekt handelt. Es müssen quasi fast solche Nebenwirkungen erwartet werden, weil sowohl die Glucose- Homöostase, also der Glukosestoffwechsel, als auch Themen, die mit Hautreaktionen zu tun haben, mit dem PIK3CA-AKT-Signalweg

zusammenhängen, den wir hier inhibieren. Es geht Hand in Hand, die Wirksamkeit, das Zellwachstum aufzuhalten, als auch diese spezifischen Nebenwirkungen. Das bedeutet aber auch, dass diese Nebenwirkungen ganz schnell reversibel sind. Sobald man mit der Dosis modifiziert oder eine Unterbrechung macht, sehen wir eine ganz schnelle Reversibilität, sodass wir hier keine kumulativen Toxizitäten zu erwarten haben, wie es zum Beispiel bei einer Chemotherapie möglicherweise zu erwarten wäre.

Was auch noch ganz wichtig ist, ist, dass wir schon innerhalb der Studie gesehen haben, dass über ein verbessertes Therapiemanagement Besserungen erreicht werden konnten. Wir haben Auswertungen von den ersten 50 Prozent der Patienten, die eingeschlossen wurden, und der zweiten 50 Prozent, die zweite Hälfte. Hier sieht man sowohl bei den Grad 3/4 Nebenwirkungen als auch bei den Therapieabbrüchen, dass die zweite Hälfte in dieser Beziehung schon deutlich weniger Ereignisse hatte. Mit zunehmender Erfahrung wurde für diese Substanz das Therapiemanagement schon deutlich verbessert. Auch außerhalb der SOLAR-Studie haben wir schon weitere Erfahrungen aus der BYLieve-Studie und aus dem Managed Access Program, zu dem auch Herr Guderian gerne noch weitere Details geben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage Herrn Guderian: Wollen Sie ergänzen? Sonst würde ich Herrn Schmidt, Herrn Wörmann, Frau Lüftner das Wort erteilen. – Herr Guderian, haben Sie Ergänzungen?

Herr Dr. Guderian (Novartis): Ja, das mache ich sehr gerne. – Wie von Frau Kreuzeder angesprochen, existieren jetzt schon Erfahrungen mit Alpelisib außerhalb des kontrollierten Settings von klinischen Studien in Deutschland. Weil Alpelisib eine Lücke in der Therapielandschaft für Patienten mit PIK3CA-mutiertem Mammakarzinom schließt, genehmigte das BfArM ein Härtefallprogramm für Alpelisib bereits vor der Zulassung von Alpelisib durch die EMA. Die Genehmigung des Härtefallprogramms durch das BfArM und die hohe Anzahl der Anfragen, die uns dazu erreichten, zeigen die Relevanz von Alpelisib als Therapieoption für Patientinnen mit einem PIK3CA-mutierten Tumor. Uns erreichten 88 Anfragen zur Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom im Rahmen dieses Härtefallprogramms, von denen wir 53 genehmigen konnten. Diese wurden an insgesamt 30 Zentren behandelt. An der Tatsache, dass einzelne Zentren bis zu acht Patientinnen behandelten, sieht man, dass diese Zentren sehr gut in der Lage waren, mit dem Nebenwirkungsprofil und dem damit verbundenen Therapiemanagement umzugehen. Es zeigt sich, dass das, was wir in den Studien gesehen haben, in die Behandlungsrealität übertragbar ist und diese Entwicklung sich in einen Rückgang der Abbruchraten aufgrund der Nebenwirkungen überträgt. So haben wir zum Beispiel in der BYLieve-Studie – das ist eine Phase-II-Studie, die von Herrn Schmidt am Anfang angesprochen wurde – gesehen, dass durch Verbesserungen im Nebenwirkungsmanagement zum Beispiel die Abbruchrate aufgrund einer Erhöhung der Blutzuckerwerte auf unter 2 Prozent zurückgegangen ist. Im Vergleich dazu lagen sie in der SOLAR-1-Studie noch bei über 6 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Guderian, für diese Ergänzung. – Jetzt Herr Professor Schmidt, Herr Professor Wörmann, Frau Professor Lüftner, dann Frau Müller. – Bitte schön, Frau Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Grundsätzlich zu der initialen Frage, CDK4/6-Inhibitor und toxisch Alpelisib: Das ist schon ein relevanter Unterschied. Ich meine, bei den CDK4/6-Inhibitoren ist es in erster Linie eine hämatologische Toxizität, die für die Patienten nicht sonderlich belastend und beutelnd ist. Das ist tatsächlich aus meiner Sicht ein echter Klassenunterschied. Auf der anderen Seite – Herr Dr. Guderian hat es angesprochen –: Das Therapiemanagement spielt tatsächlich eine beträchtliche Rolle. Es gibt auch Auswertungen, dass mit einem detaillierten Managementplan die Rate an Abbrüchen sehr deutlich reduziert werden kann. Es ist vom Management her für die Therapeutin oder den Therapeuten eine deutlich aufwendigere Therapie, aber es ist eine Therapie, die man bei den meisten der Patienten auch im Hinblick auf die Lebensqualität und vor allen Dingen die Nebenwirkungen erfolgreich durchführen kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Schmidt. – Herr Wörmann, dann Frau Lüftner.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich muss das nicht wiederholen. Ich stimme dem genauso zu. Wir sehen bei den Erfahrungen, die wir bisher gemacht haben, dass doch häufiger eine Dosisreduktion auf etwa 70 bis 80 Prozent erforderlich ist. Damit sind die Nebenwirkungen offensichtlich gut beherrschbar, ohne dass die Wirkung dabei verlorengelht. Der wichtigste Punkt ist, glaube ich, der am Anfang. Ich glaube, es ist ganz wichtig, dass wir diese Gruppe von Patientinnen und Patienten vorher genau aufklären und anhand deren Patientenzielen uns patientenrelevant anschauen, was das Ziel der Therapie für die Patienten ist, und dann muss das enge Nebenwirkungsmanagement besprochen werden. Die Patienten erfordern ein deutlich intensiveres Betreuen als bei den CDK4/6-Inhibitoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Bei den CDK4/6-Inhibitoren muss man eigentlich nicht viel tun, außer entspannt bleiben, und man braucht vor allen Dingen keine Supportivtherapie. Wir haben an dieser Stelle häufig über den Einsatz von G-CSF gesprochen, das braucht man alles nicht. Man muss allenfalls die Dosis reduzieren und die Schwestern beruhigen, weil die sich wundern, wenn die Neutrophile heruntergehen, was uns nicht stört. Es ist ein Laborbefund. Bei Alpelisib ist das nicht so. Ich sehe die Patientinnen am Anfang zweimal in der Woche; das sollte ich auch, und ich habe die selbstverständlich, wie Herr Wörmann sagt, darüber aufgeklärt, dass sie zur Vermeidung von Nebenwirkungen sehr wahrscheinlich ein Antihistaminikum zur Reduktion der Hauttox und möglicherweise Metformin bei Hyperglykämien benötigen. Das muss ich dann auch einsetzen und die Patientinnen führen und sozusagen die Compliance überwachen und bei der Stange halten, bis das eingestellt ist. Nach vier bis sechs Wochen, sage ich einmal, haben wir das dann geschafft. Dann ist es gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Jetzt Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte noch einen letzten Punkt ansprechen. Es klang jetzt an verschiedenen Punkten an, und zwar das Vorgehen bei der Auswertung der Morbidität und Lebensqualität – das geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme die Operationalisierung als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung verteidigt, was im Prinzip nachvollziehbar ist, weil eine dauerhafte Verschlechterung relevanter

ist als eine erstmalige. Wir haben hier aber das Problem, dass die Nachbeobachtungsdauer im Alpelisibarm ungefähr doppelt so lang war wegen des späteren Progresses. Das ist Ihre Operationalisierung gewesen, wenn ich es richtig verstanden habe, dass auch eine erstmalige Verschlechterung als dauerhaft gewertet wurde, wenn es die letzte Beobachtung war, was naturgemäß im Alpelisibarm seltener auftrat, im Komparatorarm häufiger, weil da ein früherer Progress war und – das haben Sie auch erläutert – Sie nach dem Progress nicht mehr nachbeobachtet haben. Jetzt ist meine Frage: Halten Sie einen Vergleich für möglich, der für viele Patienten darin besteht, dass eine dauerhafte Verschlechterung im Alpelisibarm verglichen wird mit einer de facto erstmaligen Verschlechterung im Komparatorarm für eine adäquate Operationalisierung? Ich sage das auch vor dem Hintergrund, dass gerade in diesem Anwendungsgebiet Lebensqualitätsdaten sehr relevant sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Dr. Meyer vom pU hat sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Meyer (Novartis): Darauf würde ich gerne antworten. – Aus rein statistisch methodischer Sicht lässt sich die Kritik des IQWiG nachvollziehen. In unserem speziellen Fall ist die Betrachtung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung jedoch nicht sachgerecht, weil besondere klinisch relevante Aspekte dabei unberücksichtigt bleiben. Lassen Sie mich das näher ausführen: Der erste Punkt ist: Grundsätzlich ist anzunehmen, dass eine Krankheitsprogression in der Regel mit einer Verschlechterung der Symptomatik oder Lebensqualität verbunden ist. Daher kommt es dann durch die kürzeren Beobachtungszeiten im Placeboarm eher zu einer systematischen Verzerrung zuungunsten von Alpelisib plus Fulvestrant. Dafür spricht auch, dass nach der Progression ein Großteil im Placeboarm als Folgetherapie eine Chemotherapie bekommen hat. Natürlich sind die kürzeren Beobachtungszeiten im Placeboarm Resultat der starken Wirksamkeit von Alpelisib plus Fulvestrant.

Ein zweiter Aspekt, der ein wenig spezifisch für Alpelisib ist: Wir sehen bei der Behandlung mit Alpelisib teilweise unerwünschte Ereignisse, die sich dann in den Symptomskalen des EORTC widerspiegeln. Das sind insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen, und speziell diese Nebenwirkungen sind aber in der Regel behandelbar. Sie treten vorübergehend auf, und – was in dem vorliegenden Fall besonders wichtig ist – sie treten in der Regel frühzeitig im Behandlungsverlauf auf. Das bedeutet also, dass eine Verbesserung im Behandlungsverlauf, beispielsweise durch medikamentöse Maßnahmen oder Dosisreduktion bei der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung überhaupt nicht erfasst wird bzw. nicht erfasst werden kann. Im Übrigen werden diese Nebenwirkungen auch schon über die Erfassung der unerwünschten Ereignisse gemessen und da auch als Zeit bis zum erstmaligen Auftreten. Aus den Gründen halten wir es daher an der Stelle für sachgerecht, an der Bewertung der patientenberichteten Endpunkte die Operationalisierung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung heranzuziehen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Meyer. – Jetzt ergänzend Frau Lüftner, dann noch mal Frau Müller dazu, dann Herr Vervölgyi, und dann müssen wir langsam Schluss machen. – Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Herr Vorsitzender, Sie erlauben mir vielleicht auch einen gewissen Zynismus. Ich bin nicht so gut wie Herr Wörmann, aber wer einmal Metformin

genommen hat – und das kann man mal ausprobieren –, da fällt man nicht hypoglykämisch um, sondern man hat in erster Linie ein wenig Bauchweh und das über eine gewisse Zeit, das ist in den Metformin-Daten drin. Das geht mit der Zeit nach einigen Wochen weg. Das heißt, wer am Anfang hier eine Verschlechterung der Lebensqualität, gerade dann, wenn insbesondere die durch Metformin assoziierten Nebenwirkungen auftreten, als repräsentativ für die gesamte Therapie einstuft, der macht einen systematischen Fehler. Es muss die langfristige Verschlechterung sein, weil am Anfang die Wahrscheinlichkeit bei 50 Prozent der Patienten, die gegebenenfalls Metformin einnehmen müssen, einfach hoch ist, dass sie mal Bauchweh haben. Das ist so, und das ist ziemlich ekelhaft. Ich habe das selber ausprobiert. Deshalb kann es nicht anders.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt Frau Müller dazu, dann Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Ich hatte am Anfang schon ausgeführt, dass mir im Prinzip die Argumente für das Heranziehen einer dauerhaften Verschlechterung statt einer erstmaligen absolut plausibel sind. Aber worauf nicht eingegangen wurde, ist der Punkt, dass aufgrund der speziellen Operationalisierung in diesem Fall, nämlich dass eine erstmalige Verschlechterung als dauerhaft bewertet wurde, wenn es die letzte Beobachtung war, das trat häufig im Komparatorarm auf, dass wir hier die Nachteile der Operationalisierung einer erstmaligen Verschlechterung haben, die Sie sehr korrekt und prägnant benannt haben, aber eben nur im Komparatorarm. Das heißt, wir haben hier die Nachteile der Operationalisierung als erstmalige Verschlechterung und dazu haben wir eine Verzerrung dadurch, weil wir die dauerhafte Verschlechterung in einem Arm gegenüber der de facto erstmaligen Verschlechterung im anderen Arm vergleichen. Zumindest habe ich das so verstanden. Das ist ein Punkt, mit dem ich, das muss ich sagen, methodisch und auch bezüglich der Bewertbarkeit der Daten meine Probleme habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. Das nehmen wir als Feststellung. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte das unterstreichen, was Frau Müller gerade gesagt hat. Ich glaube, das Problem liegt tatsächlich in der Art und Weise, wie das erhoben worden ist. Da kommt noch ein Punkt dazu, nicht nur die unterschiedlichen Beobachtungszeiten, sondern auch die relativ seltene Erhebung alle zwei Monate. Das kommt dann dazu, wenn ich nach vier Monaten den Progress im Median habe, dass ein Patient im Verlauf der Studie gegebenenfalls nur einmal gefragt worden ist und dann die erstmalige Verschlechterung in die Auswertung eingeht. Wenn man hier, was der Hersteller möchte, die dauerhafte Verschlechterung misst, muss man sich fragen, ob das überhaupt in dieser Studie gegeben ist. Die Zeit bis zum Progress ist in beiden Armen nicht sonderlich lang. Wir haben dann acht Monate versus vier Monate im Median. Das bedeutet, wenn man sich jetzt eine dauerhaft – – Also eine Patientin ist so weit, ihre Lebensqualität geht dauerhaft herunter. Das müsste man eigentlich viel länger erheben, auch über den Progress hinaus, auch für die Folgetherapien.

Frau Meyer hat eben erklärt, man kann sagen, dass die Lebensqualität durch Progress heruntergeht, durch Folgetherapien. Das ist alles in der Studie nicht gezeigt, weil Sie mit Progress aufgehört haben zu beobachten. Das wäre in der Studie möglich gewesen. Sie haben sogar einzelne Patienten nach Progress beobachtet, aber nur die Patienten, die wegen

unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben. Da kann man sich fragen, warum dann nicht alle anderen auch? Dann hätte man genau das gewusst, was Sie jetzt behaupten. Dann hätte man das genau nachvollziehen und entsprechende Auswertungen machen können. Noch besser wäre es gewesen, einfach weiter zu beobachten, also auch über den Progress hinaus und noch von mir aus bis zum Studienende. Aber das ist nicht passiert, und deshalb haben wir genau das, was Frau Müller gerade sagte: einen unfairen Vergleich in dieser Studie. Das ist der Grund, warum wir geschrieben haben: Eigentlich brauchen wir hier die erstmalige Verschlechterung, was natürlich richtig ist. Hier würden dann eher die Nebenwirkungen abgebildet, weil man sich die erste Verschlechterung anschaut; das ist klar. Aber die Frage ist: Bevor ich mit den Daten gar nichts anfangen kann, ist das immer noch das geringere Übel oder das bessere Maß, was man sich anschauen könnte.

Ich habe noch eine kurze Nachfrage zu den PROs, weil Sie auch da nachgereicht haben, und zwar zum BPI-SF. Sie haben Auswertungen zur ersten und zur dauerhaften Verschlechterung nachgereicht, und zwar zu dem 15-Prozent-Kriterium für das Responsekriterium. Beim BPI-SF haben Sie für alle Skalen zwei Punkte nachgereicht. Das entspricht für den schwersten Schmerz, also Frage 3, tatsächlich auch dem 15-Prozent-Kriterium, für die anderen nicht. Deshalb meine Frage, ob dieses Kriterium in der Studie präspezifiziert war oder nicht. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Meyer, bitte.

Frau Dr. Meyer (Novartis): Zu Ihrer letzten Frage: Das Kriterium war in der Studie nicht präspezifiziert. Wir haben das konsistent zu vorherigen Verfahren gehandhabt, wo das 2-Punkte-Kriterium schon akzeptiert wurde. Für alle anderen Skalen haben wir die 15 Punkte nachgeliefert, auch die Time-to-first. Wir waren hier absolut transparent. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Vervölgyi, noch eine kurze Nachfrage und dann Feierabend.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu habe ich eine kurze Nachfrage. Aber Sie könnten die 15 Prozent auch zu dem Impact-Score und zu der Schmerzsensitivität nachreichen? Das wäre möglich oder nicht? Dafür ist das 15-Prozent-Kriterium mit den zwei Punkten nicht erfüllt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Meyer.

Frau Dr. Meyer (Novartis): Das müsste grundsätzlich möglich sein. Da wir jetzt schon in dieser Auswertung über der MID liegen, die das IQWiG für relevant spezifiziert hat, haben wir für den BPI-SF die zwei Punkte nachgereicht, für alle anderen dann genau die 15 Prozent der Skalenbreite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kreuzeder ergänzend?

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Ich wollte gern noch eine Sache ergänzen, weil jetzt erste versus dauerhafte Verschlechterung diskutiert wurde, was schaut man an. Nur der Vollständigkeit halber: Wir haben die Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit der Stellungnahme nachgereicht, und auch da sehen wir für einige Skalen bei der Betrachtung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung positive Effekte. Das betrifft zum Beispiel in der

Gesamtpopulation ECOG-Performancestatus 1 die Rollenfunktion oder auch in dieser Subgruppe die Schmerzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kreuzeder, für diese Ergänzung. – Ich habe jetzt keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, die zurückliegende gute Stunde aus seiner Sicht zu würdigen. Wer macht das? Wieder Herr Dr. Stemmer oder macht das ein anderer? – Herr Dr. Stemmer, bitte.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Vielen Dank für Ihr Interesse, Ihre Fragen und diese sehr kritische Diskussion unserer Studienergebnisse. Besonders möchte ich mich bei den medizinischen Experten für die Bewertung von Alpelisib bedanken. Wir haben aus unserer Sicht gesehen, dass wir mit Alpelisib eine wichtige neue Therapieoption für lebensbedrohlich erkrankte Patientinnen haben. Wir haben gesehen, dass sich der patientenrelevante Zusatznutzen nach den Kriterien des G-BA insbesondere für Patientinnen in der weiter fortgeschrittenen Erkrankung, sprich: ECOG PS 1, sprich: Patientinnen mit Lungen-/Lebermetastasen zeigt. Das sind die Patienten, von denen wir von den Experten gelernt haben, dass das die Patientinnen sind, die behandelt werden, also besonders schwerkranke Patientinnen in dieser Indikation. Wir sehen in unseren Auswertungen sehr starke Effektstärken, wir sehen eine hohe Patientenrelevanz der Endpunkte Überleben, Schmerz und eine Konsistenz der Ergebnisse über die Gesamtpopulation, Teilpopulation, Subgruppen hinweg, sodass wir es durchaus für angebracht sehen, dass man für die Gesamtpopulation einen Zusatznutzen ableiten kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die klinischen Experten und die Vertreter des pU, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen, was heute hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke.

Schluss der Anhörung: 11:11 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-318-z Alpelisib

Stand: Oktober 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Alpelisib zur Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen:

- Operative Resektion
- Strahlentherapie
- Ovariectomie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen.

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschlüsse vom 2. Mai 2019 und 3. September 2020
- Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019
- Palbociclib: Beschlüsse vom 18. Mai 2017 und 22. März 2019
- Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschlüsse vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschlüsse vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alpelisib L01XX65 Piqray®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: „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.“
Antiestrogene:	
Tamoxifen L02BA01 Nolvadex®	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms. • Metastasierendes Mammakarzinom.
Toremifen L02BA02 Fareston®	First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.
Fulvestrant L02BA03 Faslodex®	Faslodex® ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: <ul style="list-style-type: none"> • die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder • mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. -in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben
Aromatase-Inhibitoren (nicht-steroidal):	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Anastrozol L02BG03 Arimidex®	Arimidex® ist angezeigt für die: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.
Letrozol L02BG04 Femara®	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. • Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vor-heriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. • First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. • Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. • Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.
Aromatase-Inhibitoren (steroidal):	
Exemestan L02BG06 Aromasin®	<ul style="list-style-type: none"> • adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 – 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. • Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.
Gestagene:	
Megestrolacetat L02AB01 Megestat®	Megestat® ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> • zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezidivierende Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal®	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> • metastasierendes Mammakarzinom • [...].

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga:

Leuprorelin L02AE02 Enantone-Gyn®	Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

Proteinkinase-Inhibitoren:

Everolimus L01XE10 Afinitor®	Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom: Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
Palbociclib L01XE33 IBRANCE®	IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs: <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Aromatasehemmer • in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Ribociclib L01XE42 Kisqali®	Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Abemaciclib
L01XE50
Verzenios®

Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.
Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-318-z (Alpelisib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. Oktober 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	13
3.3 Systematische Reviews.....	18
3.4 Leitlinien.....	39
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	56
Referenzen	58
Anhang	60

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Advanced Breast Cancer
AE	Adverse Events
AI	Aromatase Inhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Breast Cancer
CBR	Clinical Benefit Rate
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
CR	Complete Response
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ER	Estrogen Receptor
ET	Endokrine Therapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2-	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativ
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor (HR)-positiv
ITC	Indirect Treatment Comparison
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LHRH	LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone
LoE	Level of Evidence
MBC	Metastatic Breast Cancer
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival

PgR	Progesterone Receptor
PFS	Progression Free Survival
PR	Partial Response
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTF	Time to Treatment Failure
TTP	Time To Progression
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Initiale endokrine Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven, humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei prä- und postmenopausalen Frauen und bei Männern.

Hinweis: Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden AWG keine Indikation für eine Chemotherapie besteht (siehe Leitlinien). Daher werden SR und CR, in denen verschiedene Chemotherapie-Regimen (z.B. Monochemotherapie vs. Monochemotherapie; Monochemotherapie vs. Kombinationschemotherapie; Kombination aus Chemotherapie plus zielgerichtete Therapie vs. Chemotherapie) bei Patienten mit fortgeschrittenen Brustkrebs verglichen werden, nicht in der vorliegenden Evidenzsynopse abgebildet.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 15.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 09.11.2018 durchgeführt, die Folgerecherchen am 29.07.2019 und 10.02.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 3909 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 18 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. August 2020 - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)

Anwendungsgebiet

Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib mit Fulvestrant wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist die Patientengruppe „postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Letrozol:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2020 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. August 2020 - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)

Anwendungsgebiet

Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Der Beschluss vom 20. August 2020 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant in den Teilpopulationen: a1) postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben und b1) Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant, oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

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

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen oder
- Anastrozol oder
- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nichtsteroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2019 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Mai 2019 und 05. Dezember 2019 - Abemaciclib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)

Gültig bis: Patientengruppe a1), b1), b2) 15. März 2020

Anwendungsgebiet

Verzenio ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib mit einem Aromatasehemmer wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen.

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2019 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Mai 2019 - Abemaciclib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer)

Gültig bis: Patientengruppe a1) 31. Dezember 2022

Anwendungsgebiet

Verzenio ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib mit Fulvestrant wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen.

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2019 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juli 2019 - Palbociclib) Neubewertung nach Fristablauf – Patientenpopulation b1 und b2)

gültig bis: Patientengruppe a1) bis 02.01.2021

Anwendungsgebiet

Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer

- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten
Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH =Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Der Beschluss vom 22. März 2019 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant in den Teilpopulationen: b1) Postmenopausale Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist und b2) Prä-/ perimenopausale Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist.

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Prä-/perimenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) Postmenopausale Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen
oder
- Anastrozol
oder
- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,
oder
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,
oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,
oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b2) Prä-/perimenopausale Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

3.2 Cochrane Reviews

Lee C et al., 2017 [9].

Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer.

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of fulvestrant for hormone-sensitive locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women, as compared to other standard endocrine agents.

Methodik

Population:

Postmenopausal women who had hormone-sensitive breast cancer (ER-positive or PgR-positive, or both) and who were diagnosed with locally advanced breast cancer (TNM classifications: stages IIIA, IIIB, and IIIC) or metastatic breast cancer (TNM classification: stage IV).

Intervention:

Fulvestrant with or without other standard anticancer treatments (e.g. endocrine therapy or chemotherapy, or both).

Komparator:

- any standard endocrine agents (tamoxifen and aromatase inhibitors) not containing fulvestrant

- any other anticancer treatment (e.g. chemotherapy).

Endpunkte:

- PFS, TTP, TTF, OS; Quality of life, Tolerability
- Clinical benefit rate: defined as the proportion of women with an objective response or a best overall tumour assessment of stable disease

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche am 7.7.2015
- CENTRAL (via the Cochrane Library, Issue 6, 2015)
- MEDLINE and EMBASE from 2008 to 7 July 2015
- WHO ICTRP for all prospectively registered and ongoing trials
- major conference proceedings (ASCO and San Antonio Breast Cancer Symposium) and practice guidelines from major oncology groups (ASCO, ESMO, NCCN and Cancer Care Ontario).
- Handsearch in reference lists from relevant studies

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool, Assessment of heterogeneity by using Chi² test and I² statistic
- Assessment of quality of evidence by GRADE approach ('Summary of findings' tables)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=9 (n=4514)

Charakteristika der Population /der Studien:

- All participants postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer
- 4 studies with patients who had relapsed in the first instance and were naïve to treatment in the metastatic setting (FACT; FIRST; Howell, Fulvestrant vs Tamoxifen 2004; Mehta 2012) → first-line endocrine.
- Five studies enrolled women who had received prior endocrine treatment for metastatic disease (EFFECT; Howell, Fulvestrant vs Anastrozole 2002; Osborne 2002; SoFEA; Xu 2011) → second-line endocrine or more.
- All 9 included studies compared fulvestrant as the intervention against an established standard breast cancer treatment, that is:
 - the aromatase inhibitors anastrozole (non-steroidal) and
 - exemestane (steroidal),
 - and the selective oestrogen receptor modulator tamoxifen.
- All studies except one tested fulvestrant at the 250 mg dose level (with 500mg loading dose); FIRST was the only study to dose fulvestrant at the now-approved current and standard dosing of 500mg intramuscular injections monthly

Qualität der Studien:

- Most studies were high quality studies; 1 study with high risk of bias due to lack of blinded outcome assessment, 1 further study with high risk of other bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (OB)	Blinding of outcome assessment (TFP, CBR, Toxicity)	Blinding of outcome assessment (OL)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
EFECT	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FACT	●	●	?	●	●	●	●	●	●
FIRST	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Howell, Fulvestrant vs Anastrozole 2002	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Howell, Fulvestrant vs Tamoxifen 2004	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mehta 2012	●	●	?	●	?	●	●	●	●
Osborne 2002	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SoFEA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Xu 2011	●	●	●	●	?	●	●	●	?

Studienergebnisse (Results for fulvestrant vs. comparators (other endocrine therapy))

OS:

- Overall: HR 0.97, 95% CI 0.87 to 1.09; (p=0.62; 2480 women; I²=66%; high quality evidence) → no sign. difference
- Subgroup with approved dose (FIRST): HR 0.70, 95%CI 0.50 to 0.98 → superiority of fulvestrant (=firstline)

PFS:

- Overall: HR 0.95; 95%CI 0.89 to 1.02 (4258 women; 9 studies; moderate-quality evidence) → no significant differences
- Subgroup with approved dose (FIRST): HR of 0.66 (95% CI 0.47 to 0.93) 205 women
- second-line treatment: HR 0.96, 95% CI 0.88 to 1.04; 2255 women; 5 studies

Clinical benefit rate:

- Overall: RR 1.03 (95% CI 0.97 to 1.10); 4105 women; high-quality evidence
- Secondline: RR 1.03, 95% CI 0.92 to 1.15; 2105 women, 5 studies)

Quality of life:

- 4 studies reported quality of life (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) or Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptoms (FACT-ES) questionnaires) with follow-up ranging from 8.9 months to 38 months.
- None of the studies reported a difference in quality of life as per their analyses between participants receiving fulvestrant and other endocrine treatments but numerical data were not presented.

Toxicity: Assessment of 3 most common toxicities vasomotor, arthralgia + gynaecological toxicities (*nicht nach first- und secondline treatment differenziert*):

- Although there was some variation between the individual trials in the 3 examined toxicities, overall summary statistics were not significantly different between fulvestrant and the comparator drugs.

- vasomotor toxicity: RR 1.02 (95% CI 0.89, 1.18); 8 trials, 3544 women; $I^2=55%$, high-quality evidence,
- arthralgia: RR 0.96 (95%CI 0.86, 1.09); 7 trials, 3244 women; $I^2=59%$; high-quality evidence
- Gynaecological toxicity (urinary tract infection, vulvovaginal dryness, vaginal haemorrhage, vaginitis, and pelvic pain: RR 1.22 (95% CI 0.94, 1.57); 2848 women; $I^2= 66%$; high-quality evidence

Anmerkung/Fazit der Autoren

As evidenced from our pooled data from 4514 women, fulvestrant (mostly administered at the anachronistic dose of 250 mg) was as effective as other standard endocrine therapies with respect to efficacy (measured by PFS, CBR, overall survival), toxicity, and quality of life. It is important to highlight that even at this inferior dose, fulvestrant was as effective and well tolerated as other comparator endocrine therapies. In our one included study of fulvestrant at the 500 mg dose level, fulvestrant was superior to anastrozole (FIRST).

Kommentare zum Review

- HER2 Status der eingeschlossenen Studien unklar

Tosello et al., 2018 [18].

Breast surgery for metastatic breast cancer

Fragestellung

To assess the effect of breast surgery on women with metastatic breast cancer.

Methodik

Population:

- Women with metastatic breast cancer at initial diagnosis: TNM (tumour, lymph nodes, metastases) stage IV (Sobin 2002). This includes when breast cancer has spread beyond the breast, chest wall, and regional nodes. We applied no restrictions regarding age or histological type. If a study contained a subset of eligible participants, we would include them in the review as long as we could extract the relevant results.

Intervention:

- surgery plus systemic therapy

Komparator:

- systemic therapy alone

Endpunkte:

- primary outcomes were overall survival and quality of life.
- Secondary outcomes were progression-free survival (local and distant control), breast cancer-specific survival, and toxicity from local therapy.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Breast Cancer Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE (by PubMed) and Embase (by OvidSP) on 22 February 2016. We also searched ClinicalTrials.gov (22 February 2016) and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (24 February 2016).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach/GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included two trials enrolling 624 women

Charakteristika der Population:

- There were 426 women with ER-positive tumours; 200 women with ER negative tumours; 192 women with HER2-positive tumours; 421 with HER2-negative tumours; and 226 women with bone-only metastases.

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias) - OS	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Local PFS	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Distant PFS	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Breast cancer-specific survival	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Toxicity	Blinding of outcome assessment (selection bias) - OS	Blinding of outcome assessment (selection bias) - Quality of life	Blinding of outcome assessment (selection bias) - Local PFS	Blinding of outcome assessment (selection bias) - Distant PFS	Blinding of outcome assessment (selection bias) - Breast cancer-specific survival	Blinding of outcome assessment (selection bias) - Toxicity	Incomplete outcome data (attrition bias) - OS	Incomplete outcome data (attrition bias) - Quality of life	Incomplete outcome data (attrition bias) - Local PFS	Incomplete outcome data (attrition bias) - Distant PFS	Incomplete outcome data (attrition bias) - Breast cancer-specific survival	Incomplete outcome data (attrition bias) - Toxicity	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	
Badwe 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Sorlin 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

- Siehe weitere Details bei Ergebnisdarstellung

Studienergebnisse:

- It is uncertain whether breast surgery improves overall survival as the quality of the evidence has been assessed as very low (n.s.; 2 studies; 624 women). Breast surgery may improve local progression-free survival (HR 0.22, 95% CI 0.08 to 0.57; 2 studies; 607 women; low quality evidence), while it probably worsened distant progression-free survival (HR 1.42, 95% CI 1.08 to 1.86; 1 study; 350 women; moderate-quality evidence).
 - For both HER2-positive and -negative subgroups, the results were consistent with the main analysis.
 - For both ER-positive and -negative subgroups, the results were consistent with the main analysis.
- The two included studies did not measure breast cancer-specific survival.
- The two studies did not report quality of life.

- Toxicity from local therapy was reported by 30-day mortality and did not appear to differ between the two groups (RR 0.99, 95% CI 0.14 to 6.90; 1 study; 274 women; low-quality evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on existing evidence from two randomised clinical trials, it is not possible to make definitive conclusions on the benefits and risks of breast surgery associated with systemic treatment for women diagnosed with metastatic breast cancer. Until the ongoing clinical trials are finalised, the decision to perform breast surgery in these women should be individualised and shared between the physician and the patient considering the potential risks, benefits, and costs of each intervention.

Kommentare zum Review

- Heterogene Patientenpopulation hinsichtlich Rezeptorstatus:
 - Einschluss von ER+ und ER- Patientinnen
 - Einschluss von HER + und HER- Patientinnen
- 1 Studie mit Patientinnen mit Chemotherapie-Vorbehandlung

3.3 Systematische Reviews

Ding W et al., 2018 [3].

The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To explore whether CDK4/6 inhibitors had a significantly benefit to treating hormone receptor-positive (HR-positive)/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-negative) advanced breast cancer

Methodik

Population:

- patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer

Intervention:

- CDK4/6 inhibitors

Komparator:

- K.A. siehe „Charakteristika der Population“

Endpunkte:

- progression-free survival, response, and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library from January 1980 to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (2x Palbociclib, 2x Ribociclib, 2 Abemaciclib) records containing 3182 patients

Charakteristika der Population:

Table 1

Characteristics of included studies and outcome events.

Trials	Finn 2014 ⁽⁹⁾	Finn 2016 ⁽¹⁰⁾	Hortobagyi 2016 ⁽¹¹⁾	Cristofanilli 2016 ⁽¹²⁾	Sledge 2017 ⁽¹⁴⁾	Goetz 2017 ⁽¹⁵⁾
Information of the included trials						
Regions	50 sites in 12 countries	186 sites in 17 countries	223 sites in 29 countries	144 sites in 17 countries	142 sites in 19 countries	158 sites in 22 countries
Phases	I	II	II	II	III	II
Accrual dates	December 22, 2009, and May 12, 2012	February 2013 and July 2014	January 24, 2014, and March 24, 2015	October 7, 2013, and August 26, 2014	August 7, 2014, and December 29, 2015	November 18, 2014, and November 11, 2015
Inclusion criteria and study design						
Inclusion criteria	Postmenopausal; HR+, HER2- ABC; first-line	Postmenopausal; HR+, HER2- ABC; first-line	Postmenopausal; HR+, HER2- ABC; first-line	Any menopausal status; HR+, HER2- ABC; second-line	Any menopausal status; HR+, HER2- ABC; second-line	Postmenopausal; HR+, HER2- ABC; first-line
Study design	Palbociclib (125mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5 mg daily) vs placebo + letrozole (2.5mg daily)	Palbociclib (125mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5mg daily) vs placebo + letrozole (2.5mg daily)	Ribociclib (600mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5mg daily) vs placebo + letrozole (2.5 mg daily)	Palbociclib (125mg daily for 21 d every 28 d) + fulvestrant (500mg every 28 d) vs placebo + fulvestrant (500mg every 28 d)	Abemaciclib (150mg twice daily every 28 d) + fulvestrant (500 mg every 28 d) vs placebo + fulvestrant (500 mg every 28 d)	Abemaciclib (150 mg twice daily every 28 d) + anastrozole (1 mg daily) or letrozole (2.5 mg daily) vs placebo + anastrozole (1 mg daily) or letrozole (2.5 mg daily)
Patient demographic characteristic						
Age, y	T: 63 (54-71) C: 64 (56-70)	T: 62 (30-88) C: 61 (28-88)	T: 62 (23-91) C: 63 (29-88)	T: 57 (30-88) C: 56 (29-80)	T: 59 (32-91) C: 63 (29-88)	T: 63 (38-87) C: 63 (32-88)
No. of patients	T: 84 C: 81	T: 444 C: 222	T: 334 C: 334	T: 347 C: 174	T: 446 C: 223	T: 328 C: 165
Outcomes assessment						
Primary end point	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival
Secondary end point	Objective response, the clinical benefit response	Objective response, the clinical benefit response	Objective response, the clinical benefit response	Objective response, the clinical benefit response	Objective response rate, the clinical benefit response	Objective response rate, the clinical benefit response

ABC = advanced breast cancer, C = control group, HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative, HR+ = hormone receptor positive, T = treatment group (also known as CDK4/6 inhibitor group).

Qualität der Studien:

- For allocation concealment, the risk of bias was unclear in 3 RCTs with an allocation scheme which was not mentioned in the trials. For random sequence generation, the risk of bias was unclear in 2 RCT studies. For the performance bias and detection bias, the risk was high in one study and unclear in another one. Except these 3 outliers, no high or unclear risk of bias was observed in any other studies.

Studienergebnisse:

- The result showed the CDK4/6 inhibitor group had a longer progression-free survival (PFS) (hazard ratio=0.51; 95% confidence interval [CI], 0.46-0.57, P < .00001), a better objective response (risk rate=1.53; 95% CI, 1.35-1.74, P < .00001), as well as a better clinical benefit response (risk rate=1.29; 95% CI, 1.13-1.47, P=.0001).
- Besides, subgroup analyses of PFS according to stratification factors and other baseline characteristics confirmed a great performance of CDK4/6 inhibitors across the all subgroups.
- As for neutropenia, all grades of it were substantially more frequent in the CDK4/6 inhibitor group (65%), compared with the control group (5%). Interestingly, grade 3 or 4 neutropenia was found among 43% of patients in the CDK4/6 inhibitor group and among 1% of patients in the control group. Meanwhile, leucopenia with all grades also appeared much more common in the CDK4/6 inhibitor group than in the control group (35% and 3% respectively), especially grade 3 or 4 leucopenia. Furthermore, infection, fatigue, nausea, anemia,

thrombocytopenia, alopecia, nausea, rash, constipation, vomiting, and stomatitis were also more common in the CDK4/6 inhibitor group. Serious adverse events from any cause were occurred among 308 (19%) persons of 1974 patients in the CDK4/6 inhibitor group, and among 121 people (12%) of 1185 patients in the control group.

Subgroup sensitivity and analysis for progression-free survival

	HR (95% CI)	P	I ² , %
1. Subgroup analysis			
Age			
<65 y	0.50 (0.44-0.57)	<.00001	11
≥65 y	0.56 (0.47-0.67)	<.00001	0
Visceral metastasis			
Yes	0.57 (0.47-0.62)	<.00001	0
No	0.50 (0.42-0.59)	<.00001	23
Bone-only metastasis			
Yes	0.47 (0.34-0.65)	<.0001	17
No	0.56 (0.47-0.66)	<.00001	35
Race			
Asian	0.46 (0.36-0.59)	<.00001	0
Non-Asian	0.56 (0.49-0.64)	<.00001	24
Disease-free interval			
<12 mo	0.51 (0.38-0.68)	<.00001	20
≥12 mo	0.48 (0.37-0.61)	<.00001	0
Newly metastatic disease			
Yes	0.58 (0.43-0.79)	.0005	33
No	0.55 (0.45-0.67)	<.00001	0
Previous hormonal therapy			
Yes	0.48 (0.40-0.56)	<.00001	0
No	0.56 (0.48,0.66)	<.00001	0
Previous chemotherapy			
Yes	0.51 (0.43-0.61)	<.00001	0
No	0.51 (0.41-0.62)	<.00001	47
ECOG performance status			
0	0.55 (0.45-0.65)	<.00001	0
1 or 2	0.55 (0.46,0.67)	<.00001	0
Hormone-receptor status			
ER and PR-positive	0.55 (0.45-0.67)	<.0001	0%
Other	0.48 (0.36-0.64)	<.00001	0%
Palbociclib vs ribociclib vs abemaciclib			
Palbociclib	0.51 (0.43-0.60)	<.00001	37
Ribociclib	0.56 (0.43-0.72)	<.00001	—
Abemaciclib	0.49 (0.41,0.59)	<.00001	0
First-line vs second-line			
First-line	0.56 (0.48-0.65)	<.00001	0
Second-line	0.46 (0.39-0.55)	<.00001	—
2. Sensitivity analysis			
Excluding Finn 2014 trial	0.51 (0.46-0.56)	<.00001	3

Anmerkung/Fazit der Autoren

CDK4/6 inhibitors can significantly prolong the PFS and improve the objective response or clinical benefit response, which was confirmed in every subgroup of the meta-analysis we performed. Adverse events are reversible, and the rate of discontinuation due to adverse events is low. Further studies should focus on whether treating with CDK4/6 inhibitors can significantly prolong the overall survival of patients with advanced breast cancer.

Kommentare zum Review

- Eingeschlossene Studien umfassen first- oder secondline endocrine setting, Subgruppenanalyse nach Setting durchgeführt

Messina C et al., 2018 [12].

CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials

Fragestellung

We performed a meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) to better define the benefit and the risk of CDK4/6 inhibitors plus ET for endocrine-sensitive or endocrine-resistant population in metastatic HR+/HER2- breast cancer.

Methodik

Population:

- Patientes with metastatic HR+/HER2- breast cancer

Intervention:

- CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy (ET)

Komparator:

- ET

Endpunkte:

- PFS, ORR, Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and the Cochrane Library with no data restriction was carried out up to 30 June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Incomplete outcome data addressed bias assessment: Adequate sequence generation, Allocation concealment, Masking, Free of selective reporting

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 4.578 patients

Charakteristika der Population:

- 5 RCTs first-line
- 2 RCTs seconded-line
- 1 RCT first and seconded-line
- Genaue Beschreibung der Studien siehe Anhang 1

Qualität der Studien:

Table 2 Risks of bias assessment of the randomized studies included in the present meta-analysis

Trial	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Masking	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting
MONALEESA-2 [9]	A computer-generated randomization schedule was used	Parallel assignment	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
MONARCH-2 [11]	A computer-generated randomization schedule was used	Web-based randomization scheme	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
MONARCH-3 [12]	A computer-generated randomization schedule was used	Centralized interactive Web response system	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
PALOMA-1 [7]	A computer-generated randomization schedule was used	Centralized interactive Web-based randomization system	Open label design	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported
PALOMA-2 [8]	A computer-generated randomization schedule was used	Randomization by interactive randomization technology	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
PALOMA-3 [10]	A computer-generated randomization schedule was used	Randomization by interactive randomization technology	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
MONALEESA-3	A computer-generated randomization schedule was used	Randomization by interactive randomization technology	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature
MONALEESA-7	A computer-generated randomization schedule was used	Randomization by interactive randomization technology	Blinding of participants and personnel	All randomized patients included in analyses	All outcome of interest reported. OS data are not mature

Studienergebnisse:

- PFS: A total of 2009 patients were enrolled in the CDKi plus ET arm and 1381 in the ET arm.
 - The addition of CDKi to ET was associated with a statistically significant PFS benefit (HR 0.55, 95% CI 0.50–0.62) for metastatic HR+/ HER2– breast cancer patients in endocrine-sensitive setting. Moreover, combination treatment improved PFS both in women with visceral metastasis at presentation (HR 0.55, 95% CI 0.47–0.65) and in those with non-visceral metastasis (HR 0.56, 95% CI 0.46–0.68).
 - Three phase III trials [10, 11] assessed the efficacy of CDKi plus ET versus ET alone and reported PFS HRs in endocrine-resistant setting: hence results were suitable for our meta-analysis (Fig. 2b). A total of 791 women were enrolled in the CDKi plus ET arm and 395 in the ET arm. All the women included in the two trials had been previously treated with ET. The addition of CDKi to ET was associated with a statistically significant PFS benefit (HR 0.51, 95% CI 0.43–0.61). The PFS advantage was significantly maintained both in patients with visceral metastasis (HR 0.47, 95% CI 0.38–0.58) and in those with non-visceral metastasis (HR 0.56, 95% CI 0.43–0.73).

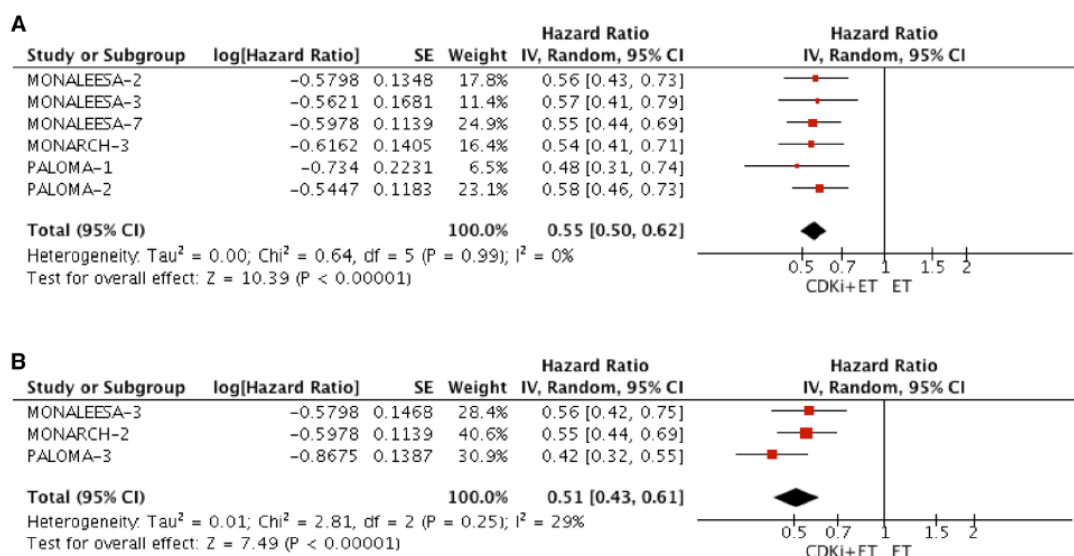


Fig. 2 Forest plot of hazard ratios (HRs) for progression-free survival (PFS) in eight randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy compared ET alone for endocrine-sensitive (a), endocrine-resistant (b) advanced HR+ HER2– breast cancer women. Pooling

HRs were computed using random-effects models. The bars indicate 95% confidence intervals. *CDKi* cyclin-dependent kinase inhibitor, *ET* endocrine therapy

- Response: One phase II trial [7] and four phase III trials [8, 9, 12, 13] included in our systematic review reported on ORR events occurring in the CDKi plus ET arm and in the ET alone arm, respectively (Fig. 4). A total of 871 ORR events occurred among 1525 patients treated with CDKi plus ET, and 786 in the 1139 women receiving ET alone.
 - The combination of CDKi plus ET significantly improved the ORR compared to ET alone (ORs: 0.62, 95% CI 0.52–0.73) (Fig. 4a).
 - Two phase III trials reported the OR events occurring in the CDKi plus ET arm and in the ET alone arm, respectively, in endocrine-resistant setting: hence results were suitable for our meta-analysis (Fig. 4b). A total of 570 ORR events occurred among 793 patients treated with CDKi plus ET and 350 in the 397 women assigned to fulvestrant alone. The addition of CDKi–ET was associated with a statistically significant ORR benefit (ORs 0.33, 95% CI 0.24–0.47).

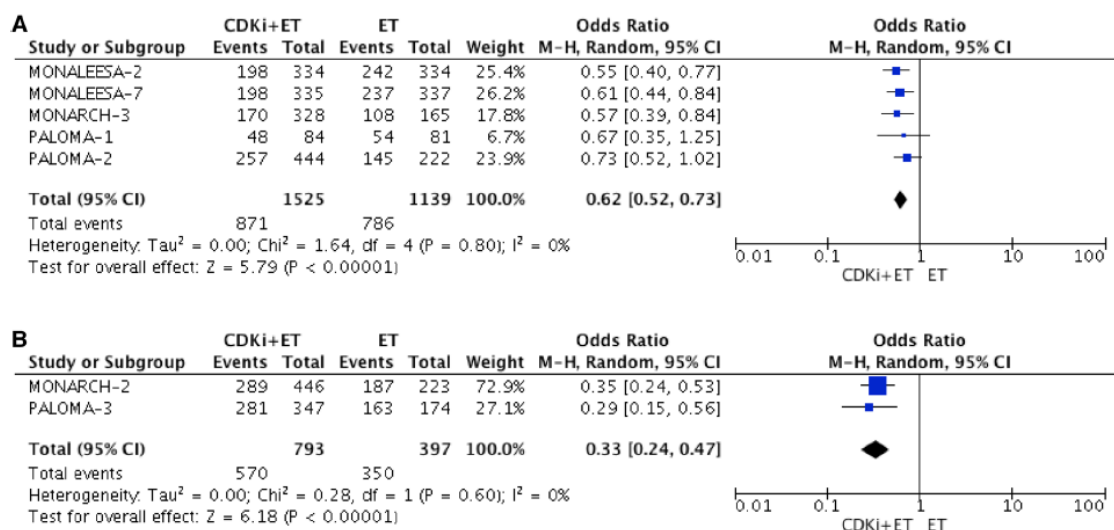


Fig. 4 Forest plot of Odds ratios (ORs) objective response rate (ORR) in seven randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy (ET) compared ET alone for endocrine-sensitive disease (a), endocrine-resistant disease (b) in advanced or metastatic HR+ HER2–

breast cancer women. Pooling ORs were computed using random-effects models. The bars indicate 95% confidence intervals. *CDKi* cyclin-dependent kinase inhibitor, *ET* endocrine therapy, *ORs* Odds ratios

- Toxicities: All the trials included in our systematic review reported G3–G4 AEs occurring in the CDKi plus ET arm and in the ET alone arm (Fig. 5a). A total of 1107 out of 1541 patients (71.8%) treated with CDKi plus ET developed G3–G4 AEs compared to 313 out of 1127 women (27.8%) assigned to treatment with ET alone in endocrine-sensitive setting. The pooled ORs was 7.51 (95% CI 5.52–10.21), indicating a much higher probability of developing ≥ G3–G4 AEs for patients treated with CDKi and ET (Fig. 5a); however, significant heterogeneity between the four studies emerged (I² 63%).
 - Two phase III trials [10, 11] included in our systematic review assessed the activity of CDKi plus ET vs ET alone in endocrine-resistant setting: hence again results were suitable for our meta-analysis. A total of 506 out of 791 patients (64%) treated with CDKi plus ET, and 82 out of 395 women (20.7%) assigned to ET alone developed G3–G4 AEs. The pooled ORs was 7.09 (95% CI 3.53–14.25), again indicating a much higher probability of developing G3–G4 AEs for patients treated with CDKi plus ET (Fig. 5b); however, significant heterogeneity between the two studies emerged (I² 83%).
 - Again, we pooled together the eight randomized trials to assess the global impact in terms of G3–G4 AEs of combining CDKi with ET compared to ET alone. A total of 2006 out of 2815 patients (71.2%) treated with CDKi plus ET and 411 out of 1763 women (23.3%)

assigned to ET alone developed G3–G4 AEs. The pooled ORs was 9.64 (95% CI 6.00–15.49), indicating a much higher probability of developing G3–G4 AEs for patients treated with CDKi and ET (Fig. 5c); significant heterogeneity between the eight studies emerged (I² 90%). However, the increased chance of developing G3–G4 toxicities for patients treated with CDKi plus ET may be influenced mostly by the odds to develop G3–G4 neutropenia (OR 10.88, 95% CI 6.53–18.14; Fig. 6).

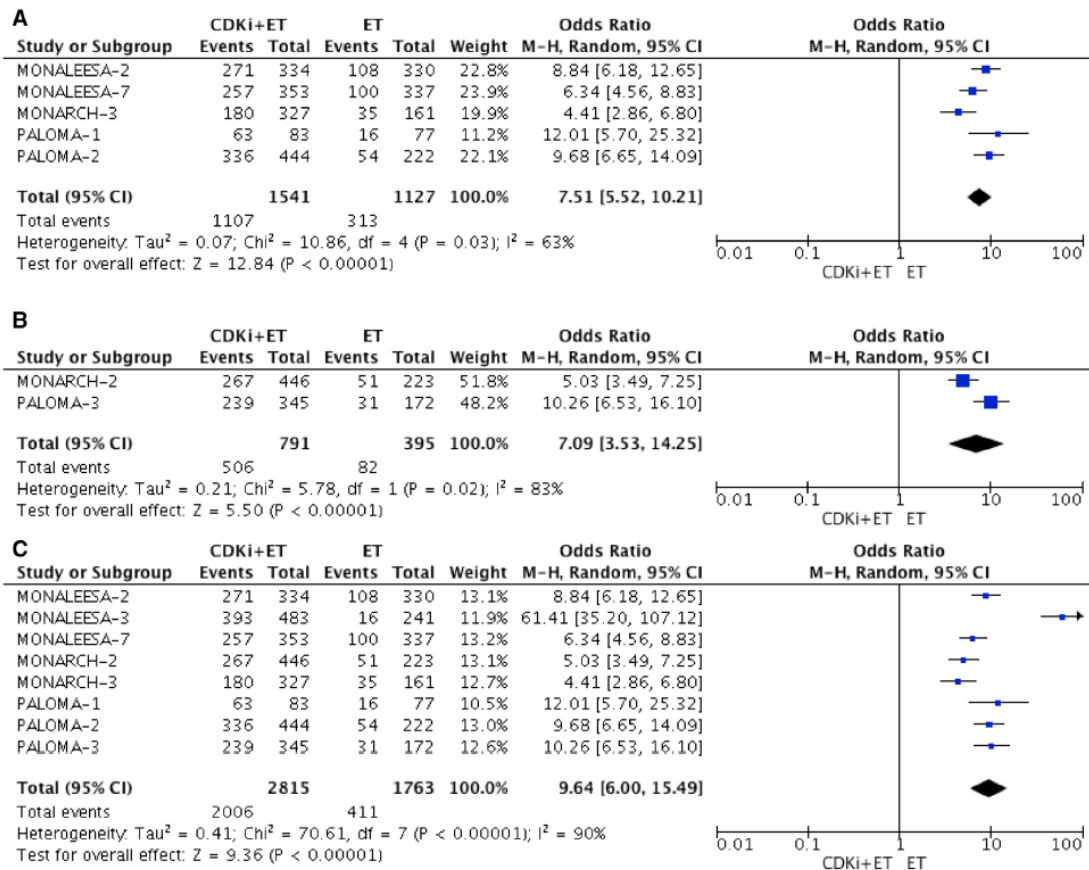


Fig. 5 Forest plot of odds ratios (ORs) for \geq G3–G4 AE in eight randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy (ET) compared ET alone for endocrine-sensitive (a), endocrine-resistant (b), and overall population in advanced HR+ HER2– breast cancer

women. Pooling ORs were computed using random-effects models. The bars indicate 95% confidence intervals. *CDKi* cyclin-dependent kinase inhibitor, *ET* endocrine therapy, *ORs* odds ratios

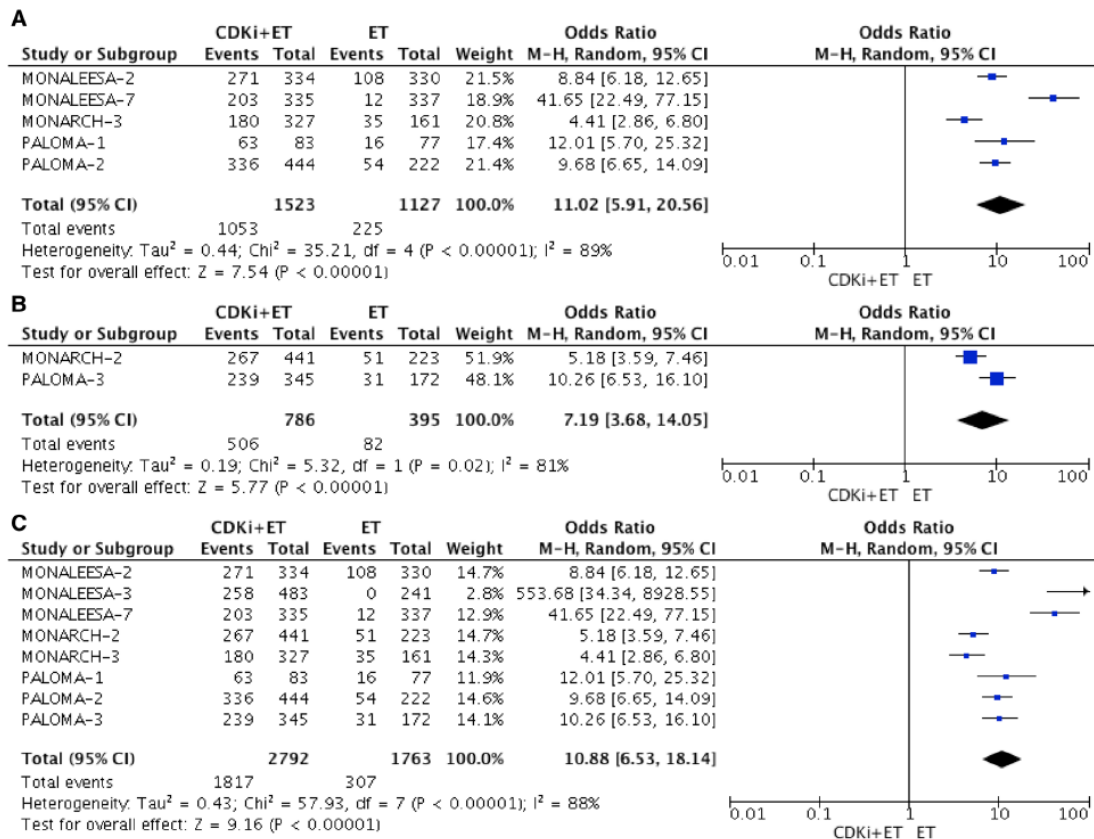


Fig. 6 Forest plot of odds ratios (ORs) for \geq G3–G4 neutropenia in eight randomized trials of CDK inhibitors plus endocrine therapy (ET) compared ET alone for endocrine-sensitive (a), endocrine-resistant (b), and overall population (c) in advanced HR+ HER2–

breast cancer women. Pooling ORs were computed using random-effects models. The bars indicate 95% confidence intervals. *CDKi* cyclin-dependent kinase inhibitor, *ET* endocrine therapy, *ORs* odds ratios

Anmerkung/Fazit der Autoren

Emerging data provide a new standard treatment for advanced HR+ / Her2– breast cancer, regardless of menopausal status, prior hormonal/chemotherapy treatments delivered, sites of metastasis. However, benefits should be balanced with longer treatment duration, toxicities, and costs. Mature OS data are awaited. Head-to-head trials are warranted to compare the efficacy of CDKi plus ET or chemotherapy especially for women with high tumour burden and visceral metastases in order to improve patient's selection and maximize the benefit from the combined approach.

Kommentare zum Review

- Eingeschlossene Studien umfassen firstline und/oder secondline endocrine therapy, Analysen getrennt nach setting
- Weitere Reviews zu dem Thema:
 - SR von Shohdy et al. 2017 [17]. thematisiert gastrointestinale Nebenwirkungen von CDK4/6 Inhibitoren (Fazit: CDK4/6 inhibitors not associated with higher-grade GI toxicities, but stat. sign. higher risk for all-grade GI toxicities)

Patterson-Lomba O et al., 2019 [14].

Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer

Fragestellung

We conducted a systematic review and assessed the feasibility of an indirect treatment comparison (ITC) to characterize the comparative efficacy of endocrine-based therapies in this setting.

Methodik

Population:

- Premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer

Intervention/Komparator:

The interventions will include at least one of the following therapies, either as monotherapy or as part of a combination therapy:

- Endocrine therapy: letrozole, anastrozole, exemestane, tamoxifen, fulvestrant
- Targeted therapy: palbociclib, ribociclib/LEE011, abemaciclib
- Chemotherapy: capecitabine, doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, cyclophosphamide, eribulin

Endpunkte:

At least one of the following outcomes is reported:

- Efficacy outcomes: Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS), Time to progression (TTP) , Overall response rate (ORR)
- Safety outcomes: Adverse events (AEs), Serious AEs (SAEs), Discontinuation due to AE, All-cause discontinuation
- HRQOL outcomes: European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-BR23), Functional assessment of cancer therapy for breast cancer (FACT-B), EQ-5D, Other QoL measures

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (2007-December 26, 2017), MEDLINE (R) In-Process (2007-December 26, 2017), EMBASE (2007 week 1-2017 week 52), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (2007-December 19 2017), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2007-November 2017), and Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (2007-2017). The search also included several conference proceedings.

Qualitätsbewertung der Studien:

- adapted from the “Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care”

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs

Charakteristika der Population:

- The sample size per treatment arm of premenopausal women in the identified trials was relatively small (range, 36-72), except for the MONALEESA-7 trial (335-337)
- MONALEESA-7 trial is the only trial in the first-line treatment setting for metastatic disease, whereas the patient population in the other trials had progressed after prior ET either in the metastatic setting, and in the case of MONARCH 2, patients either progressed ≤12 months after adjuvant ET or while receiving ET for mBC.

TABLE 2 Baseline characteristics

Characteristics ^a	PALOMA-3*		MONARCH-2		KCSG BR10-04*			MONALEESA-7*	
	Palbociclib + fulvestrant + goserelin	Placebo + fulvestrant + goserelin	Abemaciclib + fulvestrant + GnRHa	Placebo + fulvestrant + GnRHa	Fulvestrant + goserelin	Anastrozole + goserelin	Goserelin alone	Ribociclib + NSAI/ tamoxifen + goserelin	Placebo + NSAI/ tamoxifen + goserelin
Trial phase	III		III		II			III	
Sample size, N	72	36	72	42	44	47	47	335	337
Age (y)									
Median (Range)	NR ^b	NR ^b	46 (32-57)	47 (32-66)	42.9 (28.0-53.0)	44.1 (23.0-53.0)	42.3 (32.0-55.0)	43 (25-58)	45 (29-58)
Race/Ethnicity, N (%)									
White	37 (51.4)	21 (58.3)	14 (19.4) ^c	16 (38.1) ^c	NR	NR	NR	187 (55.8)	201 (59.6)
Asian	31 (43.1)	13 (36.1)	51 (70.8) ^c	24 (57.1) ^c	NR	NR	NR	99 (29.6)	99 (29.4)
Black	NR ^b	NR ^b	NR ^c	NR ^c	NR	NR	NR	10 (3.0)	9 (2.7)
Native American	NR	NR	NR ^c	NR ^c	NR	NR	NR	3 (0.9)	3 (0.9)
Other	4 (5.6) ^d	2 (5.6) ^d	7 (9.7) ^d	2 (4.7) ^d	NR	NR	NR	16 (4.8) ^d	7 (2.1) ^d
Unknown	NR	NR	NR ^c	NR ^c	NR	NR	NR	20 (6.0)	18 (5.3)
Performance status, N (%)									
ECOG 0	NR	NR	NR	NR	27 (61.4)	26 (55.3)	31 (66.0)	245 (73.1)	255 (75.7)
ECOG 1	NR	NR	NR	NR	16 (36.4)	19 (40.4)	16 (34.0)	87 (26.0)	78 (23.1)
ECOG 2	NR	NR	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ECOG >2	NR	NR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	NR	NR	NR	NR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.9)
Prior therapy, N (%)									
Endocrine therapy	72 (100.0)	36 (100.0)	72 (100)	42 (100)	NR	NR	NR	127 (37.9) ^e	141 (41.8) ^e
Chemotherapy	23 (31.9) ^f	12 (33.3) ^f	NR	NR	10 (22.7)	10 (21.3)	12 (25.5)	185 (55.2) ^g	185 (54.8) ^g
Cancer stage, N (%)									
Locally advanced	NR	NR	0 (0.0) ^c	0 (0.0) ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Metastatic	NR	NR	72 (100.0) ^c	42 (100.0) ^c	44 (100.0)	47 (100.0)	47 (100.0)	334 (99.7)	336 (99.7)

Abbreviation(s): ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonist (eg, goserelin); NR, not reported; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor.

^aBaseline characteristics are for the entire trial population. Trials with * have 100% pre- or peri-menopausal population or report baseline characteristics for the pre- or peri-menopausal population.

^bAge was reported as number and percentage for the following age groups: ≤40, 40-50, and >50 y old.

^cThe data has been extracted from the 2018 ASCO Annual Meeting Presentation.

^dOther includes Black, Native American and etc when these categories have not been reported separately.

^ePrior (neo) adjuvant endocrine therapy.

^fPrevious chemotherapy in metastatic setting. Subjects are counted for each treatment of metastatic disease (± neoadjuvant) received.

^gCalculated as the sum of chemotherapy for (neo) adjuvant only and advanced disease.

Qualität der Studien:

- The included trials were all well-conducted and the risk of bias was low to moderate, with concealment of allocation (with the exception of KCSG BR10-04).

Studienergebnisse:

- PFS HR for the premenopausal population was reported in PALOMA-3 (palbociclib vs placebo arm: 0.50 [0.29-0.87]), MONARCH-2 (abemaciclib vs placebo arm: 0.45, [0.26-0.75]), KCSG BR 10-04 (fulvestrant + goserelin vs goserelin: 0.61 [0.37-1.00]; anastrozole + goserelin vs goserelin: 0.98 [0.62-1.55]) and MONALEESA-7 (ribociclib vs placebo arm: 0.55 [0.44-0.69]).
- PALOMA-3, MONARCH-2 and MONALEESA-7 reported median PFS, while KCSG BR 10-04 reported TTP. The median time to progression or death is longer in MONALEESA-7 compared to the other three trials, partly due to the former trial being in the first-line setting. Overall response rate (ORR) was larger in MONARCH-2 compared to MONALEESA-7 and PALOMA-3. Only MONALEESA-7 reported quality of life outcomes in the premenopausal

population. Although there were differences between the PALOMA-3 and MONARCH-2 trials (eg, reference arms were slightly different [in MONARCH it was not specified that goserelin was the only GnRHa used], and patients had different prior treatment history [more patients in MONARCH-2 progressed within 12 months of adjuvant ET]), a naïve comparison of the PFS HR between these two trials indicates that abemaciclib + fulvestrant + GnRHa (HR = 0.45) is associated with a lower hazard of progression or death than palbociclib + fulvestrant + goserelin (HR = 0.50). However, due to the small sample size limitation, the confidence around these estimates are large and overlapping.

- No NMA conducted: disconnected network of the four identified trials corresponding to the PFS HR outcome (the only outcome reported for all trials): In order to form a fully connected network, strong clinical assumptions are needed, such as “pooling” endocrine-based therapies (ie, assume that the clinical efficacies of the comparator arms in PALOMA-3 [fulvestrant + goserelin], MONARCH-2 [fulvestrant + GnRHa] and MONALEESA-7 [NSAI/tamoxifen + goserelin] are all similar in terms of PFS). Moreover, MONALEESA 7 is in the first-line (ET-naïve) setting, while all other studies are in the ET-failure setting. Hence, to be able to compare the ribociclib arm with the rest of the therapies, it would have to be assumed that the PFS HRs are similar in the first-line and second line settings.

Anmerkung/Fazit der Autoren

To conclude, this systematic literature evaluation provides a comprehensive review of the available clinical trial evidence on the efficacy and safety of ET as treatments for premenopausal women with HR+/HER2- mBC. The search demonstrated the paucity of RCTs focusing on premenopausal HR+ HER2- mBC, with only four trials having reported relevant data in this setting. MONALEESA-7 is currently the only phase 3 trial focused on premenopausal HR+ HER2- mBC in the first-line setting. Efficacy results from the selected trials indicated that combining a CDK4/6 inhibitor with an endocrine monotherapy and a GnRHa led to improvements in PFS and ORR in premenopausal women with HR+/HER2- mBC in the first-line and ET-failure settings.

Kommentare zum Review

Review umfasst Studien mit ET-naiven Patientinnen als auch Studien mit ET-vorbehandelten Patientinnen (MONALEESA 7 is in the first-line (ET-naïve) setting, while all other studies are in the ET-failure setting)

Bottcher TM et al., 2019 [1].

Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib

Fragestellung

To evaluate available randomized trials on the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, everolimus, and the cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors, ribociclib, palbociclib and abemaciclib in combination with endocrine therapy (ETs) in HR+/HER2- MBC regarding efficacy, tolerability and safety.

Methodik

Population:

- HR+/HER2- MBC

Intervention:/Komparator:

- everolimus, abemaciclib, ribociclib or palbociclib in combination with ET vs. ET

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- A Pubmed search on the 2 November 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs
 - 4 Studies Patients received treatments as first-line metastatic treatment
 - 2 Studies previously treated for metastatic disease
 - 2 Studies: Mixed population

Charakteristika der Population:

Table 1. Study information and patient populations.

Studies	Bachelot et al. [25]	BOLERO-2 [26]	MONALEESA-2 [27]	PALOMA-1 [28]	PALOMA-2 [29]	PALOMA-3 [30]	MONARCH 2 [31]	MONARCH 3 [32]
Phase	II	III	III	II	III	III	III	III
Agent	EVE	EVE	RIB	PAL	PAL	PAL	ABE	ABE
ET combination	Tamoxifen	Exemestane	Letrozole	Letrozole	Letrozole	Fulvestrant	Fulvestrant	Letrozole 79.1% or anastrozole
No. of patients	111	724	668	165	666	521	669	493
Median age (yrs)	65	62	63	64	62	57	60	63
ECOG PS (%)								
0	50	60	61	55	52	62	60	60
1	41	36	39	45	47	38	39	40
2	6	3	0	0	1	0	0	0
Menopausal status (%) ^a								
Pre- or peri-menopausal	~	~	~	~	~	21	17	~
Postmenopausal	All	All	All	All	All	79	82.4	All
Prior ET (%)	All	All					All	
None	~	~	~	~	~	~	1	53
As neo-/adjuvant	41 ^b	~	52	33	56	22	59	47
As metastatic	67 ^b	~	~	~	~	78	38	~
First-line met. Treatment	~	21%	x	x	x	~	~	x
Prior met. Treatment	x	79%	~	~	~	x	38.20%	~
De novo metastatic disease	~	~	34	49	36	~	~	40
Site of metastases:								
Bone only (%)	27	~	22	18	22	~	27	22
Visceral (%)	53	56	59	49	49	60	56	53

When the sum does not equal 100%, it is due to missing patient information.

^apre- or peri-menopausal women received a gonadotropin-releasing hormone agonist.

^bin Bachelot et al. previous ET only refers to aromatase inhibitor treatment.

~ refers to not relevant.

- refers to no data.

EVE: everolimus; RIB: ribociclib; PAL: palbociclib; ABE: abemaciclib; ET: endocrine therapy; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; met: metastatic; mo: months; NR: Not Relevant.

Qualität der Studien:

	Risk of selection bias: [§] Randomization of patients	Risk of performance bias: Blinding	Loss to follow-up / risk of attrition bias: intervention group vs ET only group	ITT principle or PP analysis of (PFS etc.) results	Risk of detection bias: investigators of outcomes from tumor assessment	Other	Conclusion
Bachelot et al. [25]	Randomized, stratified Imbalance in PS 0; 59% vs 40%, favoring the everolimus group	Open label	0 (reported) lost to follow-up / 5.6% vs 3.5%	ITT and PP	Local (not blinded)		Serious limitations
BOLERO-2 [26]	Adequate, stratified	Double-blind	* No loss to follow-up was reported / Attrition: 8.5% vs. 2.5%	ITT	Both local and central results available		No serious limitations
MONALEE SA-2 [27]	Adequate, stratified	Double-blind	* No loss to follow-up was reported / Attrition: 4.5% vs. 5.4%	ITT	Local results on PFS, only a HR was listed from the independent review committee	Stopped early	Serious limitations
PALOMA-1 [28]	Randomized, stratified. Imbalance of visceral metastases; 44% vs. 53% favoring the palbociclib group	Open label	No loss to follow-up was reported / Attrition: 7.1% vs 13.6%	ITT	Local only (not blinded)		Serious limitations
PALOMA-2 [29]	Randomized, stratified. Imbalance in PS 0; 57.9% vs 45.9% favoring the palbociclib group	Double-blind	* 1 of 666 lost to follow-up / Attrition: 4.5% vs. 6.3%	ITT	Both local and blinded, independent central review results available		No serious limitations
PALOMA-3 [30]	Adequate, stratified	Double-blind	No loss to follow-up was reported / Attrition: 2.3% vs. 4.6%	ITT	Masked, independent central review		No serious limitations
MONARCH 2 [31]	Randomized, stratified.	Double-blind	Loss to follow-up: 6 of 446 vs 4 of 223 / Attrition: 2.5% vs. 1.8%	ITT	Both local and blinded, independent central review results available		No serious limitations
MONARCH 3 [32]	Randomized, stratified. Imbalance in treatment-free interval \geq 36 months; 62.7% vs 50% favoring the abemaciclib group	Double-blind	Loss to follow-up: 3 of 328 vs. 1 of 165 / Attrition: 1.5% vs. 2.4%	ITT	Both local and blinded, independent central review results available		No serious limitations

The attrition was calculated as the sum of those who never received the study treatments, protocol deviators, loss to follow up, the withdrawn consent at any time and other, divided by the ITT group.

§: selection bias also includes allocation concealment, but the information was unclear from all eight studies. According to GRADE 4, blinded trials are very likely to be concealed, and thus only the two open-label trials have a risk of bias.

*indicates that data was found in the supplementary data of the articles.

Abbreviations: ITT=Intention to treat, PP=per protocol, PS=performance status, HR=hazard ratio, PFS=progression free survival, ET=endocrine therapy

Studienergebnisse:

- The efficacy results reported in the eight RCTs are listed in Table 2. In terms of first-line trials, the two palbociclib trials reported a median PFS of 20.2 months in the combination group versus 10.2 months in the ET only group (the corresponding hazard ratio (HR) for disease progression or death was 0.49; 95% CI 0.32–0.75; one-sided $p < .0001$), and 30.5 versus 19.3 months (HR 0.65; 95% CI 0.51–0.84; $p = .001$). It suggests an increase of the PFS of 10–11 months when adding palbociclib to ET. The PFSs were not reached in the first-line abemaciclib trial (HR 0.51 (0.36–0.72; $p = .0001$) [32], nor in the ribociclib group in MONALEESA-2, where the HR determined by blinded reviewers was 0.59 (95% CI 0.43–0.72; $p = .002$) [27], both suggesting a significant benefit from adding a CDK4/6 inhibitor.

Table 2. Efficacy outcomes of included clinical trials.

Studies	Bachelot et al. [25]	BOLERO-2 [26, 33]	MONALEESA-2 [27] ^a	PALOMA-1 [28] ^a	PALOMA-2 [29] ^a	PALOMA-3 [30]	MONARCH2 [31]	MONARCH 3 [32] ^a
Study groups	EVE + ET	EVE + ET	RIB + ET	PAL + ET	PAL + ET	PAL + ET	ABE + ET	ABE + ET
Med. PFS (mo)	–	10.6 ^b	NR	20.2	30.5 ^b	9.5	22.4 ^b	NR ^b
(95% CI)	–	(9.5–NR)	(19.3–NR)	(13.8–27.5)	(24.7–NR)	(9.2–11)	(16.4–30.6)	(10.2 ^b)
Med. TTP (mo)	8.6	–	–	–	–	–	–	–
(95% CI)	(6–14)	–	–	–	–	–	–	–
HR (95% CI; p-value)	0.54 (0.36–0.81; p = .0021)	0.36 ^b (0.27–0.47; p < .001)	0.59 ^b (0.43–0.72; p = .002)	0.49 (0.32–0.75; one-sided p < .0001)	0.65 ^b (0.51–0.84; p = .001)	0.46 (0.36–0.59; p < .0001)	0.46 ^b (0.36–0.58; p < .001)	0.51 ^b (0.36–0.72; p = .000102)
Med. OS (mo)	NR	31.0	NR	37.5	NR	NR	NR	NR
HR (95% CI)	0.45 (0.24–0.81)	0.89 (0.73–1.10)	–	0.81 (0.49–1.35)	–	–	–	–
Best overall response:								
ORR, ITT (%)	8.7	7	40.7	43	42.1	19	35.2	48.2
(95% CI)	–	(4.9–9.7)	(35.4–46.0)	(32–54)	(37.5–46.9)	(15.0–23.6)	(30.8–39.6)	(42.8–53.6)
OR, p-value	–	–, p < .001	–, p < .001	–, p = .13	1.4, p = .06	2.47, p = .0019	2.82, p < .001	1.8, p = .002
SD, ITT (%)	–	74.6	28.4	38	–	61	37.0	29.9
(95% CI)	–	(64.4)	(33.2)	(25–45)	–	(54–67)	(30.9–39.9)	(27.3–37.0)
ORR, MD (%)	14	–	52.7	55	55.3	25	48.1	59.2
(95% CI)	(11–17)	–	(45.3–60.1)	(47–69)	(47–69)	(17–33)	(41.1–55.1)	(52.2–66.2)
SD, MD (%)	–	–	37.1	31	–	53	25.2	20.2
(95% CI)	–	–	(28.8–45.4)	(25–33)	–	(40–67)	(18.2–32.2)	(15.2–25.2)
CBR, ITT (%)	61	–	79.6	81	84.9	67	72.2	78.0
(95% CI)	(47–74)	–	(75–84)	(71–89)	(81–88)	(61–72)	(68–76.4)	(73.6–82.5)
p-value	–	–	.02	.0009	<.001	.0001	<.001	.101

^aIndicates the trials analyzing first-line treatment.

^bNumbers were the ones assessed by blinded reviewers, when more was available. See Table A in supplementary material for more details on blinding.

EVE: everolimus; RIB: ribociclib; PAL: palbociclib; ABE: abemaciclib; P: placebo; med: median; PFS: progression free survival; TTP: time to progression; ET: endocrine therapy; MO: months; HR: Hazard ratio; OS: overall survival (defined as time from randomization to death); ORR: objective response rate (including complete and partial response); SD: stable disease (Note the definitions vary across studies); MD: for patients with measurable disease (as defined in the RECIST criteria; except for in BOLERO-2 and MONALEESA-2); CBR: clinical benefit rate for the ITT population defined as the sum of ORR and SD; NR: not reached.

Adverse Events

- **Everolimus:** Bachelot et al. [25] and BOLERO-2 [26] the most common grade 3 and 4 adverse events (AEs) in the everolimus groups included stomatitis (8% and 11%), anemia (6% and 2%), pneumonitis (3% and 2%) and hyperglycemia (4%). These adverse events (AEs) only occurred in 0–1% of the ET only group. In BOLERO-2, serious AEs occurred in 23% of patients in the everolimus group and in only 12% in the ET only group [26]. In total, 19% discontinued everolimus treatment because of AEs (versus 4% in the placebo arm) in the BOLERO-2 study [26], and 11% (versus 4%) in the study by Bachelot et al. [25]. The death of 1.4% of patients was considered to be attributable to AEs caused by everolimus [26]. No deaths were reported by Bachelot et al. [25].
- **CDK 4/6:** The most common grade 3 and 4 AE of the CDK 4/6 inhibitors was neutropenia. The rates were highest in the ribociclib-; 59.3% [27] and palbociclib trials; 54%, 66.4% and 65% [28–30], compared to 26.5% and 21.1% in the abemaciclib trials [31,32]. The corresponding rates in all placebo groups were 1–2%. Other common grade 3 and 4 AEs were leukopenia (19%, 24.8% and 28%) and anemia (6%, 5.4% and 3%) in the palbociclib groups [28–30]; diarrhea (13.4% and 9.5%), leukopenia (8.8% and 7.6%), anemia (7.2% and 5.8%) and elevated alanine aminotransferase (ALT) level (4.1% and 6.1%) in the abemaciclib groups [31,32]; and for the ribociclib group: leukopenia (21%), lymphopenia (6.9%) and increased ALT- (9.3%) and aspartate aminotransferase (AST) level (5.7%) [27]. Serious AEs occurred in 21.3% (vs 11.8% in the placebo arm) in the ribociclib trial [27]; in 19.6% and 13% (versus 12.6% and 17%) in the palbociclib trials [29,30]; and in 22.4% and 27.5% (vs 10.8% and 14.9%) in the two abemaciclib trials [31,32]. Discontinuation of treatment due to AEs occurred in 7.5% (versus 2.1% in the placebo arm) of patients in the ribociclib study [27]; in 13%, 9.7% and 4% (versus 2%, 5.9% and 2%, respectively) in the palbociclib studies [28–30]; and in 15.2% and 19.6% (vs 3.1% and 2.5%) in the abemaciclib trials [31,32]. AEs led to the death of 2.4% and 2.0% of patients in the abemaciclib arms (vs 1.2% and 0.9% in the placebo arms) in MONARCH 2 and -3, respectively [31,32]. No deaths were directly linked to the toxic effect of palbociclib in any of the three trials [28–30]. In the ribociclib group, 2.7% experienced QTcF prolongation, leading to one death (among 334 patients) [27].

Anmerkung/Fazit der Autoren

The four new targeted agents are all associated with an

improvement of the PFS and have an acceptable tolerability. Thus, they should be offered to women with advanced HR+/ HER2- breast cancer both as first-line therapy as well as among

patients previously treated for metastatic disease. However, further data regarding the impact on overall survival are required to evaluate the full benefit. As the effect is comparable, price and differences in AEs could become substantial arguments for the individual choice of therapy.

Kommentare zum Review

Einschluss von hinsichtlich des Therapielinien-Settings heterogenen Studien.

Ramos-Esquivel A et al., 2018 [15].

Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of the CDK 4/6 inhibitors used in combination with an AI as first-line treatment for metastatic HR-positive, HER2-negative breast cancer patients

Methodik

Population:

- metastatic HR-positive, HER2-negative breast cancer

Intervention:

- CDK 4/6 inhibitors plus AI as first-line treatment

Komparator:

- AI as first-line treatment

Endpunkte:

- PFS, ORR, clinical benefit (CR, PR)
- Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- In MEDLINE, EMBASE and The Cochrane Central Register of Controlled Trials) from October 2007 to October 2017
- Proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, San Antonio Breast Cancer Annual Symposium, and the European Society of Medical Oncology Annual Meeting were also queried from 2012 to 2017 for relevant abstracts

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=3

Charakteristika der Studien:

Table 1 General characteristics of patients and trials

Trial	MONARCH-3 trial		PALOMA-2 trial		MONALEESA-2 trial	
Drug	Abemaciclib N = 328	Control N = 165	Palbociclib N = 444	Control N = 222	Ribociclib N = 334	Control N = 334
Dose	150 mg BID on continuous schedule	Anastrozole 1 mg/day or letrozole 2.5 mg/d (continuous schedule)	125 mg/day (3 weeks of treatment followed by one week off)	Letrozole 2.5 mg/day (continuous schedule)	600 mg/day (3 weeks of treatment followed by one week off)	Letrozole 2.5 mg/day (continuous schedule)
Median age (years) (range)	63 (38–87)	63 (32–88)	62 (30–89)	61 (28–88)	62 (23–91)	63 (29–88)
Previous treatment, no. (%)						
Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy	125 (38.1)	66 (40)	213 (48)	109 (49.1)	146 (43.7)	145 (43.4)
Neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy	150 (45.7)	80 (48.5)	229 (56.1)	126 (56.8)	175 (52.4)	171 (51.2)
No. of metastatic sites, no. (%)	Not reported	Not reported				
0			0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
1			138 (31.1)	66 (29.7)	100 (21.9)	117 (35)
2			117 (26.4)	52 (23.4)	118 (35.3)	103 (30.8)
≥ 3			189 (42.5)	104 (46.9)	114 (34.1)	113 (33.8)

Qualität der Studien:

- All included trials were double blind with low risk of selection, performance, attrition, detection, and reporting bias.

Studienergebnisse:

PFS: superiority of CDK 4/6 inhibitors

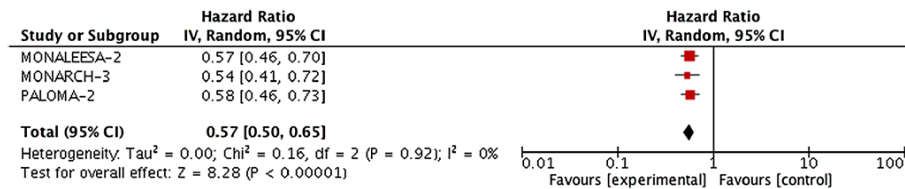


Fig. 2 Forest plot for progression-free survival

ORR: superiority of CDK 4/6 inhibitors

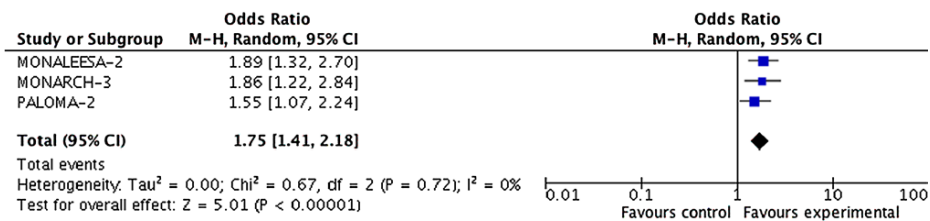
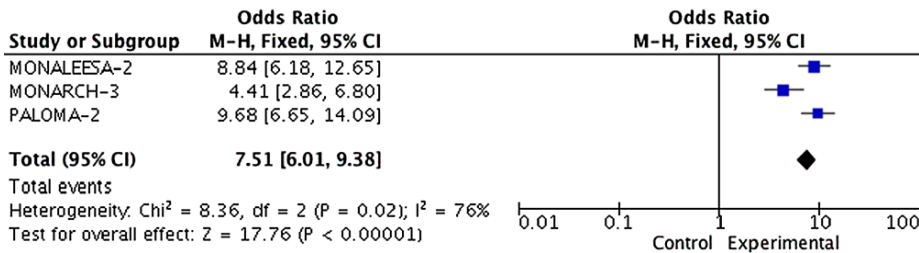


Fig. 3 Forest plot for objective response

Adverse events: inferiority of CDK 4/6 inhibitors



j, 5 Forest plot for treatment-related side effects

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of CDK 4/6 inhibitors (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) to an AI (anastrozole or letrozole) significantly improved PFS, ORR and CBR when compared with a nonsteroidal AI used alone, with an acceptable safety profile, similarly in three major randomized phase III clinical trials. Therefore, CDK 4/6 inhibitors represent an important therapeutic advance that changes the paradigm of first-line treatment for metastatic HR-positive and HER2- negative breast cancer.

Li J et al., 2020 [11].

Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

To further evaluate the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors for HR+ /HER2- ABC, and explore the prefer population through subgroup analysis.

Methodik

Population:

- Women of any menopausal status who were 18 years old or older with HR+/HER2- ABC

Intervention/ Komparator:

- CDK4/6 inhibitors plus standard ET in comparison to ET alone

Endpunkte:

- Primary outcome: progression-free survival (PFS)
- Secondary outcomes: clinical benefit rate (CBR, defined as a confirmed complete response, a partial response, or stable disease for 24 weeks), objective response rate (ORR, defined as a confirmed complete response or partial response), overall survival (OS, defined as the time from the date randomized to death during the study), and toxicity that recorded the occurrence of all grades of AEs and grade 3 or 4 AEs including three hematologic toxicities (neutropenia, leucopenia, and anemia) and four non-hematologic toxicities (diarrhea, fatigue, nausea, and arthralgia)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the following databases from Jan 2008 up to April 2019: PUBMED, MEDLINE, EMBASE, and The Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=14 (8 different RCTs (n=4580): 3 RCTs palbociclib (n=1352 patients), 3 RCTs ribociclib (n=2066 patients) and 2 RCTs abemaciclib (n=1162 patients)

Charakteristika der Population:

- Two trials enrolled patients receiving treatment in the first-line setting for advanced breast cancer, two trials was in the second-line setting and four trials both in the first-line and the second-line setting
- Five trials used AI as a combination treatment of CDK4/6 inhibitors, three trials used Fulvestrant as endocrine therapy
- Five studies enrolled only postmenopausal women, one study enrolled premenopausal and perimenopausal women, and two studies enrolled women with any menopausal status
- Two trials allowed previous chemotherapy for advanced breast cancer

Qualität der Studien:

Table 1 Risk of bias summary (review authors' judgement about each risk of bias item for each included study)

	Random sequence generation(s election bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (PFS)	Blinding of outcome assessment (CBR/ORR/toxicity)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
PALOMA-1 [23]	Low risk	Low risk	High risk	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk
PALOMA-2 [24]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk
PALOMA-3 [25]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONALESSA-2 [26]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONALESSA-3 [27]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk
MONALESSA-7 [28]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONARCH-2 [29]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONARCH-3 [30]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Studienergebnisse:

Progression-free Survival (PFS)

- The HRs significantly favored the CDK4/6 inhibitors containing groups over the endocrine therapy alone groups in first-line setting (HR 0.56, 95% CI 0.49–0.63, $p < 0.00001$, Fig. 3).

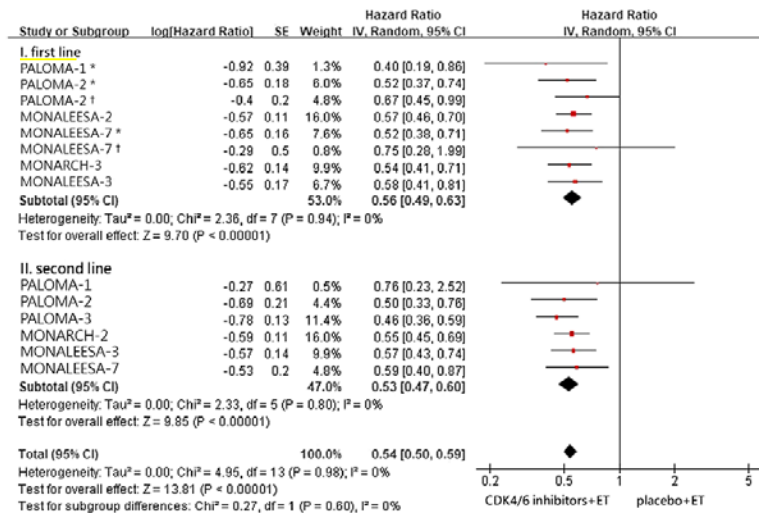


Fig. 3 PFS first line vs second line (*Patients with disease-free interval (the time from the end of adjuvant or neoadjuvant treatment to disease recurrence) > 12 months. †Patients with de novo metastatic breast cancer)

Overall survival (OS)

- Overall survival data were reported in three enrolled studies: Patients in the CDK4/6 inhibitors containing group were observed to have a significantly longer overall survival than those in the ET alone group with an HR = 0.79, 95% CI 0.67–0.93, and $p = 0.004$ (keine Angabe ob first oder secondline).

Objective response rate (ORR) and Clinical benefit rate (CBR)

- In the first-line setting we found that the RR of ORR using CDK4/6 inhibitors was better than in the ET alone group, where $\text{RR} = 1.44$, 95% CI 1.23–1.69, and $p < 0.00001$.
- We also observed the improvements of CBR in both the first-line setting ($\text{RR} = 1.09$)

Toxicity

- All-grade neutropenia is the most commonly observed AEs in CDK4/6 intervention arms ($\text{RR} 14.24$, 95% CI 10.91–18.59)
- Similarly, all-grade leucopenia and anemia were recorded more in CDK4/6 inhibitor containing regimens
- For all-grade non-hematologic toxicity, the RR were 1.71 (95% CI 1.23–2.37) for diarrhea, 1.24 (95% CI 1.08–1.41) for fatigue, 1.63 (95% CI 1.44–1.84) for nausea, and 0.98 (95% CI 0.87–1.09) for arthralgia
- The grades 3 and 4 (G3-4) neutropenia were increased in intervention arms than control arms, the RR was 31.95 (95% CI 17.75–57.50) with substantial heterogeneity among different interventions ($I^2 = 58.8\%$)
- In the subgroup analysis of different interventions, the incidence of G3-4 diarrhea was significantly higher in patients receiving abemaciclib ($\text{RR} 12.62$, 95% CI 3.48–45.82).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The CDK4/6 inhibitors (including palbociclib, abemaciclib, and ribociclib) plus standard endocrine agents prolong PFS and OS and show benefit in ORR and CBR in HR+ /HER2- ABC irrespective of the prior therapy for advanced disease, menopausal status, the existence of visceral metastases, and different races. Though followed by the increasing occurrence of neutropenia, leucopenia, and diarrhea, most of the adverse events are reversible, manageable and acceptable. Given their superior efficacy and tolerable toxicity, the CDK4/6 inhibitors could be recommended as a preferred option for the majority of patients with HR+ /HER2- ABC.

Deng Y et al., 2018 [2].

CDK4/6 inhibitors in combination with hormonal therapy for HR+/HER2- advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

We conducted this meta-analysis based on available RCTs to evaluate the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors in combination with hormonal therapy for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer, comparing with hormonal therapy alone.

Methodik

Population:

- HR+/HER2-advanced breast cancer

Intervention/Komparator:

- CDK4/6 inhibitors plus hormonal therapy versus hormonal therapy alone or with placebo

Endpunkte:

- progression free survival (PFS), the number of patients who experienced a partial response or complete response, all grade adverse events (AEs) and grade 3/4 AEs.

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic searches were conducted among varied databases including Cochrane Library (2018), PubMed, EMBASE (from 1946) (OvidSP) and Web of Science (from 1900) up till March 24th, 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs (n=3,854 patients)
- Among four of the included studies, CDK4/6 inhibitors were combined with letrozole or anastrozole in the experimental arms as first-line therapy for postmenopausal advanced disease

- Two studies used CDK4/6 inhibitors with fulvestrant as subsequent line therapy for patients that went progression from prior endocrine therapy without restriction on menopausal status.
- While the MONALEESA-7 study was conducted to assess the efficacy and safety of ribociclib in combination with hormonal therapy and ovarian function suppression therapy in pre- or perimenopausal patients

Charakteristika der Population:

Table 1: Characteristics of included studies.

Study (ClinicalTrials.gov v Identifier)	Year	Phase	Participants	No. of patients	Median age (year)	Interventions	Treatment strategy	Median follow-up (months)	Outcomes	
									mPFS (months)	ORR
PALOMA-1 (NCT00721409)	2015	II	Postmenopausal women with ER+/HER-ABC	165	63(64)	Palbociclib +letrozole vs letrozole	First line therapy	29.6	20.2 vs 10.2	42.9% vs 33.3%
PALOMA-2 (NCT01740427)	2016	III	Postmenopausal women with ER+/HER-ABC	666	62(61)	Palbociclib +letrozole vs letrozole	First line therapy	23	24.8 vs 14.5	42.1% vs 34.7%
PALOMA-3 (NCT01942135)	2016	III	Women with HR+/HER-ABC	521	57(56)	Palbociclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	Subsequent line therapy	8.9	9.5 vs 4.6	19% vs 9%
MONARCH-2 (NCT02107703)	2017	III	Women with HR+/HER-ABC	669	59(62)	Abemaciclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	Subsequent line therapy	19.5	16.4 vs 9.3	35.2% vs 16.1%
MONARCH-3 (NCT02246621)	2017	III	Postmenopausal women with HR+/HER-ABC	493	63(63)	Abemaciclib + NSAI vs placebo + NSAI	First line therapy	17.8	NR vs 14.7	48.2% vs 34.5%
MONALEESA-2 (NCT01958021)	2016	III	Postmenopausal women with HR+/HER-ABC	668	62(63)	Ribociclib + letrozole vs placebo + letrozole	First line therapy	15.3	NR vs 14.7	40.7% vs 27.5%
MONALEESA-7 (NCT02278120)	2017	III	Pre- or peri-menopausal women with HR+/HER2- ABC	672	-	Ribociclib + ET(tamoxifen/NSAI + goserelin) vs placebo + ET	First line ET	19.2	23.8 vs 13.0	51.0% vs 36.0%*

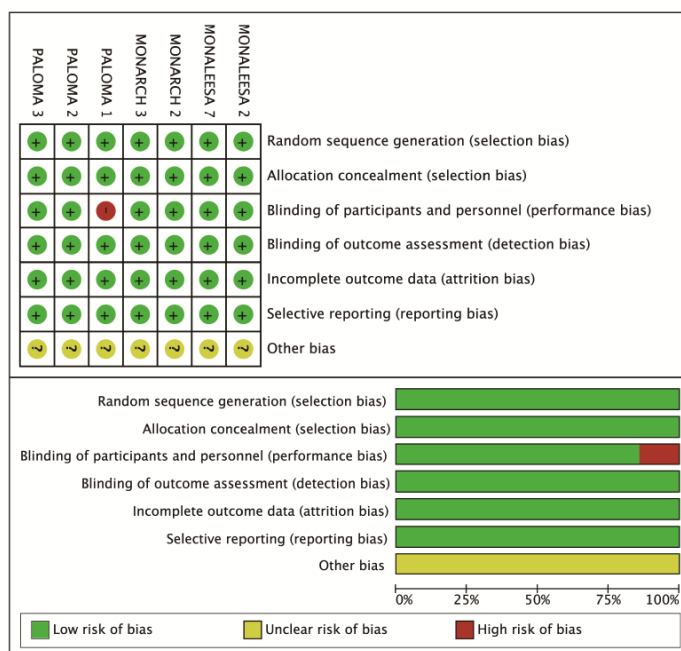
* ORR in patients with measurable disease.

ER+: Estrogen receptor positive; HR+: Hormonal receptor positive; HER2-: Human epidermal growth factor receptor 2 negative; ABC: Advanced breast cancer; mPFS: Median progression free survival; ORR: Objective response rate; NSAI: Nonsteroidal aromatase inhibitor (letrozole or anastrozole in MONARCH-3 and MONALEESA-7). ET: Endocrine therapy; NR: Not reached.

Palbociclib: 125mg per day orally for 3 weeks with 1 week off. Abemaciclib: 150mg twice daily orally and continuously. Ribociclib: 600mg per day orally for 3 weeks with 1 week off. Letrozole: 1mg per day orally and continuously. Anastrozole: 2.5mg per day orally and continuously. Fulvestrant: 500mg intramuscularly on day 1 and 15 of the first cycle, then on day 1 of every 4 weeks. Tamoxifen: 20mg per day orally and continuously. Goserelin: 3.6mg subcutaneous injection every 28 days. All the drugs were administrated every 4 weeks a cycle.

Qualität der Studien:

Figure 6: Risk of bias for selected publications



Studienergebnisse:

- The HR for PFS for first line therapy was 0.56 (95% CI: 0.48-0.64; $P < 0.001$, $I^2 = 0$)
- The pooled relative risk (RR) for objective response rate (ORR) for first line therapy was 1.35 (95% CI: 1.19-1.52; $P < 0.001$, $I^2 = 0$)
- A higher rate of AEs in all grades as well as high grades (grade 3/4) were observed in the experimental arms where additional CDK4/6 inhibitors were added to regular hormonal therapy. And the pooled RR for all grade AEs was 1.07 (95% CI: 1.03-1.11; $P = 0.0002$), the heterogeneity was significant ($I^2 = 78\%$; $P = 0.0004$) thus random effects model was adopted.
- For grade 3/4 AEs, the pooled RR was 2.81 (95% CI: 2.54-3.11; $P < 0.001$) with slight heterogeneity ($I^2 = 17.7\%$; $P = 0.299$). Hematological and gastrointestinal adverse events were the most common side effects of CDK4/6 inhibitors.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis demonstrated that additional use of CDK4/6 inhibitors can significantly prolong the PFS of patients with HR+/HER2- advanced breast cancer and improve the ORR with the basis of conventional hormonal therapy. Simultaneously, the combined regimen had higher rate of well-tolerated adverse events.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2017 [10].

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3

Fragestellung

Die Ziele der S3-LL für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurden aus der Ursprungsversion und der ersten beiden Aktualisierungen beibehalten und für die dritte Neuauflage ergänzt bzw. konkretisiert:

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- 3. Aktualisierung der Leitlinie von 2017
- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.

Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung von bestehenden Leitlinien:

- Recherche nach LL, die nach Nov. 2013 veröffentlicht wurden, in Datenbanken von G-I-N, NGC, NICE, Library NHS, SIGN u.a. im Juni 2015 und Oktober 2015 (inkl. Abgleich mit LL-Bericht des IQWiG),
- AGREE-II-Bewertung der identifizierten LL; Einschlusskriterium: Erfüllen von $\geq 50\%$ der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II (Bewertung durch 2 Begutachter)

Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Primärliteratur und SR:

- Formulierung von PICO-Fragen
- Recherche in Medline, CDSR, CENTRAL, DARE; Zeitraum: 06. April – 2. November 2016
- Methodische Bewertung der Literatur: SIGN-Checklisten für SR, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006)

LoE

- Evidenzgraduierung nach Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)

Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

- Entwurferstellung und Diskussion der Empfehlungen durch Arbeitsgruppen (nach Regeln des nominalen Gruppenprozesses)
- Konsentierung der Empfehlungen und der dazu gehörigen Empfehlungsgrade durch Leitlinien-gruppe im moderierten, formalen Konsensusverfahren (Nominaler Gruppenprozess).

GoR:

Tabelle 9: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Primärrecherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/0 gekennzeichnet.

Festlegung des Empfehlungsgrades

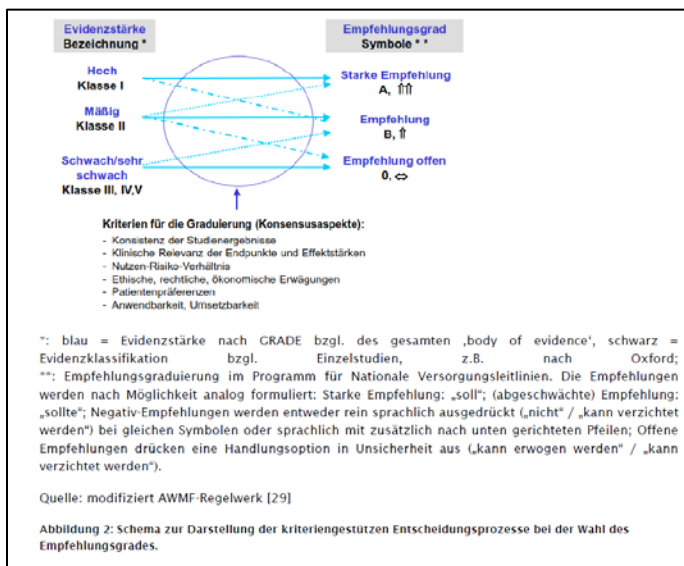


Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

Stand der LL: 01.12.2017, gültig bis 30.11.2022

Empfehlungen

4.72 Endokrine Therapie

4.108.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. * (>=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 726-729]
	Starker Konsens

4.109.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 580, 726-729]
	Starker Konsens

4.110.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	Nach 5 Jahren Tamoxifen soll für jede Patientin mit einem ER+-Mammakarzinom die Indikation zu einer erweiterten endokrinen Therapie geprüft werden. Die Indikationsstellung sollte in der Abwägung des Rückfallrisikos und den therapieassoziierten Nebenwirkungen (Toxizität, verminderte Adhärenz) erfolgen (Empfehlungsgrad B). Bei der Wahl der endokrinen Therapie soll der aktuelle Menopausenstatus der Patientin berücksichtigt werden.
Level of Evidence 1a	Leitlinienadaptation: [737]
	Starker Konsens

Therapie bei prämenopausalen Patientinnen:

4.111.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5 - 10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen. Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig.
Level of Evidence 1a	Quellen: [726, 727, 738, 739, 741]
	Starker Konsens

4.112.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.
	Konsens

4.113.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovarektomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.114.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovarektomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

Therapie bei postmenopausalen Patientinnen:

4.115.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+ Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

Lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom

4.90.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1a	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen und nodal-positiven Mammakarzinomen.
	Quelle: [650]
	Starker Konsens

Quelle:

650. McGale, P., et al., Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*, 2014. 383(9935): p. 2127-35

Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

4.104.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie, oder bei weiter bestehender Inoperabilität alleiniger oder präoperativer Strahlentherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [700, 701]
	Starker Konsens

Quellen:

700. Bartelink, H., et al., Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 1997. 15(1): p. 207-15.

701. Scotti, V., et al., Management of inflammatory breast cancer: focus on radiotherapy with an evidence-based approach. *Cancer Treat Rev*, 2013. 39(2): p. 119-24.

Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.127.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich oder nicht gewünscht sind, eine primäre endokrine Therapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.128.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.
	Starker Konsens

5. Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom

5.4 Fernmetastasen

5.4.1. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Systemische endokrine Therapie

5.26.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.
Level of Evidence 1b	Quellen: [29, 985-990]
	Starker Konsens

Quellen:

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>
986. Fossati, R., et al., Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*, 1998. 16(10): p. 3439-60.
987. Stockler, M., et al., The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. Woolloomooloo, NHMRC National Breast Cancer Centre, 1997.
988. Stockler, M., et al., Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 2000. 26(3): p. 151-68.
989. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*, 2016. 34(25): p. 3069-103.
990. Cancer Australia. Recommendations for the management of early breast cancer in women with an identified BRCA1 or BRCA2 gene mutation or at high risk of a gene mutation. 2014 Available from: http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/guideline_17.pdf.
991. Partridge, A.H., et al., Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2014. 32(29): p. 3307-29



5.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.
Level of Evidence 1a	Conchrane: [1003] Quelle: [1004]
	Starker Konsens

Quellen:

1004. Carrick, S., et al., Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. Cd003372.

1005. Sledge, G.W., Jr., et al., Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol, 2000. 18(2): p. 262-6.

Ovarialsuppression und Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen

5.28.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl, wenn die Therapie mit Tamoxifen nicht vor weniger als 12 Monaten beendet wurde. Alternativ kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion wie bei postmenopausalen Patientinnen vorgegangen werden und die endokrine Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren kombiniert werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [29, 988, 1005, 1006]
	Starker Konsens

Weitere Therapien bei prämenopausalen Patientinnen

5.29.	Evidenz- /konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination z.B. mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant ggf. in Kombination mit Palbociclib zum Einsatz kommen. Die Therapie kann somit unter Beibehaltung der ovariellen Suppression in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden.
2c/EK	Quellen: [29, 1007, 1008]
	Starker Konsens

Quellen:

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>

989. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.

1006. Klijn, J.G., et al., Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol, 2001. 19(2): p. 343-53.

1007. (NBOCC), N.B.a.O.C.C., Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer. 2010, Surry Hills

1008. Taylor, C.W., et al., Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol, 1998. 16(3): p. 994-9.

Endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

5.30.	Evidenzbasierte Empfehlung
B	Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung sollte bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante Therapie erfolgt ist. Eine klare Empfehlung, ob primär ein steroidaler oder nicht-steroidaler Aromatasehemmer eingesetzt werden sollte, kann nicht ausgesprochen werden. Letrozol kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden.
1a	Conchrane: [993] Quellen: [29, 985, 988, 1014-1017]
	Starker Konsens

Quellen:

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>
986. Fossati, R., et al., Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol, 1998. 16(10): p. 3439-60.
989. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.
994. Gibson, L., et al., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. Cd003370
1015. Ellis, M., D. Hayes, and M. Lippman, Treatment of metastatic breast cancer. Cancer, 2000. 2000: p. 749-797.
1016. Hayes, D.F., I.C. Henderson, and C.L. Shapiro, Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. Semin Oncol, 1995. 22(2 Suppl 5): p. 5-19; discussion 19-21.
1017. Mouridsen, H., et al., Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol, 2001. 19(10): p. 2596-606.
1018. Mouridsen, H., et al., First-line therapy with letrozole (femara®) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen. Breast Cancer Research and Treatment, 2001. 69(3): p. 291

5.31.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen.
	Starker Konsens

Kombinationstherapien bei postmenopausalen Patientinnen

5.32.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine bestimmte Therapiesequenz kann nicht empfohlen werden. Eine Kombinationsbehandlung von Letrozol oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor stellt eine Therapiealternative zur Monotherapie dar. Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden. Kombinationstherapien konnten in Studien eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, bislang aber nicht des Gesamtüberlebens zeigen.
	Starker Konsens

5.33.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidal auf einen nicht-steroidal Aromatasehemmer oder vice versa oder der Einsatz von hoch dosierten Gestagenen dar.</p> <p>Nach Progress unter einem nicht-steroidal Aromatasehemmer kann die Kombination von Letrozol oder Fulvestrant mit Palbociclib oder die von Exemestan und Everolimus eingesetzt werden.</p>
	Starker Konsens

9. Mammakarzinom des Mannes

9.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die adjuvante Chemotherapie sowie die Antikörpertherapie (Anti-HER2) soll nach den gleichen Regeln wie bei der Frau indiziert und durchgeführt werden.
	Konsens

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über 5 Jahre erhalten. Für eine Behandlung über 5 Jahre hinaus liegen keine Daten vor. Analog zum weiblichen Mammakarzinom kann diese in Einzelfällen erwogen werden.
	Starker Konsens

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>a.) Die Therapie bei metastasierter Erkrankung sollte nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen.</p> <p>b.) Es ist unklar, ob Aromatasehemmer ohne Suppression der testikulären Funktion beim Mann ausreichend wirksam sind. Daher sollten Aromatasehemmer in Kombination mit einer Suppression der testikulären Funktion gegeben werden.</p>
	Starker Konsens

NICE, 2009 [13].

Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment; Issued: February 2009, last modified: August 2017. NICE (CG81)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the most effective hormone treatment for (1) women and (2) men with metastatic breast cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- systematische Evidenzaufbereitung (Formulierung von PICO-Fragen; Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken; Datenextraktion, Qualitätsbewertung der gefundenen Literatur auf Basis der SIGN Kriterien für systematische Reviews/Meta-analysen und RCTs)
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz in Konsensusprozessen; bei schwacher Evidenz basierend auf informellen Konsens

Recherche/Suchzeitraum:

- Literaturrecherche der LL-Version 2009: bis 30.06.2008. Future guideline updates will consider evidence published after this cut-off date.

LoE

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies; high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Table A Levels of evidence for intervention studies. Data source: 'NICE guidelines manual' (NICE 2007).

GoR

- Anwendung von GRADE - GoR finden sich in den Formulierungen wieder: "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."

Sonstige methodische Hinweise

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität der Empfehlungen: letzter Surveillance Report vom Januar 2018: Es wurden in Bezug auf die Therapieempfehlungen keine neue Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung dieser Empfehlungen führen würde

Aktualisierungen:

- Update 2014: review of the evidence on exercise for people with or at risk of lymphoedema and addition of 2 recommendations to section 1.5

- Update 2017: Review of the evidence and update of recommendations in section 1.1 on assessing oestrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status on disease recurrence.

Empfehlungen

Systemic disease-modifying therapy

Recommendations

1.3.1 Offer endocrine therapy as first-line treatment for the majority of patients with ER positive advanced breast cancer. [2009]

1.3.2 Offer chemotherapy as first-line treatment for patients with ER-positive advanced breast cancer whose disease is imminently life-threatening or requires early relief of symptoms because of significant visceral organ involvement, providing they understand and are prepared to accept the toxicity. [2009]

1.3.3 For patients with ER-positive advanced breast cancer who have been treated with chemotherapy as their first line treatment, offer endocrine therapy following the completion of chemotherapy. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on one systematic review and GDG consensus

Clinical Evidence: Only one paper was appraised for this topic. A high quality systematic review (Wilcken et al. 2006) examined ten RCTs of chemotherapy vs endocrine therapy, the most recent of which was published in 1995 (even though Cochrane databases were searched as recently as October 2006).

Neither chemotherapy nor endocrine therapy demonstrated an advantage in overall survival and tumour response was variable between studies. No data were presented for quality of life (QOL) or adverse events but, in narrative form, the reviewers stated that in the majority of studies chemotherapy had resulted in higher levels of toxicity (predominantly nausea, vomiting and alopecia) but that it was not clear in which direction QOL had been affected as the results were conflicting.

Endocrine Therapy

Recommendation

1.3.4 Offer an aromatase inhibitor (either non-steroidal or steroidal) to:

- postmenopausal women with ER-positive breast cancer and no prior history of endocrine therapy
- postmenopausal women with ER-positive breast cancer previously treated with tamoxifen. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on high quality evidence of clinical and cost effectiveness. There is no evidence directly comparing these agents so it is not possible to recommend any particular aromatase inhibitor. All aromatase inhibitors appear to be equally effective in terms of primary outcome (overall survival).

1.3.5 Offer tamoxifen and ovarian suppression as first-line treatment to premenopausal and perimenopausal women with ER-positive advanced breast cancer not previously treated with tamoxifen. [2009]

1.3.6 Offer ovarian suppression to premenopausal and perimenopausal women who have previously been treated with tamoxifen and then experience disease progression. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on 1 moderate quality RCT report showing a survival benefit for combination therapy over single agents in pre-menopausal patients. There is also evidence of clinical effectiveness from one high-quality systematic review of randomised trials in pre-menopausal women. There was GDG consensus that perimenopausal women should be treated in the same manner. The GDG has made no recommendation on the optimal endocrine management of patients with ER-positive disease who relapse whilst on adjuvant tamoxifen as there is no data in this area. Current UK practice varies, with the use of either ovarian suppression or ovarian suppression in combination with aromatase inhibitors being used.

Clinical Evidence: The evidence base for this topic comprises one guideline (Eisen et al. 2004), five systematic reviews (Mauri et al. 2006; Gibson et al. 2007; Ferretti et al. 2006; Klijn et al. 2001 and Crump et al. 1997), five RCTs (Chia et al. 2008; Mouridsen et al. 2007; Taylor et al. 1998; Klijn et al. 2000 and Goss et al. 2007) a pooled analysis of RCT data (Howell et al. 2005) and a small, low quality comparative study (Catania et al. 2007a). The number of study participants exceeded 30,500 women, the majority of whom were post-menopausal with metastatic breast cancer. Most of the papers were of moderate to high quality, although the guideline did review non-published abstracts.

- ¹⁾ Mauri D, et al. (2006) Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 98(18): 1285–1291.
- ²⁾ Chia S, et al. (2008) Double-blind, Randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptorpositive, advanced breast cancer: Results from EFECT. *J Clin Oncol* 26: 1664–1670.
- ³⁾ Mouridsen HT (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat* 105(1): 19–29.
- ⁴⁾ Catania C, et al. (2007a) Fulvestrant in heavily pre-treated patients with advanced breast cancer: results from a single compassionate use programme centre. *Breast Cancer Res Treat* 106: 97–103.

Pre-menopausal women with metastatic breast cancer experienced no significant difference in tumour response or survival between ovarian ablation and tamoxifen as first-line therapy. Atamestane and toremifine as first-line combination therapy resulted in similar tumour response and survival compared with letrozole alone.

Fulvestrant and exemestane showed equal clinical benefit for women that had previously received non-steroidal AIs for the treatment of advanced breast cancer. Limited evidence also suggested that fulvestrant conferred short term benefit to heavily pre-treated women with metastatic disease by postponing the requirement for chemotherapy. An equivalence analysis of pooled data (Howell et al. 2005) from two trials showed that fulvestrant and anastrozole were not significantly different from one another in their effects on overall survival. Study participants given fulvestrant reported fewer incidences of joint pain.

- ⁵⁾ Howell A, et al. (2005) Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 104: 236–239 –nicht systematisch erstellt, Dosierung von 250mg/Monat Fulvestrant nicht zulassungskonform, identisch mit Robertson, et al. 2003 (siehe oben)

Good evidence showed that there was significant clinical benefit, increased progression-free survival and ~13% reduction in the risk of death with third generation AIs compared with standard endocrine therapy (the analyses included all treatment lines). No individual AI was better than another in this regard. Very limited evidence suggested that there was no significant difference between the AIs and standard therapy in patient reported quality of life. However, more gastro-intestinal symptoms and hot flushes were associated with AI therapy compared to standard endocrine therapy but there were fewer reports of blood clots and vaginal bleeding.

A moderate quality systematic review (Klijn et al. 2001) and meta-analysis of data from four RCTs (one unpublished) concluded that combination therapy with LHRH agonists, buserelin or goserelin, combined with tamoxifen produced significant improvements in tumour response, reduction in the risk of death (~22%) and disease progression (~30%) than LHRH agonist monotherapy. Lack of methodological detail suggests caution in the interpretation of these results.

One RCT (Klijn et al. 2000) compared buserelin alone versus tamoxifen alone versus the two agents combined. Tumour response was not significantly different between combined and monotherapies unless data from patients with stable disease for > 6 months was included. The re-analysis showed a superior response for the combined therapy compared with tamoxifen but not LHRH. Combined therapy significantly improved actuarial survival at 5 and 7 years, together with overall survival and progression-free survival compared with monotherapy with either buserelin or tamoxifen.

A second RCT (Taylor et al. 1998) compared goserelin with surgical ovarian ablation (ovariectomy). The authors found that the outcomes for tumour response, overall survival and failure free survival were not significantly different between treatments and concluded that either treatment could reasonably be offered to patients and their physicians. The study was terminated prematurely due to poor accrual, believed to be because of the unwillingness of patients to be randomised to the surgical arm.

1.3.7 Offer tamoxifen as first-line treatment to men with ER-positive advanced breast cancer. [2009]

Rugo HS et al., 2016 [16].

Endocrine therapy for women with hormone receptor (HR) –positive metastatic breast cancer (MBC).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline
- Guideline Questions:
 1. Is there an optimal (defined throughout this guideline as treatments with demonstrated benefits in both treatment-related and quality-of-life outcomes) first-line endocrine therapy regimen for hormone receptor (HR) –positive metastatic breast cancer (MBC)?
 - 1.1 For postmenopausal women: What are the optimal sequence and duration?
 - 1.2 Should hormone therapy be administered in combination with other hormonal agents or chemotherapy?
 - 1.3 For premenopausal women: What is the optimal timing of ovarian suppression or ablation? Should all patients have their ovaries suppressed? What is the best partner hormonal agent in this setting?
 - 1.4 Are there demonstrated differences between pre- and postmenopausal patients?
 2. Is there an optimal second- or later-line endocrine therapy for HR-positive MBC?
 - 2.1 Should other treatment or disease-free interval play a role in treatment selection?
 - 2.2 Which hormone therapy should be offered?
 - 2.3 What are the optimal timing, dose, and schedule of treatment?
 3. How or should endocrine therapies be used in combination or sequence with:
 - 3.1 Mammalian target of rapamycin inhibitors (everolimus)?
 - 3.2 Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (palbociclib)?
 4. Does estrogen or progesterone expression (high v low expression) affect hormone therapy considerations and modify recommendations for hormone therapy—either the recommended agents or dosing details—among pre-, peri-, and postmenopausal women?
 5. How does adjuvant treatment affect recommendations for treatment in the metastatic or advanced setting?
 6. In which patients or settings is hormone therapy recommended over chemotherapy?
 - 6.1 Is there a role for combined cytotoxic and endocrine therapies?
 - 6.2 What is the optimal duration of treatment with hormonal therapy?
 7. Is there a role for additional biomarkers in the selection of treatment for patients with HR-positive disease?
 - 7.1 What is the role of genomic profiling or intrinsic subtypes in this population?
 8. How does human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity affect treatment of patients with HR-positive MBC?
 9. What are the future directions for treatment in this patient population?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- multidisciplinary Expert Panel (medical oncology, radiation oncology, psycho-oncology, patient advocacy, and guideline methodology).
- All members of the panel completed ASCO's disclosure form, which requires disclosure of financial and other interests... In accordance with the Policy, the majority of the members of the panel did not disclose any relationships constituting a conflict under the Policy.
- ASCO guidelines are based on systematic reviews of evidence from 2008 through 2015:
 - A protocol for each guideline defines the parameters for a targeted literature search, including relevant study designs, literature sources, types of reports, and prespecified study selection criteria for literature identified

- Formal assessment of Study Quality (siehe Anhang Detaillierte Informationen + Bewertungsergebnisse)

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature search: in Medline to 4/2014; Cochrane Library databases to Issue 3 of March 2013; Antonio Breast Cancer Symposium (2011 to 2014) and ASCO abstracts (2012 to 2014); targeted literature search update: in June 2015

LoE/ GoR

- Definitions for Types + Strengths of recommendation, Strengths of evidence: → Anhang 2
- Recommendations reflect high, moderate or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like “must,” “must not,” “should,” and “should not” indicate that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.

Sonstige methodische Hinweise

- Revision Dates: The co-chairs determine the need for guideline updates or revisions on the basis of periodic review and consideration of the literature. If new and compelling data are identified, the Expert Panel or an update committee is reconvened to discuss revisions to the document
- Evidenzgrundlage im Anhang abgebildet

Empfehlungen

ASCO Key Guideline Recommendations for HR-positive MBC

Hormone therapy should be offered to patients whose tumors express any level of estrogen and/or progesterone receptors. (*Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Treatment recommendations should be offered on the basis of type of adjuvant treatment, disease-free interval, and extent of disease at the time of recurrence. A specific hormonal agent may be used again if recurrence occurs >12 months from last treatment. (*Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Endocrine therapy should be recommended as initial treatment for patients with HR-positive MBC, except for patients with immediately life-threatening disease or for those experiencing rapid visceral recurrence during adjuvant endocrine therapy. (*Type: Evidence-based; benefits outweigh harms, Evidence quality: Intermediate; Strength of Recommendation: Strong*)

Treatment should be administered until there is unequivocal evidence of disease progression as documented by imaging, clinical examination, or disease-related symptoms. (*Type: Evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of Recommendation: Strong*)

The use of combined endocrine therapy and chemotherapy is not recommended. (*Type: Evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of Recommendation: Strong*)

First-line therapy for HR-positive metastatic breast cancer

Postmenopausal women with HR-positive MBC should be offered aromatase inhibitors (AIs) as first-line endocrine therapy (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Combination hormone therapy with fulvestrant, with a loading dose followed by 500 mg every 28 days, plus a nonsteroidal AI may be offered to patients with MBC without prior exposure to adjuvant endocrine therapy (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate*).

Premenopausal women with HR-positive MBC should be offered ovarian suppression or ablation in combination with hormone therapy because contemporary hormonal agents have only been studied among postmenopausal women. (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*)

Treatment should take into account the biology of the tumor and the menopausal status of the patient with careful attention paid to ovarian production of estrogen. (*Type: Evidence and Consensus-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Intermediate; Strength of Recommendation: Moderate*)

Targeted Therapy

A nonsteroidal AI and palbociclib may be offered to postmenopausal women with treatment-naive HR-positive MBC, because PFS but not OS was improved compared with the nonsteroidal AI letrozole alone. Palbociclib may also be offered in combination with fulvestrant in patients exposed to prior hormone therapy and up to one line of chemotherapy, on the basis of data from the phase III PALOMA-3 trial. PFS was improved compared with fulvestrant alone; OS data are immature (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: intermediate*).

Postmenopausal women

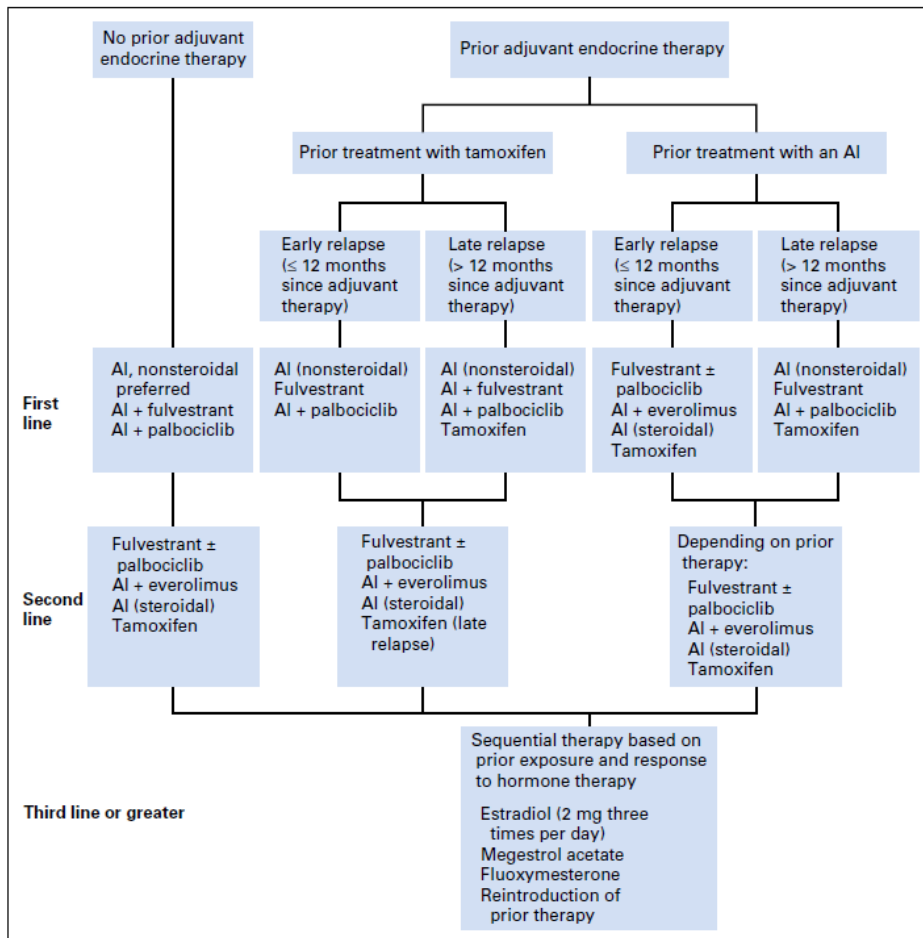


Fig 1. Hormone therapy for postmenopausal women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer by line of therapy and adjuvant treatment. NOTE. Use of palbociclib should be reserved for patients without prior exposure to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Fulvestrant should be administered at 500 mg every 2 weeks for three cycles, then once per month as an intramuscular injection. Withdrawal of tamoxifen or progestins was reported to result in short-term disease responses in older literature. Steroidal indicates exemestane; nonsteroidal indicates anastrozole or letrozole. AI, aromatase inhibitor

Premenopausal women

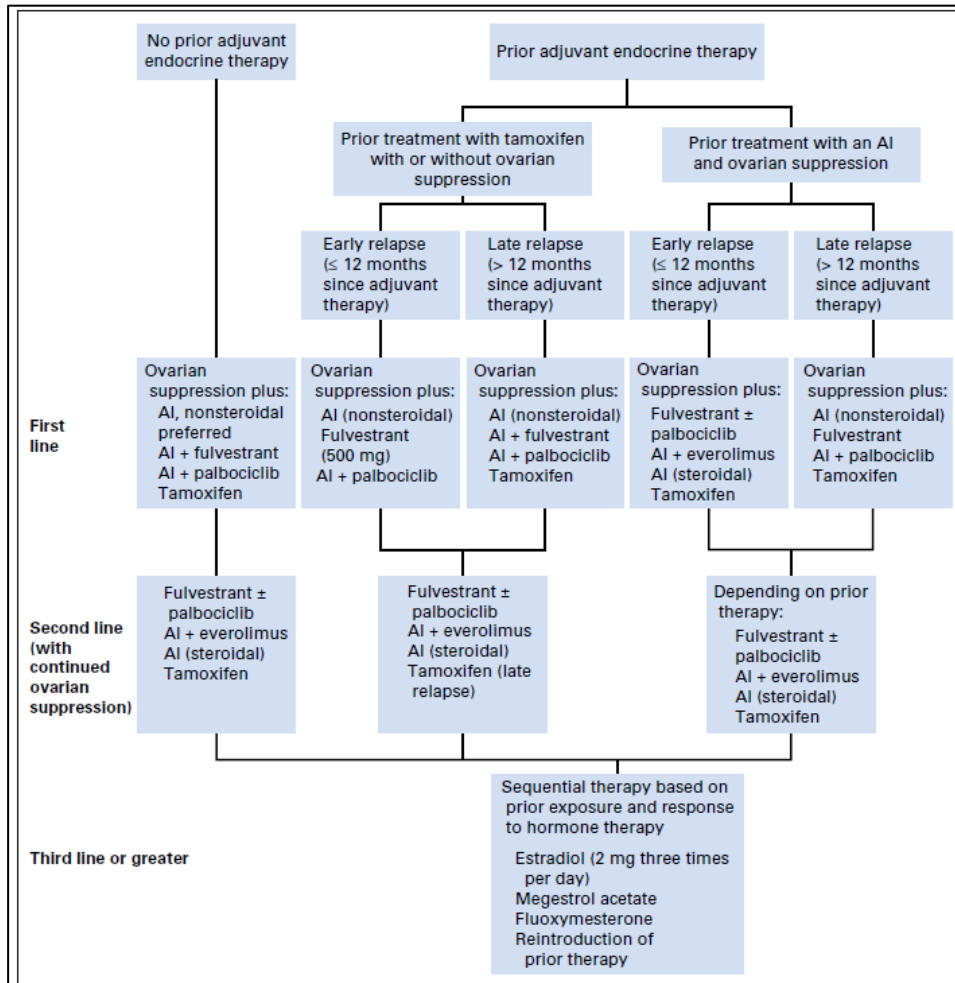


Fig 2. Hormone therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer by line of therapy and adjuvant treatment. NOTE. Use of palbociclib should be reserved for patients without prior exposure to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Fulvestrant should be administered at 500 mg every 2 weeks for three cycles, then monthly as an intramuscular injection. Withdrawal of tamoxifen or progestins was reported to result in short-term disease responses in older literature. Steroidal indicates exemestane; nonsteroidal indicates anastrozole or letrozole.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, Feb 2020) am 04.02.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.02.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(((((tumour[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti]
4	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
5	#2 AND #3 AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR

	Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.02.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti] OR mamma*[ti]
3	((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	(((#6) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Bottcher TM, Cold S, Jensen AB.** Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib. *Acta Oncol* 2019;58(2):147-153.
2. **Deng Y, Ma G, Li W, Wang T, Zhao Y, Wu Q.** CDK4/6 Inhibitors in combination with hormone therapy for HR(+)/HER2(-) advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):e943-e953.
3. **Ding W, Li Z, Wang C, Ruan G, Chen L, Tu C.** The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(20):e10746.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. August 2020 - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 20.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4423/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. August 2020 - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 20.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4428/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518.pdf
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Mai 2019 - Abemaciclib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-410/2019-05-02_Geltende-Fassung_Abemaciclib_D-400.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Mai 2019 und 05. Dezember 2019 - Abemaciclib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-409/2019-12-05_Geltende-Fassung_Abemaciclib_D-401.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, Patientenpopulation b1) und b2)) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-394/2019-07-18_Geltende-Fassung_Palbociclib_D-395.pdf.
9. **Lee C, Goodwin A, Wilcken N.** Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(1):Cd011093. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011093.pub2>.

10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. 08.2019. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2019-08.pdf.
11. **Li J, Fu F, Yu L, Huang M, Lin Y, Mei Q, et al.** Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020.
12. **Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, et al.** CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172(1):9-21.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): 2009. [Zugriff: 18.08.2020]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181>.
14. **Patterson-Lomba O, Dalal AA, Ayyagari R, Liu O, Dervishi E, Platt E, et al.** Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer. *Breast J* 2019;25(5):880-888.
15. **Ramos-Esquivel A, Hernandez-Steller H, Savard MF, Landaverde DU.** Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Breast Cancer* 2018;25(4):479-488.
16. **Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al.** Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3069-3103.
17. **Shohdy KS, Lasheen S, Kassem L, Abdel-Rahman O.** Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf* 2017;8(11):337-347.
18. **Tosello G, Torloni M, Mota B, Neeman T, Riera R.** Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(3):Cd011276. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011276.pub2>.

Anhang

Messina C et al., 2018 [12].

Tabelle 1: Characteristics of RCTs included in the meta-analysis

Table 1 Main characteristics of the randomized studies included in the present meta-analysis

Trial	Design	Population characteristics	Setting	Primary endpoint	PFS	PFS bone+	PFS viscera+	ORR	Toxicity G3/G4 (≥ 2%)
Paloma 1 [7]	Open label, randomized (2:1), phase II, palbociclib + letrozole versus letrozole	HR+ HER2-, postmenopausal pts, ET in neoadjuvant or adjuvant setting allowed if completed > 12 months	1° line	PFS	HR 0.49 (95% CI 0.32–0.75)	HR 0.29 (95% CI 0.09–0.94)	HR 0.55 (95% CI 0.32–0.94)	43% (95% CI 32–54) in the palbociclib + letrozole arm vs 33% (95% CI 23–45) <i>P</i> =0.13 in the letrozole arm	54% neutropenia, 19% leukopenia, 6% anaemia, 5% fatigue, 4% diarrhoea, 2% nausea, 2% thrombocytopenia, 2% nausea, 2% dyspnoea, 2% back pain
Paloma 2 [8]	Double blind, randomized (2:1), phase III, palbociclib + letrozole versus placebo + letrozole	HR+ HER2-, postmenopausal pts, ET in neoadjuvant or adjuvant setting allowed if completed > 12 months	1° line	PFS	HR 0.58 (95% CI 0.46–0.72)	HR 0.36 (95% CI 0.22–0.59)	HR 0.63 (95% CI 0.47–0.85)	42.1% (95% CI 37.5–46.9) in the palbociclib + letrozole arm versus 34.7% (95% CI 28.4–41.3) in the placebo + letrozole arm	66% neutropenia, 25% leukopenia, 5% anaemia, 2% febrile neutropenia, 2% fatigue, 2% asthenia, 2% thrombocytopenia
Monaleesa 2 [9]	Double blind, randomized (1:1), phase III trial, ribociclib + letrozole vs placebo + letrozole	HR+ HER2-, postmenopausal pts, ET in neoadjuvant or adjuvant setting allowed if completed > 12 months	1° line	PFS	HR 0.56 (95% CI 0.43–0.72)	HR 0.69 (CI 95% 0.38–1.25)	NA	40.7% in the ribociclib + letrozole arm vs 27.5% in the placebo + letrozole arm	59% neutropenia, 21% leukopenia, 9% increased alanine aminotransferase (ALT), 6% increased aspartate aminotransferase (AST), 4% infections, 4% vomiting, 2% fatigue, 2% nausea
Monarch 3 [12]	Double blind, randomized (2:1), phase III, abemaciclib + AI (letrozole or anastrozole) versus abemaciclib + AI	HR+ HER2-, postmenopausal pts, ET in neoadjuvant or adjuvant setting allowed if completed > 12 months	1° line	PFS	HR 0.54 (95% CI 0.41–0.72)	HR 0.58 (CI 95% 0.27–1.25)	HR 0.61 (95% CI 0.42–0.87)	48.2% in the abemaciclib + AI arm vs 24.5% in the placebo + AI arm	20% neutropenia, 9.5% diarrhoea, 8% leukopenia, 6% anaemia, 6% increased ALT, 5% infections, 2% fatigue, 2% increased blood creatinine

Table 1 (continued)

Trial	Design	Population characteristics	Setting	Primary endpoint	PFS	PFS bone+	PFS viscera+	ORR	Toxicity G3/G4 (≥ 2%)
Paloma 3 [10]	Double blind, randomized (2:1), phase III, palbo + ful vs palbo + fulvestrant	HR+ HER2-, postmenopausal pts or pre-peri menopausal, pts progressed during ET (adjuvant or 1° line) or DFS from adjuvant ET ≤ 12 months	2° line	PFS	HR 0.42 (95% CI 0.32–0.56)	HR 0.36 (95% CI 0.22–0.60)	HR 0.45 (95% CI 0.32–0.63)	10.4% (95% CI 7.4–14.1) in the palbociclib + fulvestrant arm vs 6.3% (95% CI 3.2–11.0) in the placebo + fulvestrant arm (<i>P</i> =0.16)	62% neutropenia, 25% leukopenia, 3% anaemia, 2% fatigue, 2% thrombocytopenia
Monarch 2 [11]	Double blind, randomized (2:1), phase III, abemaciclib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant	HR+ HER2-, postmenopausal pts or pre-peri menopausal, pts progressed during ET (adjuvant or 1° line) or DFS from adjuvant ET ≤ 12 months	2° line	PFS	HR 0.55 (95% CI 0.45–0.68)	HR 0.54 (95% CI 0.35–0.83)	HR 0.48 (95% CI 0.37–0.63)	35.2% (95% CI 30.8%–39.6%) in the abemaciclib + fulvestrant arm vs 16.1% (95% CI 11.3%–21.0%) in the placebo + fulvestrant arm (<i>P</i> =0.001)	26.5% neutropenia, 13% diarrhoea, 9% leukopenia, 7% anaemia, 4% increased ALT, 3% fatigue, 3% nausea, 3% thrombocytopenia, 3% dyspnoea, 2.5% abdominal pain, 2% increased AST
Monaleesa 3 [14]	Double blind, randomized (2:1), phase III, ribociclib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant	HR+ HER2-, postmenopausal pts, newly diagnosed or relapse > 12 months from (neo)-adjuvant ET, or progressed after one line of ET	1° and 2° line	PFS	HR 0.59 (95% CI 0.48–0.73)	HR 0.37 (95% CI 0.23–0.61)	HR 0.64 (95% CI 0.48–0.86)	32.4% (95% CI 28.3–36.6%) in the ribociclib + fulvestrant versus 21.5% (95% CI 16.3–26.7%) in placebo + fulvestrant (<i>P</i> <0.001)	46.6% neutropenia, 13.5% leukopenia, 6.6% increased ALT, 45.3% nausea, 31.5% fatigue
Monaleesa 7 [13]	Double blind, randomized (1:1), phase III, ribociclib + tamoxifen or AI versus placebo + tamoxifen or AI	HR+ HER2-, premenopausal or perimenopausal pts, progressed during ET (adjuvant or 1° line) or DFS from adjuvant ET ≤ 12 months	1° line	PFS	HR 0.55 (95% CI 0.44–0.69)	HR 0.70 (95% CI 0.41–1.19)	HR 0.50 (95% CI 0.38–0.68)	35.1% (95% CI 30.1–40.6) in the ribociclib + tamoxifen or AI versus 24.6% (95% CI 20.2–29.6%)	61% neutropenia, 14% leukopenia, 5% increased ALT, 31% nausea, 22% fatigue

ET endocrine therapy, HR+ hormone receptor positive, ORR overall response rates, PFS progression-free survival, pts patients

Rugo HS et al., 2016 [16].

ASCO-Guidelines: Definitions for Types + Strengths of recommendation, Strengths of evidence

Guide for Rating of Potential for Bias		Definitions for Types of recommendations	
Rating of Potential for Bias	Definitions for Rating Potential for Risk of Bias in Randomized Controlled Trials	Type of Recommendation	Definition
Low risk	No major features in the study that risk biased results and none of the limitations are thought to decrease the validity of the conclusions. The study avoids problems such as failure to apply true randomization, selection of a population unrepresentative of the target patients, high dropout rates, and no intention-to-treat analysis; and key study features are described clearly (including the population, setting, interventions, comparison groups, measurement of outcomes, and reasons for dropouts).	Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Intermediate	The study is susceptible to some bias, but flaws are not sufficient to invalidate the results. Enough of the items introduce some uncertainty about the validity of the conclusions. The study does not meet all the criteria required for a rating of good quality, but no flaw is likely to cause major bias. The study may be missing information, making it difficult to assess limitations and potential problems.	Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
High risk	There are significant flaws that imply biases of various types that may invalidate the results. Several of the items introduce serious uncertainty about the validity of the conclusions. The study has serious errors in design, analysis, or reporting; large amounts of missing information; or discrepancies in reporting.	Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
		No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.
Definitions for Strengths of evidence		Definitions for Strengths of recommendation	
Rating for Strength of Evidence	Definition	Rating for Strength of Recommendation	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.	Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.	Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.	Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.		

ASCO-Guidelines: Endocrine therapy for women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer.

Ergebnisse der syst. Literatursuche: Systematic reviews:

Table 1. Main Findings From Systematic Review (all included meta-analyses)		
Study	Evidence Base	Main Findings
Endocrine v chemotherapy Wilcken ⁸	Six trials including 692 patients with MBC (for OS comparison) Compared single-agent endocrine treatment with single-agent chemotherapy	No significant difference in OS was detected (hazard ratio, 0.94; 95% CI, 0.79 to 1.12; <i>P</i> = .5), with nonsignificant heterogeneity detected Significant benefit in response rates (eight trials involving 817 women) for chemotherapy over endocrine therapy was detected (RR, 1.25; 95% CI, 1.01 to 1.54; <i>P</i> = .04) Authors conclude that standard first-line treatment for patients with MBC should be endocrine therapy rather than chemotherapy, except in presence of rapidly progressing disease
Single-agent v single-agent hormone therapies Chi ³⁰	23 trials including 7,242 patients (patients with advanced breast cancer were subset of total population) Compared toremifene and tamoxifen	Toremifene was associated with more vaginal bleeding (OR, 0.45; 95% CI, 0.26 to 0.80; <i>P</i> < .05) and greater decrease in serum triglyceride levels (SMD, -1.15; 95% CI, -1.90 to -0.39; <i>P</i> < .05) than tamoxifen Evidence suggests toremifene could be an alternative to tamoxifen for patients with advanced breast cancer
Cope ³¹	11 RCTs including 5,808 postmenopausal women with advanced breast cancer after endocrine therapy failure Compared fulvestrant 500 mg, fulvestrant 250 mg, fulvestrant 250 mg loading dose, anastrozole 1 mg, megestrol acetate, letrozole 2.5 mg, letrozole 0.5 mg, and exemestane	Fulvestrant 500 mg was superior to fulvestrant 250 mg, megestrolacetate, and anastrozole for PFS (<i>P</i> < .05)
Xu ³²	Six RCTs including 2,560 postmenopausal patients with HR-positive advanced breast cancer Compared AIs v tamoxifen	AIs were superior to tamoxifen alone for response (ORR; OR, 1.56; 95% CI, 1.17 to 2.07; <i>P</i> < .05) and CBR (OR, 1.70; 95% CI, 1.24 to 2.33; <i>P</i> < .05)
Single-agent v combination endocrine therapies Tan ³³	Two RCTs including patients with HR-positive advanced breast cancer (total patients, NR) Compared fulvestrant + AI v AI alone (both studied anastrozole in combination with fulvestrant)	None of the comparisons for PFS, OS, or response showed statistically significant difference
Valachis ³⁴	Four RCTs including 2,125 patients with HR-positive advanced breast cancer Compared fulvestrant + AIs v tamoxifen	No difference detected between fulvestrant + AIs and tamoxifen for OS, TTP, CBR, or ORR Hormonal agents other than fulvestrant were associated with great likelihood of joint disorders (<i>P</i> < .05)
Endocrine therapy ± mTOR inhibitors Bachelot ³⁵	Six RCTs (total patients, NR) All patients had HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer Included studies identified by systematic literature review (sources: Cochrane Library, National Horizon Scanning Centre, and NICE Web sites) Comparisons were: everolimus + exemestane or everolimus + tamoxifen v fulvestrant	Everolimus + exemestane was superior to fulvestrant 250 mg and fulvestrant 500 mg for PFS and TTP (hazard ratio, 0.47; 95% CI, 0.38 to 0.58; <i>P</i> < .05 and hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.45 to 0.77; <i>P</i> < .05, respectively) Analysis suggests that everolimus + exemestane is superior to fulvestrant 250 mg and 500 mg for PFS and TTP in patients with HR-positive, HER2-negative breast cancer with disease progression after endocrine therapy; however, there are no RCTs currently available providing direct comparison

Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; CBR, clinical benefit rate; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer; mTOR, mammalian target of rapamycin; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NR, not reported; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCT, randomized controlled trial; RR, response rate; TTP, time to progression.

1. **Bottcher TM, Cold S, Jensen AB.** Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib. *Acta Oncol* 2019;58(2):147-153.
2. **Deng Y, Ma G, Li W, Wang T, Zhao Y, Wu Q.** CDK4/6 Inhibitors in combination with hormone therapy for HR(+)/HER2(-) advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):e943-e953.
3. **Ding W, Li Z, Wang C, Ruan G, Chen L, Tu C.** The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(20):e10746.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. August 2020 - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 20.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4423/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. August 2020 - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 20.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4428/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518.pdf
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Mai 2019 - Abemaciclib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-410/2019-05-02_Geltende-Fassung_Abemaciclib_D-400.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Mai 2019 und 05. Dezember 2019 - Abemaciclib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-409/2019-12-05_Geltende-Fassung_Abemaciclib_D-401.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, Patientenpopulation b1) und b2)) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-394/2019-07-18_Geltende-Fassung_Palbociclib_D-395.pdf.
9. **Lee C, Goodwin A, Wilcken N.** Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(1):Cd011093. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011093.pub2>.
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des

- Mammakarzinoms, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. 08.2019. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2019-08.pdf.
11. **Li J, Fu F, Yu L, Huang M, Lin Y, Mei Q, et al.** Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020.
 12. **Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, et al.** CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172(1):9-21.
 13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): 2009. [Zugriff: 18.08.2020]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181>.
 14. **Patterson-Lomba O, Dalal AA, Ayyagari R, Liu O, Dervishi E, Platt E, et al.** Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer. *Breast J* 2019;25(5):880-888.
 15. **Ramos-Esquivel A, Hernandez-Steller H, Savard MF, Landaverde DU.** Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Breast Cancer* 2018;25(4):479-488.
 16. **Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al.** Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3069-3103.
 17. **Shohdy KS, Lasheen S, Kassem L, Abdel-Rahman O.** Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf* 2017;8(11):337-347.
 18. **Tosello G, Torloni M, Mota B, Neeman T, Riera R.** Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(3):Cd011276. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011276.pub2>.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-318-z (Alpelisib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Oktober 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	6
3.2 Cochrane Reviews	9
3.3 Systematische Reviews.....	15
3.4 Leitlinien.....	30
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	55
Referenzen	58
Anhang	60

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Advanced Breast Cancer
AI	aromatase inhibitors
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDK	cyclin-dependent kinase
CR	complete response CR
DAHTA	DAHTA Datenbank
ER	Estrogene rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LEE	Ribociclib
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LoE	Level of Evidence
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PAL	Palbociclib
PgR	progesterone receptor
PFS	Progression free survival
PR	Partial response

RR	Relatives Risiko
SERD	Selective estrogen receptor degrader
SERM	Selective estrogen receptor modulators
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTF	Time to treatment failure
TTP	Time to progression
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinom mit Progression unter oder nach einer endokrin-basierten Therapie.

Hinweis: Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden AWG keine Indikation für eine Chemotherapie besteht (siehe Leitlinien). Daher werden SR und CR, in denen verschiedene Chemotherapie-Regimen (z.B. Monochemotherapie vs. Monochemotherapie; Monochemotherapie vs. Kombinationschemotherapie; Kombination aus Chemotherapie plus zielgerichtete Therapie vs. Chemotherapie) bei Patienten mit fortgeschrittenen Brustkrebs verglichen werden, nicht in der vorliegenden Evidenzsynopse abgebildet.

2 Systematische Recherche

Es wurden zwei systematische Literaturrecherchen nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur den Indikationen Mammakarzinom bei Frauen und bei Männern durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 25.01.2019 (für Männer) bzw. 30.11.2018 (für Frauen) abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 414 Quellen (für Männer) und 3857 Quellen (für Frauen), die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2018 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 befristet bis 01. März 2019 – Ribociclib.

Anwendungsgebiet

Kisqali® (Ribociclib) wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin-basierte Therapie angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Letrozol: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. September 2018 – Palbociclib.

Anwendungsgebiet

Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH =Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Vergleichstherapie

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a1) Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Letrozol: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

IQWiG, 2016 [8].

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau. Abschlussbericht; Auftrag A10-03. IQWiG-Berichte 437.

Fazit

Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen sind alle 3 Wirkstoffe Anastrozol, Exemestan und Letrozol zugelassen.

Für keinen der 3 Wirkstoffe liegen relevante Studien zum Nutzen einer solchen Therapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit Aromatasehemmern.

Da der Nutzen einer Zweitlinientherapie nicht nachgewiesen ist, sind die Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen den Aromatasehemmern nur von untergeordneter Relevanz. Aus den vorliegenden Daten zeigt sich allerdings auch kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden eines Aromatasehemmers den anderen gegenüber.

Drittlinientherapie

Für die Drittlinientherapie wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit einem Aromatasehemmer.

3.2 Cochrane Reviews

Lee C et al., 2017 [9].

Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer.

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of fulvestrant for hormone-sensitive locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women, as compared to other standard endocrine agents.

Methodik

Population:

Postmenopausal women who had hormone-sensitive breast cancer (ER-positive or PgR-positive, or both) and who were diagnosed with locally advanced breast cancer (TNM classifications: stages IIIA, IIIB, and IIIC) or metastatic breast cancer (TNM classification: stage IV).

Intervention:

Fulvestrant with or without other standard anticancer treatments (e.g. endocrine therapy or chemotherapy, or both).

Komparator:

- any standard endocrine agents (tamoxifen and aromatase inhibitors) not containing fulvestrant
- any other anticancer treatment (e.g. chemotherapy).

Endpunkte:

- PFS, TTP, TTF, OS; Quality of life, Tolerability
- Clinical benefit rate: defined as the proportion of women with an objective response or a best overall tumour assessment of stable disease

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche am 7.7.2015
- CENTRAL (via the Cochrane Library, Issue 6, 2015)
- MEDLINE and EMBASE from 2008 to 7 July 2015
- WHO ICTRP for all prospectively registered and ongoing trials
- major conference proceedings (ASCO and San Antonio Breast Cancer Symposium) and practice guidelines from major oncology groups (ASCO, ESMO, NCCN and Cancer Care Ontario).
- Handsearch in reference lists from relevant studies

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool, Assessment of heterogeneity by using Chi² test and I² statistic
- Assessment of quality of evidence by GRADE approach ('Summary of findings' tables)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=9 (n=4514)

Charakteristika der Population /der Studien:

- All participants postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer
- 4 studies with patients who had relapsed in the first instance and were naïve to treatment in the metastatic setting (FACT; FIRST; Howell, Fulvestrant vs Tamoxifen 2004; Mehta 2012) → first-line endocrine.
- Five studies enrolled women who had received prior endocrine treatment for metastatic disease (EFFECT; Howell, Fulvestrant vs Anastrozole 2002; Osborne 2002; SoFEA; Xu 2011) → second-line endocrine or more.
- All 9 included studies compared fulvestrant as the intervention against an established standard breast cancer treatment, that is:
 - the aromatase inhibitors anastrozole (non-steroidal) and
 - exemestane (steroidal),
 - and the selective oestrogen receptor modulator tamoxifen.
- All studies except one tested fulvestrant at the 250 mg dose level (with 500mg loading dose); FIRST was the only study to dose fulvestrant at the now-approved current and standard dosing of 500mg intramuscular injections monthly

Qualität der Studien:

- Most studies were high quality studies; 1 study with high risk of bias due to lack of blinded outcome assessment, 1 further study with high risk of other bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (OS)	Blinding of outcome assessment (TFP, CBR, Toxicity)	Blinding of outcome assessment (OoL)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
EFFECT	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FACT	●	●	?	●	●	●	●	●	●
FIRST	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Howell, Fulvestrant vs Anastrozole 2002	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Howell, Fulvestrant vs Tamoxifen 2004	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mehta 2012	●	●	?	●	?	●	●	●	●
Osborne 2002	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SoFEA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Xu 2011	●	●	●	●	?	●	●	●	?

Studienergebnisse (Results for fulvestrant vs. comparators (other endocrine therapy)

OS:

- Overall: HR 0.97, 95% CI 0.87 to 1.09; (p=0.62; 2480 women; I²=66%; high quality evidence) → no sign. difference
- Subgroup with approved dose (FIRST): HR 0.70, 95%CI 0.50 to 0.98 → superiority of fulvestrant (=firstline)

PFS:

- Overall: HR 0.95; 95%CI 0.89 to 1.02 (4258 women; 9 studies; moderate-quality evidence)→ no significant differences
- Subgroup with approved dose (FIRST): HR of 0.66 (95% CI 0.47 to 0.93) 205 women
- second-line treatment: HR 0.96, 95% CI 0.88 to 1.04; 2255 women; 5 studies

Clinical benefit rate:

- Overall: RR 1.03 (95% CI 0.97 to 1.10); 4105 women; high-quality evidence
- Secondline: RR 1.03, 95% CI 0.92 to 1.15; 2105 women, 5 studies)

Quality of life:

- 4 studies reported quality of life (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) or Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptoms (FACT-ES) questionnaires) with follow-up ranging from 8.9 months to 38 months.
- None of the studies reported a difference in quality of life as per their analyses between participants receiving fulvestrant and other endocrine treatments but numerical data were not presented.

Toxicity: Assessment of 3 most common toxicities vasomotor, arthralgia + gynaecological toxicities (*nicht nach first- und secondline treatment differenziert*):

- Although there was some variation between the individual trials in the 3 examined toxicities, overall summary statistics were not significantly different between fulvestrant and the comparator drugs.
 - vasomotor toxicity: RR 1.02 (95% CI 0.89, 1.18); 8 trials, 3544 women; $I^2=55%$, high-quality evidence,
 - arthralgia: RR 0.96 (95%CI 0.86, 1.09); 7 trials, 3244 women; $I^2=59%$; high-quality evidence
 - Gynaecological toxicity (urinary tract infection, vulvovaginal dryness, vaginal haemorrhage, vaginitis, and pelvic pain: RR 1.22 (95% CI 0.94, 1.57); 2848 women; $I^2= 66%$; high-quality evidence

Anmerkung/Fazit der Autoren

As evidenced from our pooled data from 4514 women, fulvestrant (mostly administered at the anachronistic dose of 250 mg) was as effective as other standard endocrine therapies with respect to efficacy (measured by PFS, CBR, overall survival), toxicity, and quality of life. It is important to highlight that even at this inferior dose, fulvestrant was as effective and well tolerated as other comparator endocrine therapies. In our one included study of fulvestrant at the 500 mg dose level, fulvestrant was superior to anastrozole (FIRST).

Kommentare zum Review

- HER2 Status der eingeschlossenen Studien unklar

Tosello et al., 2018 [15].

Breast surgery for metastatic breast cancer

Fragestellung

To assess the effect of breast surgery on women with metastatic breast cancer.

Methodik

Population:

- Women with metastatic breast cancer at initial diagnosis: TNM (tumour, lymph nodes, metastases) stage IV (Sobin 2002). This includes when breast cancer has spread beyond the breast, chest wall, and regional nodes. We applied no restrictions regarding age or histological type. If a study contained a subset of eligible participants, we would include them in the review as long as we could extract the relevant results.

Intervention:

- surgery plus systemic therapy

Komparator:

- systemic therapy alone

Endpunkte:

- primary outcomes were overall survival and quality of life.
- Secondary outcomes were progression-free survival (local and distant control), breast cancer-specific survival, and toxicity from local therapy.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Breast Cancer Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE (by PubMed) and Embase (by OvidSP) on 22 February 2016. We also searched ClinicalTrials.gov (22 February 2016) and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (24 February 2016).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach/GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included two trials enrolling 624 women

Charakteristika der Population:

- There were 426 women with ER-positive tumours; 200 women with ER negative tumours; 192 women with HER2-positive tumours; 421 with HER2-negative tumours; and 226 women with bone-only metastases.

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias) - OS	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Quality of life	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Local PFS	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Distant PFS	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Breast cancer-specific survival	Blinding of participants and personnel (performance bias) - Toxicity	Blinding of outcome assessment (detection bias) - OS	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Quality of life	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Local PFS	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Distant PFS	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Breast cancer - specific survival	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Toxicity	Incomplete outcome data (attrition bias) - OS	Incomplete outcome data (attrition bias) - Quality of life	Incomplete outcome data (attrition bias) - Local PFS	Incomplete outcome data (attrition bias) - Distant PFS	Incomplete outcome data (attrition bias) - Breast cancer - specific survival	Incomplete outcome data (attrition bias) - Toxicity	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Badwe 2016	+	+	+		-	-			+		-	-			?		?	?			+	-
Soran 2016	?	?	+		-	-		+	+		-	-		+	?		?	?		?	+	-

- Siehe weitere Details bei Ergebnisdarstellung

Studienergebnisse:

- It is uncertain whether breast surgery improves overall survival as the quality of the evidence has been assessed as very low (n.s.; 2 studies; 624 women). Breast surgery may improve local progression-free survival (HR 0.22, 95% CI 0.08 to 0.57; 2 studies; 607 women; low quality evidence), while it probably worsened distant progression-free survival (HR 1.42, 95% CI 1.08 to 1.86; 1 study; 350 women; moderate-quality evidence).
 - For both HER2-positive and -negative subgroups, the results were consistent with the main analysis.
 - For both ER-positive and -negative subgroups, the results were consistent with the main analysis.
- The two included studies did not measure breast cancer-specific survival.
- The two studies did not report quality of life.
- Toxicity from local therapy was reported by 30-day mortality and did not appear to differ between the two groups (RR 0.99, 95% CI 0.14 to 6.90; 1 study; 274 women; low-quality evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on existing evidence from two randomised clinical trials, it is not possible to make definitive conclusions on the benefits and risks of breast surgery associated with systemic treatment for women diagnosed with metastatic breast cancer. Until the ongoing clinical trials are finalised, the decision to perform breast surgery in these women should be individualised and shared between the physician and the patient considering the potential risks, benefits, and costs of each intervention.

3.3 Systematische Reviews

Beith J et al., 2016 [2].

Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A systematic review of the current treatment landscape.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of novel combinations with standard endocrine therapy options in women with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer

Methodik

Population: women with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer

Intervention/ Komperator (exclusion of adjuvant therapy):

- aromatase inhibitors (AIs), letrozole, anastrozole and exemestane;
- selective estrogen receptor modulators (SERMs) tamoxifen, raloxifene, toremifene
- selective estrogen receptor degrader (SERD) fulvestrant;
- mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)- inhibitors everolimus, temsirolimus and ridaforolimus;
- VEGF inhibitors bevacizumab, cediranib and enzastaurin;
- Pi3K inhibitors buparlisib and pictilisib;
- cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor palbociclib;
- IGFR inhibitors ganitumab, figitumumab, dalotuzumab and AS1402;
- androgen antagonist abiraterone acetate;
- EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) gefitinib and lapatinib (also an HER2 TKI);
- GnRH agonist goserelin;
- HDAC inhibitor entinostat;
- and the SRC TKI dasatinib.

Endpunkt:

- PFS; OS, clinical benefit rate, AEs on grade 3 or 4 events

Recherche/Suchzeitraum:

- December 2015 in Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Reviews of Effect, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, MEDLINE and Daily MEDLINE plus handsearch in ASCO, ESMO, EBCC, SABCS libraries

Qualitätsbewertung der Studien:

- using the MERGE criteria for evaluating the quality of studies and assessing the effect of interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: 32 Studien (n=10.405 Patienten)

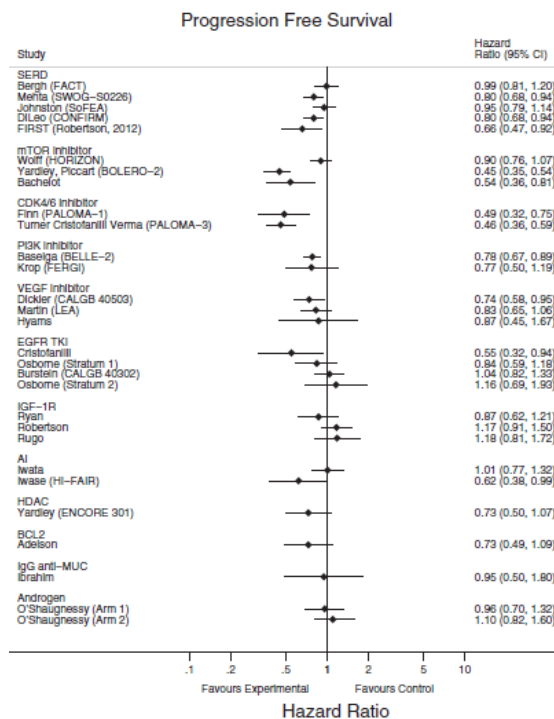
Charakteristika der Population:

- 555 (5%) had HER2 positive metastatic breast cancer.
- Interventions: addition of a trial agent to standard treatment (n=24), optimization strategies (n=8)
- 12 Studien= Firstline; 5 Studien= First- oder Secondline; 9 Studien= Secondline und später; 6 Studien ohne nähere Informationen
- The majority (n = 21) of the studies were in endocrine resistant settings, with a further 10 studies with a mixed population of women with endocrine resistant or sensitive tumors

Qualität der Studien:

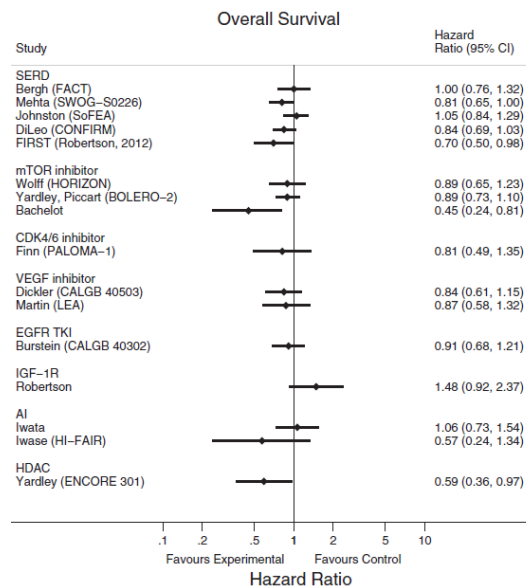
- MERGE assessment: 15 studies had a low risk of bias, 13 had low to moderate risk of bias and 7 had moderate to high risk of bias

Studienergebnisse (Anhang 1: Charakteristik und Studienergebnisse auf Einzelstudienbasis)



- greatest difference in PFS between arms was seen with the addition of a CDK4/6 inhibitor to either an AI or a SERD (HR between 0.36 and 0.75).
- Addition of treatment with an mTOR inhibitor (HR between 0.35 and 1.07), Pi3K inhibitor (HR between 0.50 and 1.19), SERD (HR between 0.47 and 1.20) and VEGF inhibitors (HR between 0.45 and 1.67) showed significant benefit in PFS in some studies.
- With the exception of one study, no significant PFS improvement was seen with EGFR TKIs and all IGF1R inhibitor studies failed to show a benefit.
- Phase 2 data from a study with an HDAC inhibitor and another with a BCL2 inhibitor showed a trend toward benefit (HR 0.73 [95% CI 0.50, 1.07]; HR 0.73 [95% CI 0.49, 1.09], respectively), but this needs to be confirmed in larger ongoing phase III studies.

Overall survival



- None of the studies included in this review were powered for OS; results were reported for 16 of the 32 studies.
- No significant improvements in OS were reported with SERDs (HR between 0.24 and 1.34) and VEGF inhibitors (HR between 0.58 and 1.32)
- Of the 3 mTOR inhibitor studies with OS results, 1 showed a significant OS advantage (HR 0.45; 95% CI 0.24–0.81) for the combination of an mTOR inhibitor with tamoxifen.
- The results of the phase 2 HDAC study look promising, but need to be confirmed in larger studies.

Clinical benefit rate

- relative risk of clinical benefit was not improved in any studies regardless of the class of experimental agent

Safety

- Of the 32 studies included in the review, 28 reported toxicity data.
- Where more than 1 study reported discontinuation rates, they were generally highest with VEGF inhibitors (between 20.5% and 39%), with the LEA study reporting an unexpectedly high rate of toxicity-related deaths (4.2%; n = 8) with the combination of a VEGF inhibitor with endocrine therapy compared to no deaths with endocrine therapy alone, prompting the authors to suggest a possible toxicity interaction between these agents EGFR TKIs (12–20%), mTOR inhibitors (7.5–29%) and SERDs (2–27%) also reported higher discontinuation rates than those seen with AIs (0–6%) and IGF-1R inhibitors (1–12.8%).
- Stomatitis and hyperglycemia were commonly reported with mTOR inhibitors; pain and fatigue with SERDs; hypertension, diarrhea, proteinuria and dyspnea with VEGF inhibitors; stomatitis and neutropenia with IGF-1R inhibitors; neutropenia, leukopenia and anemia with CDK4/6 inhibitors; and hyperglycemia, rash and abnormal blood chemistry levels with PI3K inhibitors.
- In addition, a study of an IGF-1R inhibitor in combination with an mTOR inhibitor and an AI was stopped early due to high rates of stomatitis with an overall rate of 68% (22/33 patients) and

grade 3 stomatitis in 11 (35%) patients. Dose reduction of the mTOR inhibitor improved rates of grade 3 stomatitis but rates remained high for grade 1 and 2 stomatitis.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Limitations: The studies included in this review were too heterogeneous to allow for meta-analysis. While we excluded studies of patients with HER2 positive metastatic breast cancer from this review, a small number of patients (5%) were included in the studies we reviewed. We attempted to separate studies according to whether the patient populations were endocrine resistant or sensitive; however, it was unclear in most publications whether all or some patients had received prior endocrine therapy.

Conclusion: PFS benefit has been shown with the addition of a SERD or novel agents targeting CDK4/6, mTOR and Pi3K pathways. If early results can be confirmed by phase 3 studies, the benefits of new combination therapy may lead to significant changes to the way we treat these patients. Phase 3 studies with CDK4/6 inhibitors, Pi3K inhibitors and HDAC inhibitors are currently ongoing.

Kommentare zum Review

- Heterogenes Patientenkollektiv, insbesondere hinsichtlich Therapielinie, keine separate Auswertung nach Therapielinie.
- Nicht alle im Review adressierten Wirkstoffe haben eine Zulassung im AWG
- Funding and Conflict of Interests reported
- Risk of bias –Bewertung nur als Zusammenfassung dargestellt, Verknüpfung der Ergebnisse der Einzelstudien mit dem individuellen Verzerrungsrisiko nicht mgl.

Lin WZ et al., 2017 [11].

Fulvestrant plus targeted agents versus fulvestrant alone for treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer progressed on previous endocrine therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

To evaluate the efficacy and toxicity of adding targeted agents to fulvestrant (combination therapy) compared with fulvestrant alone in metastatic breast cancer patients progressed on previous endocrine treatment.

Methodik

Population: metastatic breast cancer patients progressed on previous endocrine treatment

Intervention: targeted therapy plus fulvestrant

Komparator: fulvestrant plus placebo

Endpunkt:

- partial response (PR), complete response (CR), and stable disease (SD), PFS,
- toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials: between 2000- June 2016

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: N=8

Charakteristika der Studien/Population:

Table 2 Characteristics of studies in the meta-analysis

Author year	Targeted agent	Pathway inhibited	HER2 expression	Postmenopausal status (%)	Prior endocrine therapy
Hyams DM21 2013	Cediranib	VEGF	-/+	100	Tam/Als
Robertson JFR22 2013	Ganitumab	IGF	-/+ (7%)	100	Tam/Als
Burstein HJ23 2014	Lapatinib	EGFR	-/+ (16%)	100	Als
Clemons MJ24 2014	Vandetanib	VEGF	-/+ (5%)	100	Tam/Als
Zaman K25 2015	Selumetinib	MAPK	-	100	Als
Baselga J20 2015	Buparlisib	PI3K-mTOR	-	100	Als
Cristofanilli M26 2016	Palbociclib	CDK4/CDK6	-	80	Tam/Als
Krop IE27 2016	Pictilisib	PI3K-mTOR	-	100	Als

Nur Palbociclib im AWG zugelassen → 1 Studie: Cristofanilli (PALOMA-3)

Qualität der Studien: The quality was high in all studies (Jadad score >=3).

Studienergebnisse:

Results of PALOMA-3 (Palbociclib + Fulvestrant vs Fulvestrant)

- PFS HR 0.46 [95%CI 0.36; 0.59]
- ORR: RR 2.21 [95% CI 1.30; 3.75]
- Disease control rate: RR 1.68 [95% CI 1,38; 2.05]
- Grade 3 or higher toxicity: RR 3.84 [95% CI 2.77; 5.33]

Fazit der Autoren

Adding targeted agents with fulvestrant showed ORR and PFS benefit in patients with advanced breast cancer compared with fulvestrant alone.

Kommentare zum Review

- Nur 1 der untersuchten Medikamente im AWG zugelassen und relevant
- Patientenrelevanz der Wirksamkeits-EP unklar

Wang J et al., 2018 [16].

Efficacy and safety of fulvestrant in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: a systematic literature review and meta-analysis.

Fragestellung

to compare the efficacy and safety of fulvestrant with aromatase inhibitors in postmenopausal women with hormone receptor-positive (estrogen and/or progesterone receptor positive) advanced breast cancer.

Methodik

Population:

- Postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer patients

Intervention:

- fulvestrant

Komparator:

- aromatase inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole)

Endpunkte:

- Time to progression/progression-free survival was the primary outcome, while overall survival and safety were the secondary outcomes
- Time to progression/progression-free survival was evaluated in subgroups determined on age, hormone receptor status, visceral metastasis, and measurable disease

Recherche/Suchzeitraum:

- through August 31, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Total of seven randomized controlled trials, with 3168 patients

Qualität der Studien:

Table 2 Risk bias assessment

Study	Random sequence allocation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Anything else, ideally prespecified
Howell [24]	Yes	No	No	Unclear	Yes	Unclear	No
Osborne [25]	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
Xu [26]	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No
Johnston [27]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Chia [28]	Yes	No	Yes	Yes	Unclear	No	No
Robertson [29]	Yes	No	No	No	Unclear	No	No
Robertson [30]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes

Studienergebnisse:

- In the overall population, fulvestrant and aromatase inhibitors had similar time to progression/progression-free survival; however, time to progression/progression-free survival for fulvestrant 500 mg was significantly longer compared with aromatase inhibitors (hazard ratio 0.75; 95% confidence interval 0.62–0.91, $P = 0.003$).
- Subgroup analysis revealed significant prolongation of time to progression/progression-free survival with fulvestrant compared with aromatase inhibitors in the patients of estrogen and progesterone receptor-positive (hazard ratio 0.86; 95% confidence interval, 0.75–0.98, $P = 0.022$) and patients aged ≥ 65 years (hazard ratio 0.81; 95% confidence interval 0.68–0.96, $P = 0.014$).
- Overall survival was similar in both groups
- Safety:

Table 3 Safety events

AE	Number of reported studies	Total number of patients (<i>N</i>)	Patients with AE		RR (95% CI)	Z value	P value
			Fulvestrant arm (n1)	AI arm (n2)			
Hot flushes ^a	5 [26–30]	2056	156	164	0.98 (0.81, 1.19)	0.16	0.874
Diarrhea ^a	3 [27, 28, 30]	1628	79	70	1.18 (0.88, 1.59)	1.11	0.267
Nausea ^a	5 [24–26, 28, 30]	2231	96	92	1.03 (0.79, 1.36)	0.24	0.813
Anemia ^a	3 [27, 28, 30]	1628	23	33	0.70 (0.42, 1.19)	1.32	0.188
Myalgia ^a	3 [27, 28, 30]	1628	35	27	1.30 (0.80, 2.13)	1.05	0.294
Arthralgia ^b	4 [26–28, 30]	1852	154	159	1.09 (0.68, 1.73)	0.36	0.716
Fatigue ^b	3 [27, 28, 30]	1628	56	61	0.94 (0.49, 1.79)	0.17	0.868
Dyspnea ^b	2 [27, 30]	927	44	39	1.07 (0.51, 2.22)	0.18	0.860

AE adverse events, RR risk ratio, CI confidence interval, AI aromatase inhibitor

^aFixed effects model

^bRandom effects model

$P < 0.05$ is considered statistically significant

Anmerkung/Fazit der Autoren

In postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer, fulvestrant 500 mg demonstrated better efficacy than aromatase inhibitor, which was not seen with fulvestrant 250 mg. When compared with aromatase inhibitors, fulvestrant prolonged time to progression/progression-free survival in the subgroups including estrogen and progesterone-positive patients and those aged ≥ 65 years.

Ding W et al., 2018 [5].

The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to explore whether CDK4/6 inhibitors had a significantly benefit to treating hormone receptor-positive (HR-positive)/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-negative) advanced breast cancer

Methodik

Population:

- atients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer

Intervention:

- CDK4/6 inhibitors

Komparator:

- K.A. siehe „Charakteristika der Population“

Endpunkte:

- progression-free survival, response, and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library from January 1980 to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCT records containing 3182 patients

Charakteristika der Population:

Table 1

Characteristics of included studies and outcome events.

Trials	Finn 2014 ⁽⁸⁾	Finn 2016 ⁽¹⁰⁾	Hortobagyi 2016 ⁽¹¹⁾	Cristofanilli 2016 ⁽¹³⁾	Sledge 2017 ⁽¹⁴⁾	Goetz 2017 ⁽¹⁵⁾
Information of the included trials						
Regions	50 sites in 12 countries	186 sites in 17 countries	223 sites in 29 countries	144 sites in 17 countries	142 sites in 19 countries	158 sites in 22 countries
Phases	I	II	II	II	III	II
Accrual dates	December 22, 2009, and May 12, 2012	February 2013 and July 2014	January 24, 2014, and March 24, 2015	October 7, 2013, and August 26, 2014	August 7, 2014, and December 29, 2015	November 18, 2014, and November 11, 2015
Inclusion criteria and study design						
Inclusion criteria	Postmenopausal; HR+, HER2- ABC; first-line	Postmenopausal; HR+, HER2- ABC; first-line	Postmenopausal; HR+, HER2- ABC; first-line	Any menopausal status; HR+, HER2- ABC; second-line	Any menopausal status; HR+, HER2- ABC; second-line	Postmenopausal; HR+, HER2- ABC; first-line
Study design	Palbociclib (125mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5 mg daily) vs placebo + letrozole (2.5mg daily)	Palbociclib (125mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5mg daily) vs placebo + letrozole (2.5mg daily)	Ribociclib (600mg daily for 21 d every 28 d) + letrozole (2.5mg daily) vs placebo + letrozole (2.5 mg daily)	Palbociclib (125mg daily for 21 d every 28 d) + fulvestrant (500mg every 28 d) vs placebo + fulvestrant (500mg every 28 d)	Abemaciclib (150mg twice daily every 28 d) + fulvestrant (500 mg every 28 d) vs placebo + fulvestrant (500mg every 28 d)	Abemaciclib (150 mg twice daily every 28 d) + anastrozole (1mg daily) or letrozole (2.5 mg daily) vs placebo + anastrozole (1 mg daily) or letrozole (2.5 mg daily)
Patient demographic characteristic						
Age, y	T: 63 (64-71) C: 64 (66-70)	T: 62 (60-88) C: 61 (28-88)	T: 62 (29-91) C: 63 (29-88)	T: 57 (30-88) C: 56 (29-88)	T: 59 (32-91) C: 63 (29-88)	T: 63 (38-87) C: 63 (32-88)
No. of patients	T: 84 C: 81	T: 444 C: 222	T: 334 C: 334	T: 347 C: 174	T: 446 C: 223	T: 328 C: 165
Outcomes assessment						
Primary end point	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival	Progression-free survival
Secondary end point	Objective response, the clinical benefit response	Objective response, the clinical benefit response	Objective response, the clinical benefit response	Objective response, the clinical benefit response	Objective response rate, the clinical benefit response	Objective response rate, the clinical benefit response

ABC = advanced breast cancer, C = control group, HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative, HR+ = hormone receptor positive, T = treatment group (also known as CDK4/6 inhibitor group).

Qualität der Studien:

- For allocation concealment, the risk of bias was unclear in 3 RCTs with an allocation scheme which was not mentioned in the trials. For random sequence generation, the risk of bias was unclear in 2 RCT studies. For the performance bias and detection bias, the risk was high in one study and unclear in another one. Except these 3 outliers, no high or unclear risk of bias was observed in any other studies.

Studienergebnisse:

- The result showed the CDK4/6 inhibitor group had a longer progression-free survival (PFS) (hazard ratio=0.51; 95% confidence interval [CI], 0.46–0.57, $P < .00001$), a better objective response (risk rate=1.53; 95% CI, 1.35–1.74, $P < .00001$), as well as a better clinical benefit response (risk rate=1.29; 95% CI, 1.13–1.47, $P=.0001$).
- Besides, subgroup analyses of PFS according to stratification factors and other baseline characteristics confirmed a great performance of CDK4/6 inhibitors across the all subgroups.
- As for neutropenia, all grades of it were substantially more frequent in the CDK4/6 inhibitor group (65%), compared with the control group (5%). Interestingly, grade 3 or 4 neutropenia was found among 43% of patients in the CDK4/6 inhibitor group and among 1% of patients in the control group. Meanwhile, leucopenia with all grades also appeared much more common in the CDK4/6 inhibitor group than in the control group (35% and 3% respectively), especially grade 3 or 4 leucopenia. Furthermore, infection, fatigue, nausea, anemia, thrombocytopenia, alopecia, nausea, rash, constipation, vomiting, and stomatitis were also more common in the CDK4/6 inhibitor group. Serious adverse events from any cause were occurred among 308 (19%) persons of 1974 patients in the CDK4/6 inhibitor group, and among 121 people (12%) of 1185 patients in the control group.

Anmerkung/Fazit der Autoren

CDK4/6 inhibitors can significantly prolong the PFS and improve the objective response or clinical benefit response, which was confirmed in every subgroup of the meta-analysis we performed. Adverse events are reversible, and the rate of discontinuation due to adverse events is low. Further studies should focus on whether treating with CDK4/6 inhibitors can significantly prolong the overall survival of patients with advanced breast cancer.

Chanchan G et al., 2018 [4].

The efficacy and safety of targeted therapy plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor positive advanced breast cancer: A meta-analysis of randomized-control trials.

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of targeted therapy plus fulvestrant for postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer.

Methodik

Population:

- postmenopausal women with hormone receptor-positive (estrogen-receptor positive and/or progesterone-receptor positive) advanced breast cancer

Intervention:

- targeted therapy plus fulvestrant (the intervention group)

Komparator:

- fulvestrant alone

Endpunkte:

- progression-free survival, overall survival, objective response rate, clinical benefit rate and toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase and Web of Science databases were systematically searched on February 26, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

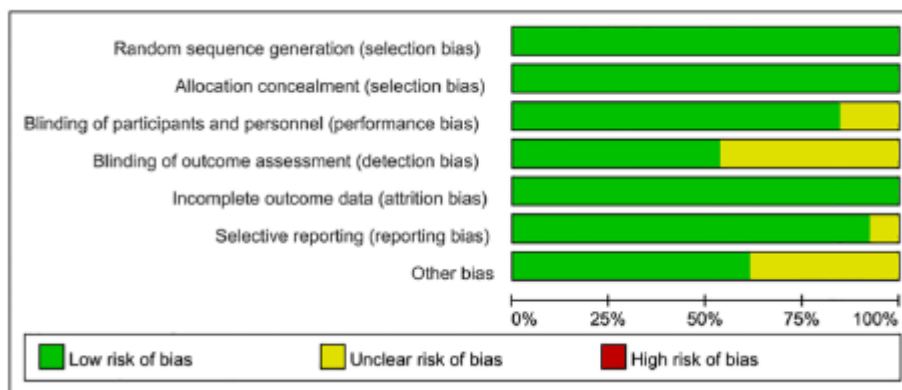
- Thirteen articles including twelve randomized-control trials

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

- There was no evidence regarding the existence of publication bias and high-risk bias of quality in the selected studies.



Studienergebnisse:

- In previously endocrine therapy-treated postmenopausal patients with hormone-receptor positive advanced breast cancer, the PFS (HR = 0.77, 95%CI: 0.66± 0.91) and ORR (RR = 1.78, 95%CI: 1.35±2.34) of combination therapy group were significantly higher than that from fulvestrant monotherapy group.
 - Besides, a statistically significant difference in PFS was found across the two arms in postmenopausal women with PIK3CA-mutant ctDNA tumor (HR = 0.52, 95% CI: 0.39±0.69).
- Moreover, the risk of adverse events (RR = 1.09, 95%CI: 1.05±1.13), CTCAE3 (RR = 1.97, 95%CI: 1.49±2.60) and discontinuation due to adverse events (RR = 4.91, 95%CI: 3.37±7.15) were also significantly different between two treatment groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, compared with fulvestrant monotherapy, targeted therapy plus fulvestrant slightly improved PFS and ORR of postmenopausal women with HR+ advanced breast cancer; besides, combination therapy also increased toxicity. To date, the majority of RCTs have not identified cancer biomarkers, which might decrease the efficacy of target drugs. Therefore, more

measures should be taken to promote the progress of precision medicine for advanced breast cancer

Kommentare zum Review

- Sensitivity analysis showed PLOMA-3 trial was an important factor of heterogeneity.

Ayyagari R et al., 2018 [1].

Progression-free survival with endocrine-based therapies following progression on non-steroidal aromatase inhibitor among postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis.

Fragestellung

To quantify the comparative efficacy of currently available endocrine-based therapies (ETs) for postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative (HR β /HER2) metastatic breast cancer (mBC) after non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) progression.

Methodik

Population:

- Women with HR β /HER2- mBC who had previously failed on an NSAI (either during adjuvant or metastatic setting)

Intervention/Komparator:

- At least one of the following therapies, either as monotherapy or as part of a combination therapy
 - Endocrine Monotherapy
 - Letrozole
 - Anastrozole
 - Exemestane
 - Tamoxifen
 - Fulvestrant
 - Targeted Therapy
 - Palbociclib
 - Everolimus
 - Ribociclib
 - Abemaciclib

Endpunkt:

- PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- in June 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs
- The selected four RCTs included the following six regimens: fulvestrant 250mg+anastrozole (Ful+AI), fulvestrant 250mg (Ful), fulvestrant 500mg (Ful), exemestane (AI), palbociclib+fulvestrant 500mg (Pal+Ful), everolimus+fulvestrant 500mg (Eve+Ful), and everolimus+exemestane (Eve+AI). In each arm, the sample sizes ranged from 66 to 485.

Qualität der Studien:

- The included trials were all well conducted and the risk of bias was assessed as low to moderate, with some studies not reporting concealment of allocation and blinding of care providers and participants.

Studienergebnisse:

- A total of 4 trials and 6 regimens (palbociclib+fulvestrant, everolimus+fulvestrant, everolimus+AI, fulvestrant+AI, fulvestrant and AI) were eligible for inclusion.

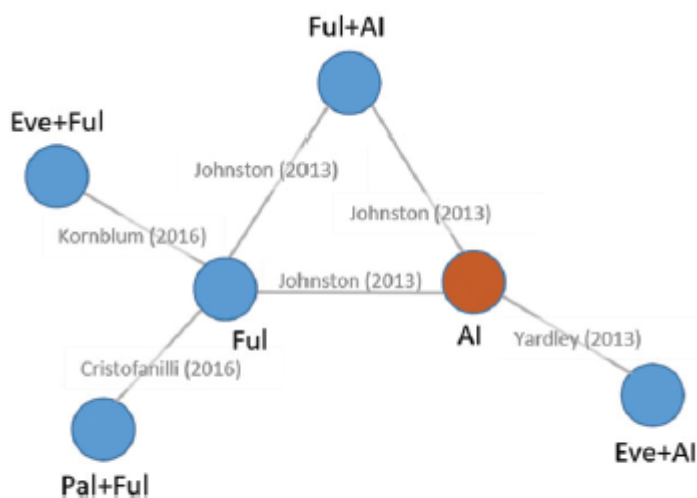


Figure 2. Evidence network. Abbreviations. AI, aromatase inhibitor; Ful, fulvestrant; Pal, palbociclib; Eve, everolimus. References: Johnston²⁷; Cristofanilli⁸; Kornblum²⁹; Yardley¹⁴.

- Palbociclib+fulvestrant and everolimus+AI had 50% and 55% reduced hazard of progression or death vs. AI (95% CrI upper bound ≤ 1), respectively.

Table 3. Pairwise treatment comparison: median and 95% CrI of hazard ratio (column vs. row).

	AI	Pal + Ful	Eve + AI	Eve + Ful	Ful	Ful + AI
AI	1	0.49 (0.34, 0.69)	0.45 (0.38, 0.54)	0.64 (0.40, 1.03)	1.06 (0.83, 1.35)	1.01 (0.79, 1.28)
Pal + Ful	2.05 (1.45, 2.90)	1	0.92 (0.63, 1.36)	1.31 (0.80, 2.11)	2.17 (1.70, 2.78)	2.07 (1.46, 2.91)
Eve + AI	2.22 (1.86, 2.65)	1.08 (0.73, 1.59)	1	1.42 (0.85, 2.35)	2.36 (1.75, 3.17)	2.24 (1.65, 3.03)
Eve + Ful	1.57 (0.97, 2.52)	0.76 (0.47, 1.25)	0.71 (0.42, 1.18)	1	1.66 (1.10, 2.52)	1.58 (0.97, 2.56)
Ful	0.94 (0.74, 1.20)	0.46 (0.36, 0.59)	0.42 (0.32, 0.57)	0.6 (0.40, 0.91)	1	0.95 (0.75, 1.21)
Ful + AI	0.99 (0.78, 1.27)	0.48 (0.34, 0.68)	0.45 (0.33, 0.61)	0.63 (0.39, 1.03)	1.05 (0.82, 1.34)	1

Abbreviations. AI, aromatase inhibitor; Ful, fulvestrant; Pal, palbociclib; Eve, everolimus.

- Palbociclib+fulvestrant, everolimus+AI and everolimus+fulvestrant had 54%, 58% and 40% reduced hazard vs. fulvestrant (95% CrI upper bound ≤ 1), while palbociclib+fulvestrant and everolimus+AI had 52% and 55% reduced hazard vs. fulvestrant+AI (95% CrI upper bound ≤ 1), respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This SLR and NMA summarized and compared the efficacy of available ETs, in monotherapy or in combination with TTs, among postmenopausal women with HR β /HER2- mBC who previously failed an NSAI. The results consistently indicated that, in this setting, patients who received palbociclib+fulvestrant, everolimus+AI, or everolimus+fulvestrant had longer PFS compared to those who received fulvestrant or AI alone.

Wibowo E et al., 2016 [17].

Tamoxifen in men: a review of adverse events.

Fragestellung

to summarize and evaluate the AE profile of tamoxifen in different male populations, specifically men with prostate cancer, breast cancer, infertility, and idiopathic gynecomastia. We discuss how the tamoxifen AE profile appears to differ in men from what has been reported in female breast cancer patients.

Methodik

Population:

- Prior to analysis, the studies were divided into the following patient populations: (i) prostate cancer receiving antiandrogens, (ii) prostate cancer not receiving antiandrogens, (iii) breast cancer, (iv) infertility, and (v) idiopathic gynecomastia.
- Studies were evaluated using a two-step process (Figure S1).
 - In the first step, we reviewed the abstracts from the original search results, and we excluded studies if they presented data on: (i) women; (ii) unrelated medical conditions; (iii) other SERMs (e.g., toremifene, raloxifene). In the second step, we evaluated each paper and excluded the study if: (i) it did not present safety and toxicity outcomes; (ii) tamoxifen was administered in combination with chemotherapy.

- Study designs, which were not RCTs, such as case reports, observational and retrospective studies describing tamoxifen use in men, were included as an additional analysis in this review.

Endpunkte:

- toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed: until March 17, 2014.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- No RCTs in prostate cancer patients without antiandrogens nor male breast cancer patients receiving tamoxifen were identified.
- 39 non-RCTs on tamoxifen-treated men: one in prostate cancer patients with antiandrogen, 11 in prostate cancer patients without antiandrogen, 11 in breast cancer patients, six in men with infertility, and 10 in men with idiopathic gynecomastia.
 - Eleven non-RCT studies with a total sample size of 454 patients were identified. The patients' age ranged from 30 to 93 years old (unspecified in five of 11 studies). Tamoxifen treatment was a daily dose of 20 or 40 mg tamoxifen (unspecified dose in five studies), and in some patients, tamoxifen was combined with anastrozole, letrozole, radiotherapy, or aminoglutethimide. Treatment duration varied greatly (1 month to 10 years; unspecified in five studies).

Studienergebnisse:

- Male breast cancer patients:
 - Seven of these studies reported psychiatric disorder AEs with up to 113 reported cases. Among the most commonly listed psychiatric AEs were decreased libido (44 cases), anxiety (23 cases), and sleep disorder (22 cases). For five men, reduced libido was the sole reason for discontinuing tamoxifen, whereas for another two men, either depression or emotional lability was the stated reasons for stopping tamoxifen.
 - Additionally, five men withdrew from tamoxifen treatment because of psychiatric AEs combined with other AEs. A few AEs (notably erectile dysfunction and weight gain) were described by many male breast cancer patients, but in most cases, they did not prompt patients to stop tamoxifen treatment without the presence of other AEs. In contrast, AEs under the cardiac and vascular disorder categories were more likely to cause withdrawal from treatment.
 - A total of 18 men discontinued tamoxifen because of cardiovascular events (Table 3) and the reasons include cerebrovascular and coronary event, hot flashes, pulmonary embolism, thromboembolic event, and thrombosis.
 - Other AEs also have led to tamoxifen discontinuation. For example, five breast cancer patients withdrew from tamoxifen after reporting hair loss or rash, and another five discontinued tamoxifen because of AEs in the musculoskeletal and connective tissue categories (bone pain, myalgia, leg aches, and cramps). (...)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Gastrointestinal and cardiovascular disorders have been associated with tamoxifen treatment in men, however, treatment appears to be well-tolerated. From a total of 1645 subjects, less than 5% discontinued tamoxifen treatment. Although few male patients discontinued tamoxifen treatment, men offered tamoxifen to block antiandrogen-induced gynecomastia should be advised about the more common side effects in men, such as cardiovascular and gastrointestinal events. Some of the tamoxifen side effects, e.g. cardiovascular events, are consistent with tamoxifen blocking the normal roles of E2 in males. Future research should explore the mechanisms by which tamoxifen affects the various organ systems in men. Such studies would help clarify how different adverse events occur in men of different ages receiving tamoxifen treatment for various medical conditions.

Kommentare zum Review

- Die Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird der Review jedoch ergänzend dargestellt.

3.4 Leitlinien

AWMF, 2017 [10].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL

Fragestellung

Die Ziele der S3-LL für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurden aus der Ursprungsversion und der ersten beiden Aktualisierungen beibehalten und für die dritte Neuauflage ergänzt bzw. konkretisiert:

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Aktualisierung der LL-Version von 2012; Inhalt: 29 Themen zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom.
- Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen; Interessenkonflikterklärungen vorliegend und bewertet
- Bearbeitung der Themen: Leitlinienadaptation für ca. 80% der Statements/ Empfehlungen, De-novo-Recherche nach systematischen Reviews oder Primärliteratur für 20% der Statements/Empfehlungen

Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung von bestehenden Leitlinien:

- Recherche nach LL, die nach Nov. 2013 veröffentlicht wurden, in Datenbanken von G-I-N, NGC, NICE, Library NHS, SIGN u.a. im Juni 2015 und Oktober 2015 (inkl. Abgleich mit LL-Bericht des IQWiG),
- AGREE-II-Bewertung der identifizierten LL; Einschlusskriterium: Erfüllen von $\geq 50\%$ der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II (Bewertung durch 2 Begutachter)

Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Primärliteratur und SR:

- Formulierung von PICO-Fragen
- Recherche in Medline, CDSR, CENTRAL, DARE; Zeitraum: 06. April – 2. November 2016
- Methodische Bewertung der Literatur: SIGN-Checklisten für SR, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006)

LoE

- Evidenzgraduierung nach Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)

Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

- Entwurferstellung und Diskussion der Empfehlungen durch Arbeitsgruppen (nach Regeln des nominalen Gruppenprozesses)
- Konsentierung der Empfehlungen und der dazu gehörigen Empfehlungsgrade durch Leitlinien-gruppe im moderierten, formalen Konsensusverfahren (Nominaler Gruppenprozess).

GoR:

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

- Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Primärrecherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/0 gekennzeichnet.

Festlegung des Empfehlungsgrades

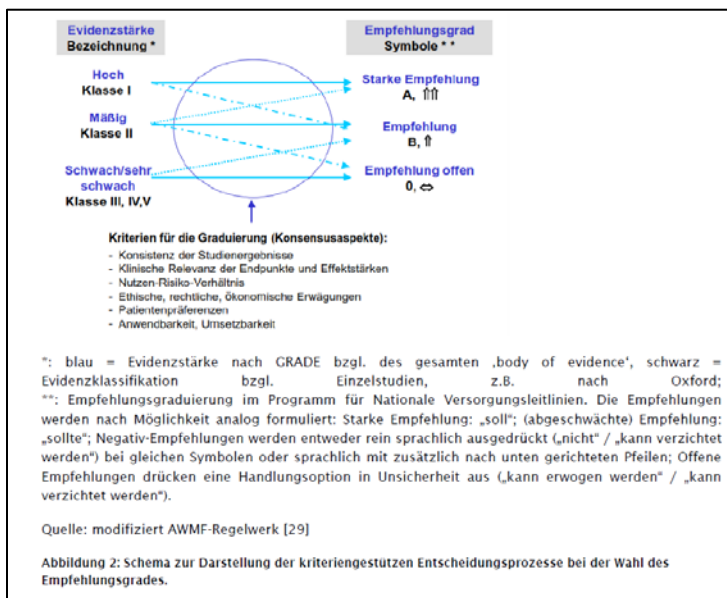


Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

Stand der LL: 01.12.2017, gültig bis 30.11.2022

Empfehlungen

Endokrine Therapie

4.50.	Evidenzbasierte Empfehlungen
	Indikationen für eine endokrine Therapie
Empfehlungsgrad A	a.) Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. * (>/=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 726-729]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad A	b.) Diese soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [580, 726-728] [29, 729]
	Starker Konsens
4.51.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Endokrine Therapie
Empfehlungsgrad A/B	Nach 5 Jahren Tamoxifen soll für jede Patientin mit einem ER+-Mammakarzinom die Indikation zu einer erweiterten endokrinen Therapie geprüft werden. Die Indikationsstellung sollte in der Abwägung des Rückfallrisikos und den therapieassoziierten Nebenwirkungen (Toxizität, verminderte Adhärenz) erfolgen. Bei der Wahl der endokrinen Therapie soll der aktuelle Menopausenstatus der Patientin berücksichtigt werden.
Level of Evidence LL-Adapt.	Leitlinienadaptation: [737]
	Starker Konsens
4.54.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Therapie bei postmenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

Lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom

4.40.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT)
Empfehlungsgrad A	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen und nodal positiven Mammakarzinomen.
Level of Evidence 1a	Quelle: [650]
	Starker Konsens

Quelle:

650. McGale, P., et al., Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*, 2014. 383(9935): p. 2127-35

4.48.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie oder bei weiter bestehender Inoperabilität alleiniger oder präoperativer Strahlentherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [700, 701]
	Starker Konsens

Quellen:

700. Bartelink, H., et al., Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 1997. 15(1): p. 207-15.

701. Scotti, V., et al., Management of inflammatory breast cancer: focus on radiotherapy with an evidence-based approach. *Cancer Treat Rev*, 2013. 39(2): p. 119-24.

4.58.	Konsensbasierte Empfehlung/Statement
	Neoadjuvante systemische Therapie
EK	a.) Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
	Starker Konsens
EK	b.) Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.
	Starker Konsens



4.59.	Evidenz- /konsensbasierte Statements
	Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie
Level of Evidence 1a	a.) Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.
	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens
Level of Evidence 1a	b.) Der Effekt (pathohistologische Remission) ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am Größten.
	Quellen: [558, 560, 794, 795]
	Starker Konsens
EK	c.) Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann.
	Starker Konsens

Quellen:

558. von Minckwitz, G., et al., Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. Breast Cancer Res Treat, 2011. 125(1): p. 145-56.
560. Cortazar, P., et al., Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet, 2014. 384(9938): p. 164-72.
793. Kaufmann, M., et al., Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol, 2006. 24(12): p. 1940-9.
794. Bear, H.D., et al., Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol, 2006. 24(13): p. 2019-27.
795. von Minckwitz, G., et al., In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. Ann Oncol, 2005. 16(1): p. 56-63.

4.60.	Konsensbasierte Empfehlungen
	Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen
EK	a.) Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich oder nicht gewünscht sind, eine primäre endokrine Therapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens
EK	b.) Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.
	Starker Konsens

5. Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom

5.4 Fernmetastasen

5.4.1. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Systemische endokrine Therapie
Empfehlungsgrad A	Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.
Level of Evidence 1b	Quellen: [29, 986-991]
	Starker Konsens

Quellen:

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>
986. Fossati, R., et al., Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*, 1998. 16(10): p. 3439-60.
987. Stockler, M., et al., The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. Woolloomooloo, NHMRC National Breast Cancer Centre, 1997.
988. Stockler, M., et al., Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 2000. 26(3): p. 151-68.
989. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*, 2016. 34(25): p. 3069-103.
990. Cancer Australia. Recommendations for the management of early breast cancer in women with an identified BRCA1 or BRCA2 gene mutation or at high risk of a gene mutation. 2014 Available from: http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/guideline_17.pdf.
991. Partridge, A.H., et al., Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2014. 32(29): p. 3307-29.

5.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Kombinierte chemo-endokrine Therapie
Empfehlungsgrad A	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.
Level of Evidence 1a	Cochrane: [1004] Quelle: [1005]
	Starker Konsens

Quellen:

1004. Carrick, S., et al., Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. Cd003372.
1005. Sledge, G.W., Jr., et al., Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2000. 18(2): p. 262-6.



5.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad A	Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung sollte bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante Therapie erfolgt ist. Eine klare Empfehlung, ob primär ein steroidaler oder nicht-steroidaler Aromatasehemmer eingesetzt werden sollte, kann nicht ausgesprochen werden. Letrozol kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden.
Level of Evidence 1a	Conchrane: [994] Quellen: [29, 986, 989, 1015-1018]
	Starker Konsens

Quellen:

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>
986. Fossati, R., et al., Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol, 1998. 16(10): p. 3439-60.
989. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.
994. Gibson, L., et al., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. Cd003370
1015. Ellis, M., D. Hayes, and M. Lippman, Treatment of metastatic breast cancer. Cancer, 2000. 2000: p. 749-797.
1016. Hayes, D.F., I.C. Henderson, and C.L. Shapiro, Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. Semin Oncol, 1995. 22(2 Suppl 5): p. 5-19; discussion 19-21.
1017. Mouridsen, H., et al., Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol, 2001. 19(10): p. 2596-606.
1018. Mouridsen, H., et al., First-line therapy with letrozole (femara®) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen. Breast Cancer Research and Treatment, 2001. 69(3): p. 291

5.18.	Konsensbasierte Empfehlung
	Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen
EK	Eine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen.
	Starker Konsens

5.19.	Konsensbasierte Empfehlung
	Kombinationstherapien bei postmenopausalen Patientinnen
EK	Eine bestimmte Therapiesequenz kann nicht empfohlen werden. Eine Kombinationsbehandlung von Letrozol oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor stellt eine Therapiealternative zur Monotherapie dar. Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden. Kombinationstherapien konnten in Studien eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens, bislang aber nicht des Gesamtüberlebens zeigen.
	Starker Konsens

5.20.	Konsensbasierte Empfehlung
	Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen
EK	<p>Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromataseinhibitors von einem steroidal auf einen nicht-steroidal Aromataseinhibitor oder vice versa oder der Einsatz von hoch dosierten Gestagenen dar.</p> <p>Nach Progress unter einem nicht-steroidal Aromatasehemmer kann die Kombination von Letrozol oder Fulvestrant mit Palbociclib oder die von Exemestan und Everolimus eingesetzt werden.</p>
	Starker Konsens

Männer mit Brustkrebs

6.39.	Konsensbasierte Empfehlung
	Männer mit Brustkrebs
EK	Männer mit Brustkrebs sollen wie Frauen eine jährliche bildgebende Diagnostik erhalten, insbesondere da ein höheres Risiko für ein kontralaterales Karzinom besteht.
	Konsens

Erläuterungen: Männer mit Brustkrebs haben ein höheres Risiko als Frauen mit Brustkrebs für ein kontralaterales Mammakarzinom. Eine Studie mit Daten aus dem Surveillance, Epidemiology, and End Results database mit Follow-up von n=1.788 Patienten zeigte ein 30-fach erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom (SIR [standardized incidence ratio] 29.64, 95% CI: 15–52) verglichen mit der allgemeinen männlichen Bevölkerung, während bei Frauen mit Brustkrebs nur ein 2-4-fach erhöhtes Risiko besteht.

Mammakarzinom des Mannes

Die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms des Mannes sollte interdisziplinär erfolgen und erfordert aufgrund der tumorbiologischen Eigenschaften und Ähnlichkeit zu dem Mammakarzinom der Frau gynäkoonkologische Fachexpertise. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Brustzentren, niedergelassenen Gynäkologen, Urologen und Andrologen wird insbesondere angeraten bei der Behandlung der sexuellen Störungen durch die Tamoxifentherapie, bei Männern mit BRCA-Mutationen mit einem damit einhergehenden erhöhten Risiko für Prostatakrebs und bei Männern mit Brustkrebs, bei denen eine Behandlung des benignen Prostatasyndroms erfolgen soll.



9.1.	Konsensbasierte Empfehlungen
EK	<p>a.) Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung, gefördert werden.</p> <p>b.) Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf maligne Befunde durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschalldiagnostik der Brust und der Lymphabflussregionen erfolgen. Zum diagnostischen Einsatz der KM-MRT liegen keine Daten vor.</p> <p>c.) Die weiterführende Diagnostik und das Staging/ Ausbreitungsdiagnostik soll bei Brust- und Axillabefunden entsprechend der Empfehlung für Frauen erfolgen, wobei zum diagnostischen Einsatz von KM-MRT keine Daten vorliegen.</p>
	Starker Konsens
9.2.	Konsensbasierte Empfehlungen
EK	<p>a.) Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel und sollte als Mastektomie durchgeführt werden. Bei günstigem Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust sollte die Brusterhaltung erwogen werden.</p> <p>b.) Bei klinisch unauffälliger Axilla (cN0) soll eine Sentinel-Lymphknotenentfernung nach den gleichen Regeln wie bei der Frau vorgenommen werden.</p>
	Starker Konsens
9.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei größeren Tumoren ($\geq 2\text{cm}$), bei axillärem Lymphknotenbefall und bei negativem Hormonrezeptor soll eine adjuvante Radiotherapie der Brustwand und ggf. der Lymphabflusswege (Indikation wie bei der Frau) unabhängig vom Operationsverfahren erfolgen.
	Starker Konsens

9.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die adjuvante Chemotherapie sowie die Antikörpertherapie (Anti-HER2) soll nach den gleichen Regeln wie bei der Frau indiziert und durchgeführt werden.
	Konsens
9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über 5 Jahre erhalten. Für eine Behandlung über 5 Jahre hinaus liegen keine Daten vor. Analog zum weiblichen Mammakarzinom kann diese in Einzelfällen erwogen werden.
	Starker Konsens
9.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>a.) Die Therapie bei metastasierter Erkrankung sollte nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen.</p> <p>b.) Es ist unklar, ob Aromatasehemmer ohne Suppression der testikulären Funktion beim Mann ausreichend wirksam sind. Daher sollten Aromatasehemmer in Kombination mit einer Suppression der testikulären Funktion gegeben werden.</p>
	Starker Konsens
9.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Teilnahme an Studien/Registern sollte Männern mit Brustkrebs angeboten und ermöglicht werden.
	Konsens
9.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine genetische Beratung soll allen Männern mit Brustkrebs empfohlen werden.
	Konsens

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Ausgestaltung der Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik soll in Analogie zum Vorgehen der Frauen erfolgen.
	Starker Konsens

9.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Qualifizierte und sachdienliche genderspezifische Informationen (Print und Internet) sollten dem Patienten von dem behandelnden Fachpersonal zur Verfügung gestellt werden und der Zugang zum speziellen Angebot der Selbsthilfegruppen ermöglicht werden.
	Starker Konsens

(...)

Es gibt ausgesprochen wenig Evidenz aus randomisierten Studien zu spezifischer Diagnostik, biologischen Parametern und Therapie des männlichen Mammakarzinoms. Die Daten beruhen derzeit überwiegend auf epidemiologischen Daten, retrospektiven Fallberichten, retrospektiven kleinen Kohorten und inhomogenen Studienkollektiven. Es gibt keine Behandlungsstandards, die sich auf größere randomisierte Studien beziehen könnten.

Derzeit richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge der Erkrankung bei postmenopausalen Frauen. Wohl wissend, dass die Erkrankung bei Männern andere biologische Potenziale aufweist, die in der Versorgung von Patienten zu berücksichtigen sind. International besteht Konsens, die Wissensbasis zu Brustkrebs bei Männern durch Teilnahme an Registerstudien anzuheben.

Bei männlichen Brustkrebspatienten findet sich eine ähnliche Brustkrebssterblichkeit wie bei älteren postmenopausalen Frauen. Eine genetische Disposition liegt bei Männern häufiger vor, insbesondere Mutation BRCA1 und BRCA2. Darüber hinaus haben Männer mit Brustkrebs eine bis zu 20 % erhöhte Risikokonstellation für Zweitmalignome.

Bei über 90% der Patienten wird ein ER-positives invasivduktales Karzinom diagnostiziert. Die HER2-Überexpression wird in der Literatur inkonsistent mit 12-37% angegeben. Eine aktuelle Studie fand 97% ER-positive und nur 10% HER2-positive Tumoren in einer unizentrischen Kohorte von 61 invasiven Mammakarzinomen bei Männern. In 39–95% der Fälle wurde eine Androgenrezeptor-Expression nachgewiesen. Im Gegensatz zu den histopathologischen Ähnlichkeiten zum Brustkrebs bei Frauen weisen molekularbiologische Untersuchungen wesentliche Unterschiede auf.

Die meisten Männer wurden bisher durch Mastektomie und axilläre Lymphonodektomie (ALND) und ggf. mit Brustwandbestrahlung behandelt. Aktuelle Daten suggerieren insbesondere weniger radikale chirurgische Maßnahmen mit dem Ziel, die therapiebedingte Morbidität zu senken.

Männer mit Brustkrebs mit Lymphknotenbefall profitieren von einer adjuvanten Chemotherapie mit Verbesserung der Prognose (krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben). Bei der Entscheidung zur adjuvanten Therapie sind Komorbiditäten und Tolerabilität sowie Präferenzen des Patienten zu berücksichtigen. Verwendet werden die bei Frauen üblichen Substanzen und Schemata einschließlich der Anti-HER2-Therapie, wenn indiziert. Tamoxifen ist derzeit

Standardtherapie bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs. Die Nebenwirkungen wie sexuelle Dysfunktionen führen zu einer hohen Therapieabbruchrate. Der Einsatz von Aromatasehemmern in der adjuvanten Therapie wird nicht empfohlen; Aromatasehemmer waren in einer retrospektiven Analyse deutscher Krebsregister mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden.

Es gibt keine Evidenz aus klinischen Studien zur Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms bei Männern; allerdings besteht Konsens, in Anlehnung an die Erfolge beim HER2-positiven Mammakarzinom der Frau auch Männer mit HER2-positivem Mammakarzinom adjuvant mit Trastuzumab zu behandeln.

In der Metastasierung können Aromatasehemmer second-line eingesetzt werden, am ehesten in Verbindung medikamentöser Suppression der Gonadenfunktion.

Bei fortgeschrittener metastasierter Erkrankung weisen Studien Behandlungsoptionen sowohl für Fulvestrant, Aromatasehemmern und Eribulin aus.

Die Rehabilitation und Nachsorge einschließlich der bildgebenden Diagnostik erfolgt in Anlehnung an die empfohlene Nachsorge für Frauen. Die Nachsorge für Männer fokussiert auf die zu beachtenden spezifischen Risiken, Komorbiditäten, Kurz- und Langzeitnebenwirkungen und schließt psychosoziale sowie psychoonkologische Aspekte ein.

Rugo HS et al. 2016 [13].

Endocrine therapy for women with hormone receptor (HR) –positive metastatic breast cancer (MBC).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline
- Guideline Questions:
 1. Is there an optimal (defined throughout this guideline as treatments with demonstrated benefits in both treatment-related and quality-of-life outcomes) first-line endocrine therapy regimen for hormone receptor (HR) –positive metastatic breast cancer (MBC)?
 - 1.1 For postmenopausal women: What are the optimal sequence and duration?
 - 1.2 Should hormone therapy be administered in combination with other hormonal agents or chemotherapy?
 - 1.3 For premenopausal women: What is the optimal timing of ovarian suppression or ablation? Should all patients have their ovaries suppressed? What is the best partner hormonal agent in this setting?
 - 1.4 Are there demonstrated differences between pre- and postmenopausal patients?
 2. Is there an optimal second- or later-line endocrine therapy for HR-positive MBC?
 - 2.1 Should other treatment or disease-free interval play a role in treatment selection?
 - 2.2 Which hormone therapy should be offered?
 - 2.3 What are the optimal timing, dose, and schedule of treatment?
 3. How or should endocrine therapies be used in combination or sequence with:
 - 3.1 Mammalian target of rapamycin inhibitors (everolimus)?
 - 3.2 Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (palbociclib)?
 4. Does estrogen or progesterone expression (high v low expression) affect hormone therapy considerations and modify recommendations for hormone therapy—either the recommended agents or dosing details—among pre-, peri-, and postmenopausal women?
 5. How does adjuvant treatment affect recommendations for treatment in the metastatic or advanced setting?
 6. In which patients or settings is hormone therapy recommended over chemotherapy?
 - 6.1 Is there a role for combined cytotoxic and endocrine therapies?
 - 6.2 What is the optimal duration of treatment with hormonal therapy?
 7. Is there a role for additional biomarkers in the selection of treatment for patients with HR-positive disease?

- 7.1 What is the role of genomic profiling or intrinsic subtypes in this population?
8. How does human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity affect treatment of patients with HR-positive MBC?
9. What are the future directions for treatment in this patient population?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- multidisciplinary Expert Panel (medical oncology, radiation oncology, psycho-oncology, patient advocacy, and guideline methodology).
- All members of the panel completed ASCO's disclosure form, which requires disclosure of financial and other interests... In accordance with the Policy, the majority of the members of the panel did not disclose any relationships constituting a conflict under the Policy.
- ASCO guidelines are based on systematic reviews of evidence from 2008 through 2015:
 - A protocol for each guideline defines the parameters for a targeted literature search, including relevant study designs, literature sources, types of reports, and prespecified study selection criteria for literature identified
 - Formal assessment of Study Quality (Detaillierte Informationen + Bewertungsergebnisse zu finden im METHODOLOGY SUPPLEMENT)

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature search: in Medline to 4/2014; Cochrane Library databases to Issue 3 of March 2013; Antonio Breast Cancer Symposium (2011 to 2014) and ASCO abstracts (2012 to 2014); targeted literature search update: in June 2015

LoE/ GoR

- Definitions for Types + Strengths of recommendation, Strengths of evidence: → Anhang 2
- Recommendations reflect high, moderate or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like "must," "must not," "should," and "should not" indicate that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.

Sonstige methodische Hinweise

- Revision Dates: The co-chairs determine the need for guideline updates or revisions on the basis of periodic review and consideration of the literature. If new and compelling data are identified, the Expert Panel or an update committee is reconvened to discuss revisions to the document
- Evidenzgrundlage im Anhang 3 abgebildet

Empfehlungen

ASCO Key Guideline Recommendations for HR-positive MBC

Hormone therapy should be offered to patients whose tumors express any level of estrogen and/or progesterone receptors. (*Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Treatment recommendations should be offered on the basis of type of adjuvant treatment, disease-free interval, and extent of disease at the time of recurrence. A specific hormonal agent

may be used again if recurrence occurs >12 months from last treatment. (*Type: evidence and consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Endocrine therapy should be recommended as initial treatment for patients with HR-positive MBC, except for patients with immediately life-threatening disease or for those experiencing rapid visceral recurrence during adjuvant endocrine therapy. (*Type: Evidence-based; benefits outweigh harms, Evidence quality: Intermediate; Strength of Recommendation: Strong*)

Treatment should be administered until there is unequivocal evidence of disease progression as documented by imaging, clinical examination, or disease-related symptoms. (*Type: Evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of Recommendation: Strong*)

The use of combined endocrine therapy and chemotherapy is not recommended. (*Type: Evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of Recommendation: Strong*)

Second-line therapy for HR-positive MBC

The choice of second-line hormone therapy should take into account prior treatment exposure and response to previous endocrine therapy (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Sequential hormone therapy should be offered to patients with endocrine-responsive disease, except in the case of rapid progression with organ dysfunction; no specific order of agents is recommended. (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

When fulvestrant is administered, it should be administered using the 500-mg dose and with a loading schedule (treatment start, day 15, day 28, then once per month). (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Targeted Therapy

A nonsteroidal AI and palbociclib may be offered to postmenopausal women with treatment-naive HR-positive MBC, because PFS but not OS was improved compared with the nonsteroidal AI letrozole alone. Palbociclib may also be offered in combination with fulvestrant in patients exposed to prior hormone therapy and up to one line of chemotherapy, on the basis of data from the phase III PALOMA-3 trial. PFS was improved compared with fulvestrant alone; OS data are immature (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: intermediate*).

Exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC who experience progression during prior treatment with nonsteroidal AIs, with or without one line of prior chemotherapy, either before or after treatment with fulvestrant, because PFS but not OS was improved compared with exemestane alone. This combination should not be offered as first-line therapy for patients who experience relapse 12 months from prior nonsteroidal AI therapy or for those who are naive to hormone therapy (*Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong*).

Postmenopausal women

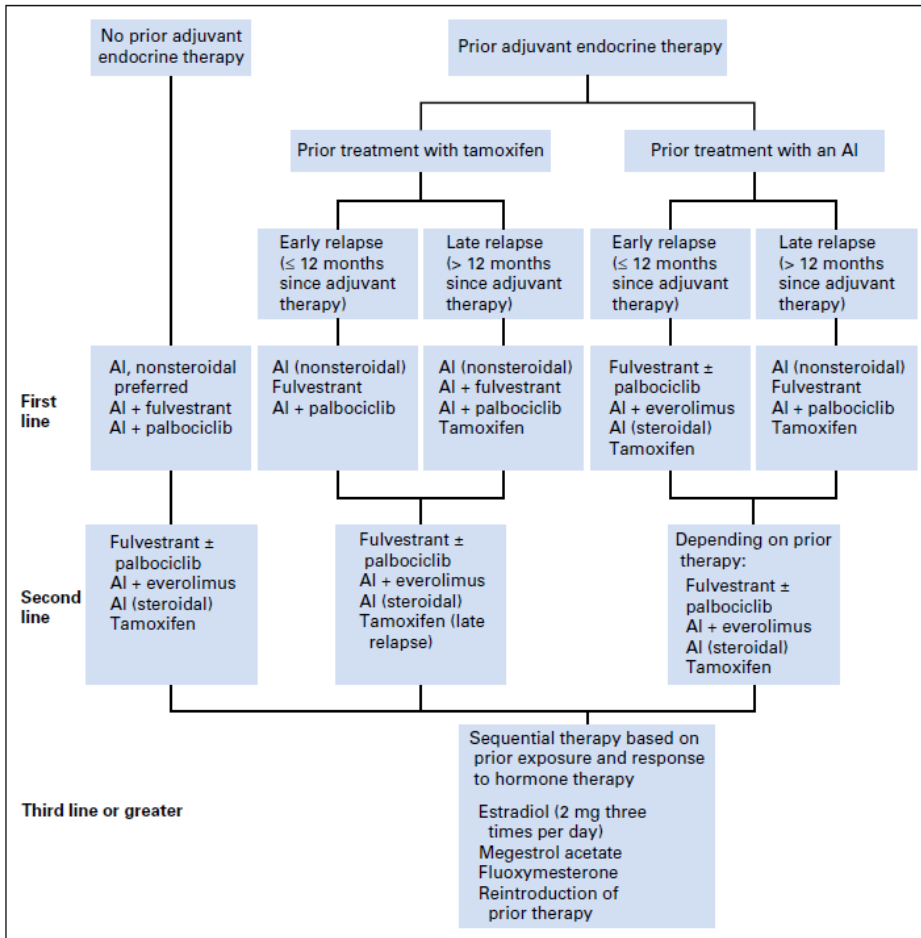


Fig 1. Hormone therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer by line of therapy and adjuvant treatment. NOTE. Use of palbociclib should be reserved for patients without prior exposure to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Fulvestrant should be administered at 500 mg every 2 weeks for three cycles, then once per month as an intramuscular injection. Withdrawal of tamoxifen or progestins was reported to result in short-term disease responses in older literature. Steroidal indicates exemestane; nonsteroidal indicates anastrozole or letrozole. AI, aromatase inhibitor

NICE, 2009 [12].

Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment; Issued: February 2009, last modified: August 2017. NICE (CG81)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the most effective hormone treatment for (1) women and (2) men with metastatic breast cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- systematische Evidenzaufbereitung (Formulierung von PICO-Fragen; Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken; Datenextraktion, Qualitätsbewertung der gefundenen Literatur auf Basis der SIGN Kriterien für systematische Reviews/Meta-analysen und RCTs)
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz in Konsensusprozessen; bei schwacher Evidenz basierend auf informellen Konsens

Recherche/Suchzeitraum:

- Literaturrecherche der LL-Version 2009: bis 30.06.2008. Future guideline updates will consider evidence published after this cut-off date.

LoE

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies; high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Table A Levels of evidence for intervention studies. Data source: 'NICE guidelines manual' (NICE 2007).

GoR

- Anwendung von GRADE - GoR finden sich in den Formulierungen wieder: "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."

Sonstige methodische Hinweise

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität der Empfehlungen: letzter Surveillance Report vom Januar 2018: Es wurden in Bezug auf die Therapieempfehlungen keine neue Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung dieser Empfehlungen führen würde

Aktualisierungen:

- Update 2014: review of the evidence on exercise for people with or at risk of lymphoedema and addition of 2 recommendations to section 1.5

- Update 2017: Review of the evidence and update of recommendations in section 1.1 on assessing oestrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status on disease recurrence.

Empfehlungen

Endocrine Therapy

Recommendation

1.3.4 Offer an aromatase inhibitor (either non-steroidal or steroidal) to:

- postmenopausal women with ER-positive breast cancer and no prior history of endocrine therapy
- postmenopausal women with ER-positive breast cancer previously treated with tamoxifen. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on high quality evidence of clinical and cost effectiveness. There is no evidence directly comparing these agents so it is not possible to recommend any particular aromatase inhibitor. All aromatase inhibitors appear to be equally effective in terms of primary outcome (overall survival).

Men:

- Offer tamoxifen as first-line treatment to men with ER-positive advanced breast cancer. [2009]

Qualifying statement: This recommendation is based on evidence from two small retrospective case series and GDG consensus that this was an appropriate and effective treatment.

Cardoso F et al., 2018 [3].

European School of Oncology (ESO), European Society for Medical Oncology (ESMO)
4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Its primary aim is the development of international consensus guidelines for the management of ABC patients.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The 4th International Consensus Conference for ABC (ABC 4) took place in Lisbon, Portugal on 2–4 November 2017, bringing together 1300 participants from 88 countries, including health professionals, patient advocates and journalists. Its primary aim is the development of international consensus guidelines for the management of ABC patients. Before the ABC 4 Conference, a set of preliminary recommendation statements on the management of ABC were prepared, based on available published data and following the ESMO guidelines methodology. These recommendations were circulated to all 42 panel members by email for comments and corrections on content and wording. A final set of recommendations was presented, discussed and voted upon during the consensus session of ABC 4. All panel members were instructed to vote on all questions, with members with a potential conflict of interest or who did not feel comfortable answering the question (e.g. due to lack of expertise in a particular field) instructed to vote 'abstain'.

A new possible answer was included in the Precision Medicine statements: 'Insufficient data', which should be selected if the panel member believes the existent data were not enough to

vote 'yes' or 'no', highlighting an area where research is needed. Additional changes in the wording of statements were made during the session.

LoE/GoR

Levels of evidence

I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Empfehlungen

Section IV: ER-positive/HER2-negative (luminal) ABC

Guideline statement	LoE/GoR	Consensus
ET is the preferred option for HR-positive disease, even in the presence of visceral disease, unless there is visceral crisis or concern/proof of endocrine resistance.	VA	93%
Many trials in ER-positive ABC have not included PRE-MENOPAUSAL women. Despite this, we recommend that young women with ER-positive ABC should have adequate OFS/OFA and then be treated in the same way as post-menopausal women, with endocrine agents and with or without targeted therapies.	Expert opinion/ A	95%
Future trials exploring new endocrine-based strategies should be designed to allow for enrolment of both pre- and post-menopausal women, and men.	Expert opinion/ A	92%

Guideline statement	LoE/GoR	Consensus
The addition of a CDK 4/6 inhibitor to an AI, in patients naïve or pre-exposed to ET, provided a significant improvement in median PFS (~10 months), with an acceptable toxicity profile, and is, therefore, one of the preferred treatment options for pre- and peri-menopausal women with OFS/OFA, men (preferably with LHRH agonist) and post-menopausal women. Patients relapsing <12 months from the end of adjuvant AI	VA	90%



were not included in the published studies and may not be suitable for this combination. OS results are still awaited. QoL was comparable to that with ET alone.

ESMO-MCBS v1.1 score: 3

The addition of a CDK 4/6 inhibitor to ful- I/A 90%
vestrant, in patients previously exposed to ET, provided significant improvement in median PFS (6–7 months) as well as improvement in QoL, and is one of the preferred treatment options, if a CDK 4/6 inhibitor was not previously used, for pre- and peri-menopausal women with OFS/OFA and post-menopausal women and men. OS results are awaited.

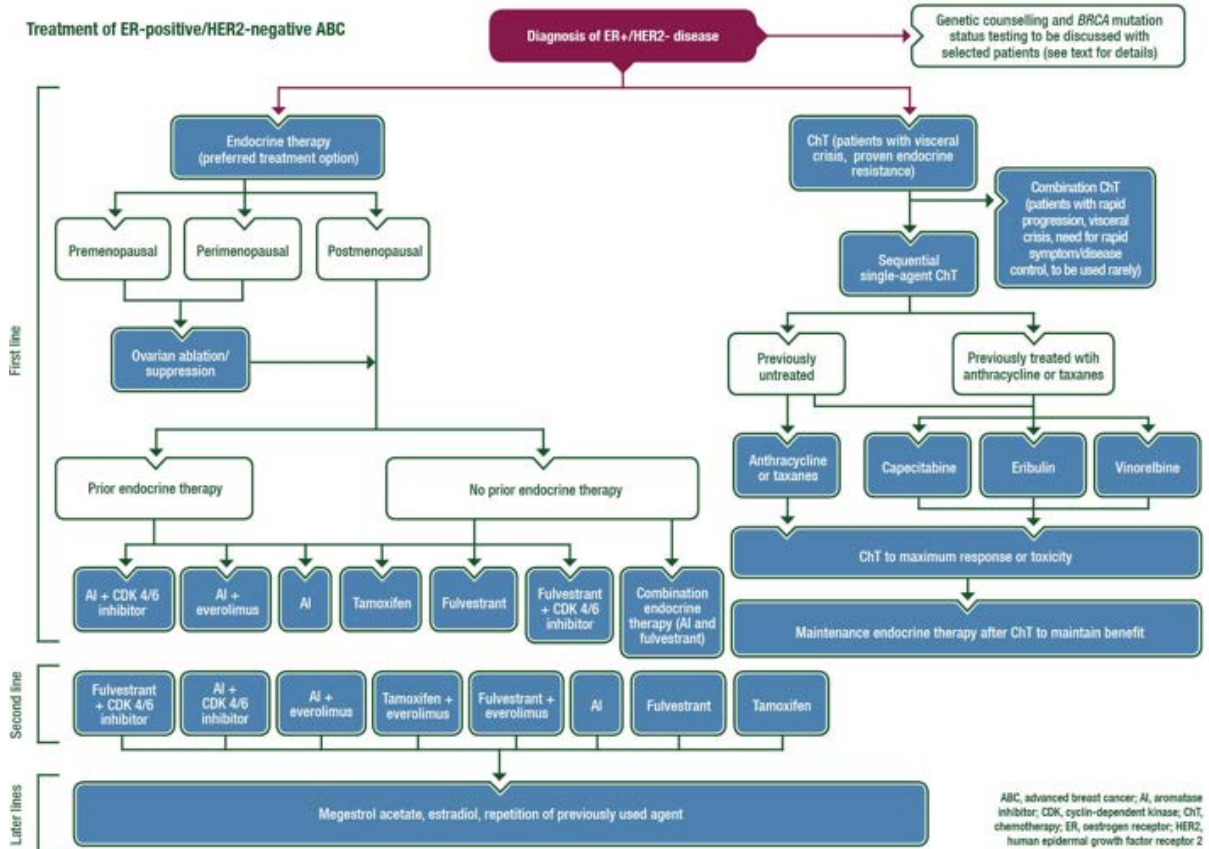
ESMO-MCBS v1.1 score: 4



Guideline statement	LoE/GoR	Consensus
<p>The addition of everolimus to an AI is a valid option for some patients (for pre- and peri-menopausal women with OFS/OFA, men (preferably with LHRH agonist) and post-menopausal women) previously exposed to ET, since it significantly prolongs PFS, albeit without evidence of OS benefit. The decision to treat must take into account the toxicities associated with this combination, lack of statistical significant OS benefit, cost and availability.</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 score: 2</p>	I/B	88%
<p>Tamoxifen or fulvestrant can also be combined with everolimus.</p>	II/B	80%
<p>Adequate prevention, close monitoring and proactive treatment of adverse events is needed, particularly in older patients treated with everolimus due to the increased incidence of toxic deaths reported in the BOLERO-2 trial.</p>	I/B	97%
<p>The optimal sequence of endocrine-based therapy is uncertain. It depends on which agents were previously used (in the (neo)adjuvant or advanced settings), the burden of the disease, patients' preference, costs and availability. Available options (for pre- and peri-menopausal women with OFS/OFA, men (preferably with LHRH agonist) and post-menopausal women) include AI, tamoxifen, fulvestrant, AI/fulvestrant + CDK 4/6 inhibitor, AI/tamoxifen/fulvestrant + everolimus. In later lines, also megestrol acetate and oestradiol, as well as repetition of previously used agents, may be used.</p>	I/A	95%



Guideline statement	LoE/GoR	Consensus
It is currently unknown how the different combinations of endocrine + targeted agents compare with each other, and with single-agent ChT. Trials are ongoing.		
Everolimus and CDK 4/6 inhibitors should not be used after PD on that specific agent (i.e. beyond progression).	n/a/E	74%
At present, no validated predictive biomarkers other than HR status exist to identify patients who will/will not benefit from the addition of a targeted agent (i.e. CDK 4/6 inhibitor, mTOR inhibitor) to ET and none of the studied biomarkers is ready for use in clinical practice. Research efforts must continue.	I/E	95%
Concomitant ChT and ET has not shown a survival benefit and should not be carried out outside a clinical trial.	I/D	100%
Endocrine treatment after ChT (maintenance ET) to maintain benefit is a reasonable option, though it has not been assessed in randomised trials.	III/B	88%



Section X: Specific populations

Guideline statement	LoE/GoR	Consensus
Advanced male breast cancer		
For ER-positive male ABC, which represents the majority of the cases, ET is the preferred option, unless there is concern or proof of endocrine resistance or rapidly progressive disease needing a fast response.	III/A	100%
For ER-positive male ABC tamoxifen is the preferred option.	IV/B	83%
For male patients with ABC who need to receive an AI, a concomitant LHRH agonist or orchidectomy is the preferred option. AI monotherapy may also be considered, with close monitoring of response.	IV/B	86%
Clinical trials are needed in this patient population.		
No new statements for this section were developed at ABC 4.		
ABC, advanced breast cancer; AI, aromatase inhibitor; Consensus, percentage of panel members in agreement with the statement; ER, oestrogen receptor; ET, endocrine therapy; GoR, grade of recommendation; LHRH, luteinising hormone-releasing hormone; LoE, available level of evidence.		

SIGN, 2013 [14].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the treatment of patients with operable early breast cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung ohne formalisierte Konsensusprozesse - eigene Checklisten - teilweise Anwendung von GRADE - eigenes Graduierungssystem (siehe Tabellenblatt "SIGN LoE GoR") - repräsentative Gremien - Col-Erklärungen auf Anfrage einsehbar - öffentliche Konsultation und Expertenreview

Sonstige methodische Hinweise

- Keine relevanten Empfehlungen abzuleiten für Frauen mit Brustkrebs.
- Gültigkeit: 3-7 Jahre Status bei SIGN

Empfehlungen

Breast cancer in men:

No trials on the treatment of men with breast cancer were identified for any of the key questions addressed in this guideline.

The consensus of the guideline development group is that men with breast cancer should be treated following the same recommendations as for women, with the exception of receiving tamoxifen as first line endocrine treatment

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Breast neoplasm male

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 24.01.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms, Male"]
2	[mh "Breast Neoplasms"] AND ([mh Male] OR [mh Men])
3	#1 OR #2
4	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
5	((male OR man OR men) NEAR/5 (breast* OR mamma*)):ti,ab,kw
6	#3 OR (#4 AND #5)
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to Jan 2019

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 24.01.2019

#	Suchfrage
1	Breast Neoplasms, Male[mh]
2	Breast Neoplasms[mh] AND (men[mh] OR male[mh])
3	#1 OR #2
4	(men[tiab] OR male[tiab] OR man[tiab]) AND (breast*[tiab] OR mamma*[tiab])
5	(((((tumour[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab])
6	#4 AND #5
	„male breast cancer“[tiab] (ist schon mit enthalten, deshalb nicht weiter verfolgt
7	#3 OR #6
8	(#7) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND systematic review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (systematic review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw] OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR

	publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))
9	((#8) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.01.2019

#	Suchfrage
1	Breast Neoplasms, Male[mh]
2	Breast Neoplasms[mh] AND (men[mh] OR male[mh])
3	#1 OR #2
4	(men[tiab] OR male[tiab] OR man[tiab]) AND (breast*[tiab] OR mamma*[tiab])
5	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab]
6	#4 AND #5
7	#3 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[tij]</i>)
9	(((#8) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

Breast neoplasm female

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 30.11.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast or mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* or tum*r* or carcinoma* or neoplas* or adenocarcinoma* or sarcoma* or lesions*):ti,ab,kw
4	(advanced or metastat* or metastas* or recurren* or relaps* or progression*):ti,ab,kw
5	#1 or (#2 and #3)
6	#4 and #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2013 to Nov 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 30.11.2018

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH
2	((breast[tij] OR mamma*[tij]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH)
3	(#1) OR #2
4	(breast[tij] OR mamma*[tij])

5	(#4) AND (((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR malignan*[tiab])
6	(#5) AND (((((((((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab]) OR relaps*[tiab]) OR progression*[tiab]) OR progressive*[tiab]) OR disseminat*[tiab])
7	(#6) AND (((((((((((((treatment*[tiab]) OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab]) OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab]) OR chemotherap*[tiab])
8	#3 OR #7
9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))
10	((#9) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.11.2018

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
7	((#6) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, Zhou Z, Xie J, Chandiwana D, et al.** Progression-free survival with endocrine-based therapies following progression on non-steroidal aromatase inhibitor among postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2018;34(9):1645-1652.
2. **Beith J, Burslem K, Bell R, Woodward N, McCarthy N, De Boer R, et al.** Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A systematic review of the current treatment landscape. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12(Suppl 1):3-18.
3. **Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al.** 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018;29(8):1634-1657.
4. **Chanchan G, Xiangyu S, Fangfang S, Yan C, Xiaoyi G.** The efficacy and safety of targeted therapy plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor positive advanced breast cancer: A meta-analysis of randomized-control trials. *PLoS One* 2018;13(9):e0204202.
5. **Ding W, Li Z, Wang C, Ruan G, Chen L, Tu C.** The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(20):e10746.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 befristet bis 01. März 2019 - Ribociclib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-311/2018-03-16_Geltende-Fassung_Ribociclib_D-307.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. September 2018 - Palbociclib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-269/2018-09-20_Geltende-Fassung_Palbociclib_D-264.pdf
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau ; Abschlussbericht; Auftrag A10-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 06.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 437). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf.
9. **Lee CI, Goodwin A, Wilcken N.** Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(1):Cd011093. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011093.pub2/abstract>.
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.1 [online]. AWMF-Register-Nr. 032-045OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_S3_Mammakarzinom_2017-12.pdf.
11. **Lin WZ, Xu QN, Wang HB, Li XY.** Fulvestrant plus targeted agents versus fulvestrant alone for treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer progressed on previous

- endocrine therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer* 2017;24(3):345-352.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 06.12.2018]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.
 13. **Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al.** Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3069-3103.
 14. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**. Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 06.12.2018]. (SIGN publication; Band 134). URL: <http://www.sign.ac.uk/sign-134-treatment-of-primary-breast-cancer.html>.
 15. **Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R.** Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(3):Cd011276. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011276.pub2/abstract>.
 16. **Wang J, Xu B, Wang W, Zhai X, Chen X.** Efficacy and safety of fulvestrant in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171(3):535-544.
 17. **Wibowo E, Pollock PA, Hollis N, Wassersug RJ.** Tamoxifen in men: a review of adverse events. *Andrology* 2016;4(5):776-788.

Anhang

1. Beith et al. 2016 [2].

Studiencharakteristik

First author (study name)	Year*	Phase	Line	Class/Target of experimental agent	Experimental agents (n)	Control agents (n)	Endocrine status	Primary endpoint
Bergh (FACT) ⁵	2012	3	First	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (258)	Anastrozole alone (256)	Mixed	TTP
Mehta (SWOG-S0226) ⁶	2012	3	First	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (349)	Anastrozole alone (345)	Mixed	PFS
Johnston (SoFEA) ⁷	2013	3	Second	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (241)	Exemestane alone (61)	Resistant	PFS
DiLeo (CONFIRM) ^{8,9}	2010	3	Any	SERD	Fulvestrant alone (230)	Fulvestrant 250 mg (374)	Resistant	PFS
Robertson 2012, Ellis 2015 (FIRST) ^{10,11}	2012	2	First	SERD	Fulvestrant 500 mg (362)	Anastrozole alone (103)	Mixed	CBR
Wolff (HORIZON) ¹²	2013	3	First	mTOR	Fulvestrant (101)	Fulvestrant plus placebo (239)	Mixed	PFS
Yardley 2013 ¹³ , Piccart 2014 ¹⁴ (BOLERO-2)	2014	3	Second	mTOR	Letrozole plus temsirolimus (550)	Letrozole alone (553)	Mixed	PFS
Bachelor ¹⁵	2012	2	First or Second	mTOR	Exemestane plus everolimus plus (485)	Exemestane plus placebo (239)	Resistant	PFS
Finn (PALOMA-1) ¹⁶	2012	2	First	mTOR	Tamoxifen plus everolimus (54)	Tamoxifen alone (57)	Resistant	CBR
Turner 2015, Cristofanilli 2015, Verma, 2015, (PALOMA-3) ¹⁷⁻¹⁹	2015	2	First	CDK4/6	Letrozole plus palbociclib (84)	Letrozole alone (81)	Mixed	PFS
Baselga (BELLE-2) ²⁰	2015	3	Second	CDK4/6	Fulvestrant plus palbociclib (347)	Fulvestrant plus placebo (174)	Resistant	PFS
Krop (FERGI) ²¹	2015	3	Second	Pi3K	Fulvestrant plus buparlisib plus (573)	Fulvestrant plus placebo (574)	Resistant	PFS
Dickler (CALGB 40503) ²²	2015	2	Any	Pi3K	Fulvestrant plus pictilisib (89)	Fulvestrant plus placebo (79)	Resistant	PFS
Martin (LEA) ²³	2015	3	First	VEGF	Letrozole plus bevacizumab (172)	Letrozole alone (171)	Resistant	PFS
De Jong ²⁴	2015	3	First	VEGF	Letrozole or fulvestrant plus bevacizumab (184)	Letrozole or fulvestrant alone (190)	Mixed	PFS
Hyams ²⁵	2012	2	Second	VEGF	Fulvestrant plus enzastaurin (94)	Fulvestrant plus placebo (58)	Resistant	CBR
Carlson ²⁶	2013	2	Any	VEGF	Fulvestrant plus cediranib (31)	Fulvestrant plus placebo (31)	Sensitive	PFS
Cristofanilli ²⁷	2012	2	First	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib (72)	Fulvestrant plus gefitinib (69)	Mixed	CBR
	2010	2	First	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib (43)	Anastrozole plus placebo (50)	Mixed	PFS



First author (study name)	Year*	Phase	Line	Class/Target of experimental agent	Experimental agents (n)	Control agents (n)	Endocrine status	Primary endpoint
Osborne ²⁸	2011	2	First (Stratum 1) Second (Stratum 2)	EGFR TKI	Tamoxifen plus gefitinib (Stratum 1: 105) (Stratum 2: 48)	Tamoxifen plus placebo (Stratum 1: 101) (Stratum 2: 36)	Resistant	PFS (stratum 1) CBR (stratum 2)
Burstein (CALGB 40302) ²⁹ Ryan ³⁰	2014	3	Second	EGFR TKI	Fulvestrant plus lapatinib (146)	Fulvestrant plus placebo (145)	Resistant	PFS
Robertson ³¹	2011	2	First	IGF-1R	Exemestane plus figitumumab (103)	Exemestane alone (102)	NR	PFS
Rugo ³²	2013	2	First or Second	IGF-1R	Exemestane or fulvestrant plus ganitumab (106)	Exemestane or fulvestrant plus placebo (50)	Resistant	PFS
Rugo ³²	2015	2	Any	IGF-1R	Ridaforolimus, dalotuzumab plus exemestane (40)	Ridaforolimus plus exemestane (40)	Resistant	PFS
Paul ³³ Llombart ³⁴	2013	2	Second	Src TKI	Letrozole plus dasatinib (57)	Letrozole alone (63)	Resistant	CBR
Iwata ³⁵	2011	2	First	Src TKI	Exemestane plus dasatinib (79)	Exemestane plus placebo (78)	Resistant	PFS
Iwata ³⁵	2013	3	First	AI	Exemestane plus anastrozole (149)	Exemestane plus placebo (149)	Sensitive	TTP
Iwase(HI FAIR) ³⁶ Yardley (ENCORE 301) ¹³	2012	2	Second	AI	Toremifene (46)	Exemestane alone(45)	Resistant	CBR
Adelson ³⁷	2013	2	Second	HDAC	Exemestane plus entinostat (64)	Exemestane plus placebo (66)	Mixed	PFS
O'Shaughnessy ³⁹	2015	2	First or Second	BCL2	Fulvestrant plus bortezomib (57)	Fulvestrant alone (59)	Resistant	PFS
Ibrahim ³⁸ O'Shaughnessy ³⁹	2011	2	First	IgG anti-MUC	Letrozole plus A51402 (56)	Letrozole alone (54)	Mixed	ORR
Kim (PRESTIGE) ⁴⁰	2015	2	Any	Androgen antagonist	Abiraterone alone (89) Abiraterone plus exemestane (102)	Exemestane alone (51)	Resistant	PFS
Kim (PRESTIGE) ⁴⁰	2014	3	NR	GnRH agonist	Goserelin 10.8 mg 12 weekly (109)	Goserelin 3.6 mg 4 weekly (113)	NR	PFS

*Year of publication or conference.

Studienergebnisse der Einzelstudien

First author (study name)	Line of therapy	Class/Target of experimental agent	Experimental regimen	Control regimen	PFS/TTP* experimental arm months (P value)	PFS / TTP* control arm months	OS experimental arm months (P value)	OS control arm months	CBR experimental arm %	CBR control arm %
Bergh(FACT) ⁵	First	SERD	Fulvestrant plus anastrozole	Anastrozole alone	10.8* (0.91)	10.2*	37.8 (1.0)	38.2	55	55
Mehta (SWOG-S0226) ⁶	First	SERD	Anastrozole plus fulvestrant	Anastrozole alone	15 (0.007)	13.5	47.7 (0.05)	41.3	73	70
Johnston (SoFEA) ⁷	Second	SERD	Fulvestrant plus anastrozole (arm 1) fulvestrant plus placebo (arm 2)	Exemestane alone (arm 3)	4.4 (0.98) versus arm 2)(arm 1) 4.8 (0.56) (arm 2)	3.4	20.2 (0.61) versus arm 2) (arm 1) 19.4 (0.68) (arm 2)	21.6	34 (arm 1) 32 (arm 2)	55 (arm 1) 54 (arm 2)
DiLeo (CONFIRM) ⁸	Any	SERD	Fulvestrant 500 mg	Fulvestrant 250 mg	6.5 (0.006)	5.5	26.4 (0.02)	22.8	46	40
Robertson 2012 Ellis 2015 (FIRST) ^{10,11}	First	SERD	Fulvestrant	Anastrozole	23.4* (0.01)	13.1*	54.1 (0.04)	48.4	NR	NR
Wolff (HORIZON) ¹²	Second	mTOR	Letrozole plus temsirolimus	Letrozole alone	8.9 (0.25)	9	NR	NR	44	46
Yardley, 2013 ¹³ Piccart, 2014 ¹⁴ (BOLERO-2)	Second	mTOR	Exemestane plus everolimus	Exemestane plus placebo	7.8 (<0.0001)	3.2	31 (0.14)	26.6	51.3	26
Bachelot ¹⁵	First or Second	mTOR	Tamoxifen plus everolimus	Tamoxifen alone	8.6* (0.0021)	4.5*	not reached	32.9	61	42
Finn (PALOMA-1) ¹⁶ Turner 2015 Cristofanilli 2015 (PALOMA-3) ^{17,19}	First	CDK4/6	Letrozole plus palbociclib	Letrozole alone	20.2 (<0.001)	10.2	37.5 (0.42)	33.3	87	70
Baselga (BELLE-2) ²⁰	Second	CDK4/6	Fulvestrant plus palbociclib	Fulvestrant plus placebo	9.5 (<0.001)	4.6	NR	NR	66.6	39.7
Krop (FERGI) ²¹	Second	Pi3K	Fulvestrant plus buparlisib	Fulvestrant plus placebo	6.9 (<0.0001)	5.0	NR	NR	NR	NR
Krop (FERGI) ²¹	Any	Pi3K	Fulvestrant plus pictilisib	Fulvestrant plus placebo	6.2(NR)	3.8	NR	NR	NR	NR
Dickler (CALGB 40503) ²²	First	VEGF	Letrozole plus bevacizumab	Letrozole alone	20 (0.016)	16	47 (0.27)	41	NR	NR
Martin (LEA) ²³	First	VEGF	Letrozole OR fulvestrant plus bevacizumab	Letrozole OR fulvestrant alone	19.3 (0.13)	14.4	52.1(0.52)	51.8	79	65
De Jong ²⁴	Second	VEGF	Fulvestrant plus enzastaurin	Fulvestrant plus placebo	5.2 (0.59)	5.5	NR	NR	44	41
Hyams ²⁵	Any	VEGF	Fulvestrant plus cediranib	Fulvestrant plus placebo	7.4 (0.67)	3.7	NR	NR	42	42



First author (study name)	Line of therapy	Class/ Target of experimental agent	Experimental regimen	Control regimen	PFS/TTP* experimental arm months (P value)	PFS / TTP* control arm months	OS experimental arm months (P value)	OS control arm months	CBR experimental arm %	CBR control arm %
Carlson ²⁶	Any	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib	Fulvestrant plus gefitinib	5.3 (NR)	5.2	30.3 (NR)	23.9	44	41
Cristofanilli ²⁷	First	EGFR TKI	Anastrozole plus gefitinib	Anastrozole plus placebo	14.7 (NR)	8.4	NR	NR	49	34
Osborne ²⁸	First (stratum 1) Second (stratum 2)	EGFR TKI	Tamoxifen plus gefitinib	Tamoxifen plus placebo	10.9 (0.314) (First Line) 5.7 (0.577) (Second Line)	8.8 (First Line) 7.0 (Second Line)	NR	NR	50 (Stratum 1) 29 (Stratum 2)	46 (Stratum 1) 31 (Stratum 2)
Burstein (CALGB 40302) ²⁹	Second	EGFR TKI	Fulvestrant plus lapatinib	Fulvestrant plus placebo	4.7 (0.37)	3.8	30 (0.25)	26.4	41	34
Ryan ³⁰	First	IGF-1R	Exemestane plus figitumumab	Exemestane alone	10.9 (0.39)	9.1	NR	NR	64	62
Robertson ³¹	Second	IGF-1R	Exemestane or fulvestrant plus ganitumab	Exemestane or fulvestrant plus placebo	3.9 (0.44)	5.7	23.3 (0.025)	Not estimable	21	20
Rugo ³²	Any	IGF-1R	Ridaforolimus, dalotuzumab and exemestane	Ridaforolimus and exemestane	5.4 (0.57)	7.4	NR	NR	NR	NR
Paul ³³	Second	Src TKI	Letrozole plus dasatinib	Letrozole alone	22 (0.05)	11	NR	NR	64	61
Llombart ³⁴	Any	Src TKI	Exemestane plus dasatinib	Exemestane plus placebo	3.7 (NR)	4.2	NR	NR	NR	NR
Iwata ³⁵	First	AI	Exemestane plus anastrozole	Exemestane plus placebo	13.8* (NR)	11.1*	60.1 (NR)	NR	66	66
Yardley (ENCORE 301) ¹³	Second	HDAC	Exemestane plus entinostat	Exemestane plus placebo	4.3 (0.055)**	2.3	28.1 (0.036)***	19.8	28	26
Adelson ³⁷	Second	BCL2	Fulvestrant plus bortezomib	Fulvestrant alone	2.7 (0.06)	2.7	NR	NR	NR	NR
Ibrahim ³⁸	First	IgG anti-MUC	Letrozole plus AS1402	Letrozole alone	NR	NR	NR	NR	70	76
O'Shaughnessy ³⁹	Any	Androgen antagonist	Abiraterone plus exemestane (arm 1) Abiraterone alone (arm 2)	Exemestane alone	4.5 (0.80) (arm 1) 3.7(0.44) (arm 2)	3.7	NR	NR	24 (arm 1) NR (arm 2)	12

Iwase 2012 (HI-FAIR) did not report any data for the above table;
*PFS not reported, figures shown for TTP; **one-sided; ***two-sided.

2. Rugo et al. 2016 [13].

ASCO-Guidelines: Endocrine therapy for women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer.

Ergebnisse der syst. Literaturlauswertung: Systematic reviews:

Table 1. Main Findings From Systematic Review (all included meta-analyses)		
Study	Evidence Base	Main Findings
Endocrine v chemotherapy Wilcken ⁸	Six trials including 692 patients with MBC (for OS comparison) Compared single-agent endocrine treatment with single-agent chemotherapy	No significant difference in OS was detected (hazard ratio, 0.94; 95% CI, 0.79 to 1.12; $P = .5$), with nonsignificant heterogeneity detected Significant benefit in response rates (eight trials involving 817 women) for chemotherapy over endocrine therapy was detected (RR, 1.25; 95% CI, 1.01 to 1.54; $P = .04$) Authors conclude that standard first-line treatment for patients with MBC should be endocrine therapy rather than chemotherapy, except in presence of rapidly progressing disease
Single-agent v single-agent hormone therapies Chi ³⁰	23 trials including 7,242 patients (patients with advanced breast cancer were subset of total population) Compared toremifene and tamoxifen	Toremifene was associated with more vaginal bleeding (OR, 0.45; 95% CI, 0.26 to 0.80; $P < .05$) and greater decrease in serum triglyceride levels (SMD, -1.15 ; 95% CI, -1.90 to -0.39 ; $P < .05$) than tamoxifen Evidence suggests toremifene could be an alternative to tamoxifen for patients with advanced breast cancer
Cope ³¹	11 RCTs including 5,808 postmenopausal women with advanced breast cancer after endocrine therapy failure Compared fulvestrant 500 mg, fulvestrant 250 mg, fulvestrant 250 mg loading dose, anastrozole 1 mg, megestrol acetate, letrozole 2.5 mg, letrozole 0.5 mg, and exemestane	Fulvestrant 500 mg was superior to fulvestrant 250 mg, megestrolacetate, and anastrozole for PFS ($P < .05$)
Xu ³²	Six RCTs including 2,560 postmenopausal patients with HR-positive advanced breast cancer Compared AIs v tamoxifen	AIs were superior to tamoxifen alone for response (ORR; OR, 1.56; 95% CI, 1.17 to 2.07; $P < .05$) and CBR (OR, 1.70; 95% CI, 1.24 to 2.33; $P < .05$)
Single-agent v combination endocrine therapies Tan ³³	Two RCTs including patients with HR-positive advanced breast cancer (total patients, NR) Compared fulvestrant + AI v AI alone (both studied anastrozole in combination with fulvestrant)	None of the comparisons for PFS, OS, or response showed statistically significant difference
Valachis ³⁴	Four RCTs including 2,125 patients with HR-positive advanced breast cancer Compared fulvestrant + AIs v tamoxifen	No difference detected between fulvestrant + AIs and tamoxifen for OS, TTP, CBR, or ORR Hormonal agents other than fulvestrant were associated with great likelihood of joint disorders ($P < .05$)
Endocrine therapy \pm mTOR inhibitors Bachelot ³⁵	Six RCTs (total patients, NR) All patients had HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer Included studies identified by systematic literature review (sources: Cochrane Library, National Horizon Scanning Centre, and NICE Web sites) Comparisons were: everolimus + exemestane or everolimus + tamoxifen v fulvestrant	Everolimus + exemestane was superior to fulvestrant 250 mg and fulvestrant 500 mg for PFS and TTP (hazard ratio, 0.47; 95% CI, 0.38 to 0.58; $P < .05$ and hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.45 to 0.77; $P < .05$, respectively) Analysis suggests that everolimus + exemestane is superior to fulvestrant 250 mg and 500 mg for PFS and TTP in patients with HR-positive, HER2-negative breast cancer with disease progression after endocrine therapy; however, there are no RCTs currently available providing direct comparison

Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; CBR, clinical benefit rate; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer; mTOR, mammalian target of rapamycin; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NR, not reported; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCT, randomized controlled trial; RR, response rate; TTP, time to progression.