



IQWiG-Berichte – Nr. 1002

Alpelisib (Mammakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-81
Version: 1.0
Stand: 27.11.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Alpelisib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.09.2020

Interne Auftragsnummer

A20-81

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Achim Wöckel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Deborah Ingenhag-Reister
- Charlotte Hecker
- Katharina Hirsch
- Simone Johner
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Alpelisib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02437318

Keywords: Alpelisib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02437318

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abbildungsverzeichnis | viii |
| Abkürzungsverzeichnis | ix |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 1 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 13 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 15 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 16 |
| 2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium | 17 |
| 2.4.1 Studiencharakteristika | 17 |
| 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 26 |
| 2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte..... | 26 |
| 2.4.2.2 Verzerrungspotenzial | 30 |
| 2.4.2.3 Ergebnisse | 32 |
| 2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren | 36 |
| 2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 37 |
| 2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 37 |
| 2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen..... | 39 |
| 2.5 Fragestellung A2: Männer, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium... 40 | |
| 2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 40 |
| 2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 40 |
| 2.6 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium | 41 |
| 2.6.1 Studiencharakteristika | 41 |
| 2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 42 |
| 2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte..... | 42 |
| 2.6.2.2 Verzerrungspotenzial | 43 |
| 2.6.2.3 Ergebnisse | 45 |
| 2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren..... | 49 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.6.3 | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 50 |
| 2.6.3.1 | Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 50 |
| 2.6.3.2 | Gesamtaussage zum Zusatznutzen..... | 52 |
| 2.7 | Fragestellung B2: Männer, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium..... | 53 |
| 2.7.1 | Ergebnisse zum Zusatznutzen | 53 |
| 2.7.2 | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 53 |
| 2.8 | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung | 54 |
| 3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... | 57 |
| 3.1 | Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) | 57 |
| 3.1.1 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 57 |
| 3.1.2 | Therapeutischer Bedarf | 57 |
| 3.1.3 | Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 58 |
| 3.1.4 | Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 62 |
| 3.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..... | 62 |
| 3.2.1 | Behandlungsdauer | 63 |
| 3.2.2 | Verbrauch | 64 |
| 3.2.3 | Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 64 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 64 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 65 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 66 |
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 67 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 67 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 67 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 69 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 70 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 72 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5 | Literatur | 74 |
| | Anhang A – Charakterisierung der Studienpopulation und Angaben zum Studienverlauf anhand der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation..... | 77 |
| | Anhang B – Beispiele für Verlaufskurven zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation | 81 |
| | Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3 / 4) basierend auf der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation | 82 |
| | Anhang D – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) | 83 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant | 4 |
| Tabelle 3: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 11 |
| Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant | 14 |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant | 16 |
| Tabelle 6: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Übersicht zur Datenverfügbarkeit für die Nutzenbewertung je Fragestellung..... | 17 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant..... | 18 |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant..... | 20 |
| Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant..... | 24 |
| Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant..... | 26 |
| Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) | 28 |
| Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)..... | 31 |
| Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)..... | 33 |
| Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)..... | 38 |
| Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) | 39 |
| Tabelle 16: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) | 43 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 17: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)..... | 44 |
| Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) | 46 |
| Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)..... | 51 |
| Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)..... | 52 |
| Tabelle 21: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 55 |
| Tabelle 22: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... | 58 |
| Tabelle 23: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 68 |
| Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 69 |
| Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr | 70 |
| Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation) | 77 |
| Tabelle 27: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation) | 80 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Verlauf der mittleren Änderungen gegenüber Studienbeginn anhand eines linearen gemischten Modells für die Symptomskala Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) basierend auf der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt (30.09.2019)..... | 81 |
| Abbildung 2: Verlauf der mittleren Änderungen gegenüber Studienbeginn anhand eines linearen gemischten Modells für die Funktionsskala soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) basierend auf der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt (30.09.2019)..... | 81 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3 / 4) basierend auf der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 3. Datenschnitt (23.04.2020)..... | 82 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| BPI-SF | Brief Pain Inventory – Short Form |
| BSC | Best supportive Care |
| CDK | Cyclin-dependent Kinase (Cyclin-abhängige Kinase) |
| 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 Cancer-30 |
| EQ-5D-5L | European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions-5-Level |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| HbA1c | glykosyliertes Hämoglobin |
| HER2 | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2) |
| HR | Hormonrezeptor |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| PFS | progressionsfreies Überleben |
| PIK3CA | Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TMK | Tumorregister Mammakarzinom |
| TRM | Tumorregister München |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VAS | visuelle Analogskala |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alpelisib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| | |
|---|--|
| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
| Abschnitt 2.1 | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.8 | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Kapitel 3 – Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alpelisib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

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.

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.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

| Fragestellung | 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 steroidal 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 |
| 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 steroidal 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 |

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|------------|---|
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. Für Männer werden in den Leitlinien die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant sowie Aromatasehemmer empfohlen. Aromatasehemmer und Fulvestrant sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Folgende Wirkstoffe werden als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet: Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analagon, Fulvestrant.</p> <p>d. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet 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. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigen würde, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone; HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor-2; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</p> | | |

Zur besseren Lesbarkeit wird die Therapielinie der Fragestellungen A1 und A2 im Folgenden als Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium bezeichnet, die Therapielinie der Fragestellungen B1 und B2 als Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde durch den G-BA am 27.10.2020 entsprechend der Darstellung in Tabelle 2 geändert. Der pU folgt der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool

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.

Da in die Studie SOLAR-1 nur 1 Mann eingeschlossen wurde, liegen für die Fragestellungen A2 und B2 keine Daten für die Nutzenbewertung vor.

Fragestellungen A1 und B1

Studiencharakteristika

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.

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.

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.

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 die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt zum 23.04.2020 herangezogen, bei dem es sich um die geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben handelt.

Relevante Teilpopulationen

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).

Für die Fragestellung B1 ist die Teilpopulation an postmenopausalen Frauen relevant, die die Studienmedikation als Zweitlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten hat. Dies

umfasst 79 Patientinnen im Interventions- und 82 Patientinnen im Komparatorarm (Teilpopulation B1).

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

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.

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).

Ergebnisse zu Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

Mortalität – Gesamtüberleben

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.

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])

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen erhoben über den EORTC QLQ-C30

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.

Nebenwirkungen – schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs

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.

Nebenwirkungen – schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4)

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.

Nebenwirkungen – spezifische UEs

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.

Ergebnisse zu Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

Mortalität – Gesamtüberleben

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.

Morbidität – Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), Schmerz (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen erhoben über den EORTC QLQ-C30

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.

Nebenwirkungen – SUEs und Abbruch wegen UEs

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.

Nebenwirkungen – schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4)

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.

Nebenwirkungen – spezifische UEs

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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

In der Gesamtschau ergeben sich basierend auf den vorliegenden Daten ausschließlich negative Effekte für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

So zeigt sich bei SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß. Für schwere UEs zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblich höheren Schaden. Zu weiteren UE-Endpunkten liegen keine Daten vor, da eine Auswahl spezifischer UEs nicht möglich war. Auch zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche in der

(neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Fragestellung A2: Männer, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

Da für diese Fragestellung keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für diese Patienten nicht belegt.

Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

In der Gesamtschau ergeben sich basierend auf den vorliegenden Daten ausschließlich negative Effekte für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

So zeigt sich bei SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß. Für schwere UEs zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblich höheren Schaden. Zu weiteren UE-Endpunkten liegen keine Daten vor, da eine Auswahl spezifischer UEs nicht möglich war. Auch zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Fragestellung B2: Männer, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

Da für diese Fragestellung keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für diese Patienten nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant.

Tabelle 3: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Frage- stellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|---|
| 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 steroidal 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 |
| 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 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 |
| 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 |

Tabelle 3: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|------------|---|---|
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. Die Studie SOLAR-1 enthält ausschließlich Daten zum Vergleich gegenüber Fulvestrant (für Fragestellung B1 vom G-BA auch nach vorausgegangener Therapie mit Aromatasehemmer als hinreichend geeigneter Komparator bewertet). Zudem waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. Nahezu alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor-2; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</p> | | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

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.

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 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

| Fragestellung | 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 steroidal 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 |
| 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 steroidal 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 |

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|------------|---|
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. Für Männer werden in den Leitlinien die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant sowie Aromatasehemmer empfohlen. Aromatasehemmer und Fulvestrant sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Folgende Wirkstoffe werden als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet: Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen, Fulvestrant.</p> <p>d. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet 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. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigen würde, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone; HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor-2; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</p> | | |

Zur besseren Lesbarkeit wird die Therapielinie der Fragestellungen A1 und A2 im Folgenden als Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium bezeichnet, die Therapielinie der Fragestellungen B1 und B2 als Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde durch den G-BA am 27.10.2020 [2] entsprechend der Darstellung in Tabelle 4 geändert. Der pU folgt der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und benennt Tamoxifen, Anastrozol, Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung), Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung), Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung), Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist) als zweckmäßige Therapieoptionen in der zu bewertenden Indikation. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA am 27.10.2020 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie [2] durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Alpelisib (Stand zum 19.06.2020)
- bibliografische Recherche zu Alpelisib (letzte Suche am 19.06.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Alpelisib (letzte Suche am 24.06.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Alpelisib (letzte Suche am 24.06.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Alpelisib (letzte Suche am 07.09.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

| Studie | Studienkategorie | | | Verfügbare Quellen | | |
|--------------------------------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie ^a (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat]) |
| CBYL719C2301 (SOLAR-1 ^d) | ja | ja | nein | nein ^e | ja [3-5] | ja [6-8] |

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. sonstige Quellen: EPAR
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.
 EPAR: European public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant wird die Studie SOLAR-1 eingeschlossen, in der die Kombination aus Alpelisib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant direkt verglichen wird. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

In die Studie sollten sowohl postmenopausale Frauen und Männer eingeschlossen werden, die eine endokrine Therapie bisher nur im (neo-)adjuvanten Setting erhalten haben, als auch solche, die bereits maximal 1 endokrine Therapie zur Behandlung im fortgeschrittenen Stadium

erhalten haben. Für die 1. Gruppe erfolgte die Behandlung mit der Studienmedikation somit als Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium und für die 2. Gruppe als Zweitlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium.

Der pU nimmt anhand dieser Studie eine Bewertung des Zusatznutzens für die Gesamtheit der postmenopausalen Frauen und Männer vor, ohne dabei zwischen Frauen und Männern oder der Therapielinie zu unterscheiden. Dieses Vorgehen entspricht nicht der Festlegung durch den G-BA (siehe Tabelle 4). Für die vorliegende Bewertung werden abweichend vom Vorgehen des pU die entsprechenden Teilpopulationen betrachtet.

Eine Übersicht über die in der Studie SOLAR-1 vorliegenden Daten zu den verschiedenen Fragestellungen der Nutzenbewertung zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Übersicht zur Datenverfügbarkeit für die Nutzenbewertung je Fragestellung

| Fragestellung | Population | Vorliegende Daten |
|--|---|-----------------------------------|
| A1 | postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium | Teilpopulation der Studie SOLAR-1 |
| A2 | Männer, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium | – ^a |
| B1 | postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium | Teilpopulation der Studie SOLAR-1 |
| B2 | Männer, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium | – ^a |
| a. in die Studie SOLAR-1 wurde nur 1 Mann eingeschlossen | | |

Für die Bewertung getrennt nach Therapielinie liegen in Modul 4 A Ergebnisse in Form von Subgruppenanalysen zur Erst- und Zweitlinientherapie vor. Die entsprechenden Subgruppen werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Teilpopulationen für die Fragestellungen A1 und B1 herangezogen (siehe die Abschnitte 2.4 und 2.6). Da in die Studie SOLAR-1 nur 1 Mann eingeschlossen wurde, liegen für die Fragestellungen A2 und B2 keine Daten vor (siehe die Abschnitte 2.5 und 2.7). Es bleibt unklar, in welcher der beiden Subgruppen zur Therapielinie der 1 männliche Patient enthalten ist, dies wird aber für die Fragestellungen A1 und B1 als vernachlässigbar angesehen.

2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

2.4.1 Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|---------|---------------------------------------|--|---|--|--|--|
| SOLAR-1 | RCT, parallel, doppel- blind | postmenopausale Frauen und Männer ^b mit einem HR- positiven, HER2- negativen, lokal fortgeschrittenen ^c oder metastasierten Mammakarzinom mit bekanntem PIK3CA- Mutationsstatus ^d bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie ^e , sowie einem ECOG-PS \leq 1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne PIK3CA-Mutation^f: Alpelisib + Fulvestrant (N = 115) Placebo + Fulvestrant (N = 116) ▪ mit PIK3CA-Mutation: Alpelisib + Fulvestrant (N = 169) Placebo + Fulvestrant (N = 172) <p><u>Davon relevante Teilpopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ ohne endokrine Vorbehandlung im fortgeschrittenen Stadium (Erstlinie): Alpelisib + Fulvestrant (n = 88) Placebo + Fulvestrant (n = 89) ▫ mit endokriner Vorbehandlung im fortgeschrittenen Stadium (Zweitlinie): Alpelisib + Fulvestrant (n = 79) Placebo + Fulvestrant (n = 82) | <p>Screening: bis zu 35 Tage</p> <p>Behandlung: bis zur Krankheitsprogression^g, nicht akzeptablen Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Loss- to-Follow-up, Tod oder Abbruch der Behandlung aus jeglichen anderen Gründen</p> <p>Beobachtung^h: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Loss-to-Follow- up oder Rückzug der Einwilligung zum Follow-up des Gesamtüberlebens</p> | <p>275 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Hongkong, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Libanon, Mexiko, Niederlande, Österreich, Peru, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigte Arabische Emirate, Vereinigtes Königreich</p> <p>07/2015–04/2020</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. DS: 12.06.2018 ▪ 2. DS: 30.09.2019 ▪ 3. DS: 23.04.2020 | <p>primär: PFS (bei Patientinnen und Patienten mit PIK3CA- Mutation)</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs</p> |

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|---|--------------------|------------|---|--------------|--------------------------------------|--|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Aufgrund des erhöhten Risikos für Hyperglykämie durch eine Alpelisib-Einnahme konnten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder nicht kontrolliertem Typ 2 nicht an der Studie teilnehmen. Der Nüchternplasmaglukose-Wert musste bei ≤ 140 mg/dL (7,7 mmol/L) und der HbA1c-Wert bei $\leq 6,4$ % liegen (beide Kriterien mussten zutreffen; der erlaubte HbA1c-Wert war initial auf < 8 % festgelegt und wurde im Verlauf der Studie auf $\leq 6,4$ % herabgesenkt).</p> <p>c. Für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom durfte eine kurative Therapie nicht mehr infrage kommen.</p> <p>d. Im Rahmen des Screenings wurde der PIK3CA-Mutationsstaus ermittelt. Die Tumorprobe sollte sofern möglich nach der letzten Progression bzw. dem letzten Rezidiv genommen worden sein. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit positivem als auch negativem PIK3CA-Mutationsstatus in die Studie eingeschlossen.</p> <p>e. Die endokrine Therapie konnte sowohl (neo-)adjuvant als auch im fortgeschrittenen Stadium erfolgt sein. Auch ausschließlich (neo-)adjuvant vorbehandelte Patientinnen und Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. Alle Patientinnen und Patienten mussten eine Krankheitsprogression während oder nach einer Therapie mit einem Aromatasehemmer aufweisen, wobei es sich jedoch nicht um die letzte endokrine Therapie handeln musste.</p> <p>f. Diese Teilpopulation ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g. erhoben anhand bildgebender Verfahren basierend auf den RECIST-Kriterien, Version 1.1</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HbA1c: Hämoglobin A1c; HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | |

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|--|---|
| SOLAR-1 | Alpelisib 300 mg oral, 1-mal täglich, Zyklusdauer: 28 Tage + Fulvestrant 500 mg i. m. an Tag 1 und 15 im 1. Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen | Placebo oral, 1-mal täglich, Zyklusdauer: 28 Tage + Fulvestrant 500 mg i. m. an Tag 1 und 15 im 1. Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen |
| <p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpelisib / Placebo: <ul style="list-style-type: none"> ▫ beim Auftreten von Toxizitäten waren ≤ 2 Dosisreduktionen (zuerst auf 250 mg und nachfolgend auf 200 mg), sowie Behandlungsunterbrechungen (bis zu 28 Tage) oder ein Behandlungsabbruch unter Weiterführung von Fulvestrant möglich^{a, b} ▫ bei Dosisreduktion war keine anschließende Dosiserhöhung mehr erlaubt ▪ Fulvestrant: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine Dosisanpassungen vorgesehen; Verschiebung der Gabe um bis zu 35 Tage oder Behandlungsabbruch unter Weiterführung von Alpelisib / Placebo möglich^b | | |
| <p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorausgesetzt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ endokrine Therapie mit einem Aromatasehemmer^{c, d} ([neo-]adjuvant oder Erstlinie für fortgeschrittenes Stadium) ▪ erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ weitere endokrine Therapien^d außer Fulvestrant ([neo-]adjuvant oder Erstlinie für fortgeschrittenes Stadium) ▫ (neo-)adjuvant Chemotherapie^d ▪ nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vorherige Chemotherapie (außer neoadjuvant / adjuvant) oder Behandlung mit Fulvestrant, einem PI3K-, mTOR- oder AKT-Inhibitor ▫ Teilnahme an einer investigativen Studie ≤ 30 Tage vor Behandlungsbeginn oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der verwendeten Prüfintervention ▫ Strahlentherapie ≤ 4 Wochen oder lokal begrenzte Feldbestrahlung zur Linderung ≤ 2 Wochen vor Randomisierung^d und / oder Bestrahlung von ≥ 25 % des Knochenmarks ▫ Operation ≤ 2 Wochen vor Beginn der Behandlung oder ohne Erholung von schweren Nebenwirkungen eines solchen Eingriffs ▫ systemische Kortikosteroide ≤ 2 Wochen vor Behandlungsbeginn oder mit anhaltenden Nebenwirkungen infolge einer solchen Behandlung ▫ Medikamente, die das QT-Intervall verlängern oder eine Torsade de Pointes-Tachykardie induzieren, sowie pflanzliche Präparate < 7 Tage vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide in Form von Einzeldosen, topischer Anwendung (z. B. bei Hautausschlag), Inhalationssprays (z. B. für obstruktive Atemwegserkrankungen), Augentropfen oder lokalen Injektionen (z. B. intraartikulär) ▪ unterstützende Maßnahmen und Informationen zur Behandlung von Hyperglykämien^e (bevorzugt Metformin, bis zu 1000 mg 2-mal täglich, bei Unverträglichkeit oder Nichtverfügbarkeit auch andere orale Antidiabetika möglich), Hauttoxizitäten (u. a. topische oder niedrig dosierte orale Kortikosteroide, orale Antihistaminika, orale oder topische Antibiotika, GABA-Agonisten), Diarrhö (bevorzugt Loperamid, alternativ Diphenoxylhydrochlorid/Atropinsulfat, ggf. je nach Schwere und Dauer der Diarrhö Opiumtinktur, Dihydrocodein tartrat Tabletten / Injektionen, Octreotid) und Stomatitis / orale Mukositis (nicht alkoholische Mundwasser, lokale Anästhetika mit / ohne topische(n) Kortikosteroide(n)) | | |

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|---|-----------|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere supportive Therapien (z. B. Schmerzmittel, Antiemetika) ▪ Bisphosphonate / Denosumab bei stabiler Dosierung seit ≥ 2 Wochen vor Randomisierung ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren (entsprechend ASCO-Guidelines) <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien | |
| <p>a. Die Entscheidung wurde abhängig vom Schweregrad und der Art der Toxizität getroffen. Das Vorgehen entspricht den Vorgaben in der Fachinformation von Alpelisib [9].</p> <p>b. In der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation haben im Interventionsarm 44 (26,0 %) Patientinnen die Behandlung mit Alpelisib und 6 (3,6 %) Patientinnen die Behandlung mit Fulvestrant wegen UE abgebrochen. Im Komparatorarm haben 10 (5,8 %) Patientinnen die Behandlung mit Placebo und 3 (1,8 %) Patientinnen die Behandlung mit Fulvestrant wegen UE abgebrochen.</p> <p>c. Für den Einschluss in die Studie mussten alle Patientinnen und Patienten eine Krankheitsprogression während oder nach einer Therapie mit einem Aromatasehemmer aufweisen, wobei es sich jedoch nicht um die letzte endokrine Therapie handeln musste.</p> <p>d. Die Nebenwirkungen vorangegangener Krebstherapien mussten auf CTCAE-Grad ≤ 1 abgeklungen sein (ausgenommen Alopezie).</p> <p>e. Bei Auftreten von Hyperglykämie sollte ein Diabetologe konsultiert und Maßnahmen entsprechend der Leitlinien der American Diabetes Association empfohlen werden.</p> <p>AKT: Protein Kinase B; ASCO: American Society of Clinical Oncology; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GABA: Gamma-Aminobuttersäure; i. m.: intramuskulär; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; PI3K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Die Studie SOLAR-1 ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Alpelisib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant. In die Studie wurden postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom aufgenommen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression aufweisen. Für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom durfte eine kurative Therapie nicht mehr infrage kommen. 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. Patientinnen und Patienten ohne endokrine Therapie in jeglichem Setting konnten nicht an der Studie teilnehmen. Eine vorangegangene Chemotherapie durfte nur im (neo-)adjuvanten Setting erfolgt sein. Weitere Einschränkungen in Bezug auf die Anzahl erhaltener Vortherapien, sowie den Zeitpunkt eines Rezidivs bzw. Progress werden in den entsprechenden Abschnitten zu den für die Fragestellungen A1 und B1 relevanten Teilpopulationen beschrieben. Alle Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Im Rahmen des Screenings wurde das Tumormaterial auf eine vorhandene PIK3CA-Mutation hin untersucht (verwendete Testsysteme: Novartis PIK3CA PCR mutation CTA oder QIAGEN therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit). Es sollten sowohl Patientinnen und Patienten mit und ohne PIK3CA-Mutation im Tumorgewebe eingeschlossen werden.

In die Studie wurden insgesamt 572 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, davon 231 in die Gruppe ohne PIK3CA-Mutation und 341 in die Gruppe mit PIK3CA-Mutation. In den beiden Gruppen wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Alpelisib + Fulvestrant oder Placebo + Fulvestrant randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Vorhandensein von Metastasen in der Lunge und / oder Leber (ja / nein) sowie einer vorangegangenen Behandlung mit einem Cyclin-abhängige Kinase(CDK)4 / 6-Inhibitor (ja / nein). Die Gruppe ohne PIK3CA-Mutation ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da die Zulassung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant nur für Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener PIK3CA-Mutation im Tumorgewebe erfolgte. Da in die Gruppe mit PIK3CA-Mutation insgesamt nur 1 Mann eingeschlossen wurde, wird nachfolgend im Hinblick auf die Patientenpopulation nur noch von Patientinnen gesprochen (siehe hierzu auch Abschnitt 2.3.1).

Von den Patientinnen in der Gruppe mit PIK3CA-Mutation ist wiederum nur eine Teilpopulation für die Fragestellung A1 relevant (siehe den entsprechenden Textabschnitt weiter unten), nachfolgend als Teilpopulation A1 bezeichnet.

Die Behandlung mit Alpelisib sowie Fulvestrant erfolgte weitgehend gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation [9,10]. Es ergeben sich jedoch Abweichungen hinsichtlich der teilweise nicht zulassungsgemäßen Vorbehandlung beim Einsatz von Alpelisib bzw. Fulvestrant, dies hat jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen (siehe Textausführungen unten).

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.

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 die Bewertung der Fragestellung A1 relevante Teilpopulation der Studie SOLAR-1

Für die Fragestellung A1 ist die Teilpopulation an postmenopausalen Frauen relevant, die die Studienmedikation als Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten hat und somit zu Studienbeginn ausschließlich (neo-)adjuvant vorbehandelt war. Von der Teilpopulation A1 sind 88 Patientinnen im Interventions- und 89 Patientinnen im Komparatorarm umfasst. Zu Beginn der Studie wurden diese Patientinnen unabhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs

eingeschlossen. Es konnten sowohl Patientinnen mit einem Rezidiv während einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss dieser Therapie, als auch Patientinnen mit späterem Rezidiv an der Studie teilnehmen. Mit dem Amendment 2 zum Studienprotokoll vom 30.08.2016 konnten Patientinnen, bei denen das Rezidiv mehr als 12 Monate nach Abschluss der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie aufgetreten war, nicht mehr eingeschlossen werden. Dadurch sind diese Patientinnen, die von der Zulassung umfasst sind, nur zu einem geringeren Anteil in der relevanten Teilpopulation vertreten. Im Interventionsarm sind insgesamt 20 (22,7 %) Patientinnen und im Komparatorarm 19 (21,3 %) Patientinnen, bei denen das Rezidiv mehr als 12 Monate nach Abschluss der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie aufgetreten war, in der für diese Fragestellung relevanten Teilpopulation A1 enthalten.

Vorbehandlung mit einer endokrinen Therapie als Monotherapie

Die Anwendung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant ist im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt auf Patientinnen und Patienten, die eine endokrine Vortherapie in Form einer Monotherapie erhalten haben.

In der Studie SOLAR-1 war der Einschluss der Patientinnen im Hinblick auf die Vortherapie nicht derart beschränkt. In der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation sind 9 (5,3 %) Patientinnen im Interventions- und 11 (6,4 %) Patientinnen im Komparatorarm enthalten, die vorab mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt worden waren (siehe Tabelle 26 in Anhang A). Angaben zum Anteil dieser nicht vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen bezogen auf die relevante Teilpopulation liegen nicht vor. Aufgrund des geringen Anteils dieser Patientinnen an der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Patientinnen keinen relevanten Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse haben.

Eignung von Fulvestrant als Vergleichstherapie

Fulvestrant wurde vom G-BA als eine der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung A1 festgelegt.

Allerdings ist Fulvestrant nur bei postmenopausalen Patientinnen zugelassen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogentherapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogentherapie [10]. Eine anderweitige endokrine Behandlung als letzte vorhergehende Therapie – beispielsweise mit einem Aromatasehemmer – entspricht folglich nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet. In der Studie SOLAR-1 konnten die Patientinnen nur dann eingeschlossen werden, wenn sie 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. D. h. alle Patientinnen hatten schon eine vorhergehende endokrine Therapie. Bezogen auf die Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation haben 25 (15 %) Patientinnen im Interventions- und 29 (17 %) Patientinnen im Komparatorarm als letzte Therapie vor Studienbeginn eine Antiöstrogentherapie erhalten, in der Mehrheit Tamoxifen (siehe Tabelle 26 in Anhang A). Für diese Patientinnen erfolgte die Behandlung mit

Fulvestrant zulassungskonform. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie sich diese Patientinnen auf die relevanten Teilpopulationen verteilen. Der G-BA hat allerdings Fulvestrant in dieser Therapiesituation ohne Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Die gesamte Teilpopulation A1 ist daher zur Ableitung des Zusatznutzens relevant.

Datenschnitte

In Modul 4 A legt der pU Ergebnisse zu 3 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt: 12.06.2018
- 2. Datenschnitt: 30.09.2019
- 3. Datenschnitt: 23.04.2020

Alle 3 Datenschnitte sind prädefiniert. Bei dem 1. Datenschnitt handelt es sich um die finale Analyse zum PFS (geplant nach ca. 243 PFS-Ereignissen) und bei dem 2. und 3. Datenschnitt um eine Interims- sowie die finale Analyse zum Gesamtüberleben (geplant nach ca. 151 bzw. 178 Todesfällen). Für die Nutzenbewertung wird der finale 3. Datenschnitt herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Geplante Nachbeobachtung |
|---|--|
| SOLAR-1 | |
| Mortalität Gesamtüberleben | bis zum Tod, Loss-to-Follow-up, Rückzug der Einwilligung zum Follow-up des Gesamtüberlebens |
| Morbidität Symptome (EORTC QLQ-C30) Schmerz (BPI-SF) Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | bis zur Krankheitsprogression, Tod, Rückzug der Einwilligung, Loss-to-Follow-up, Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | |
| Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen | bis 30 Tage nach Behandlungsende |
| BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala | |

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie höchstens bis zur Krankheitsprogression (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage (Nebenwirkungen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Für die relevante Teilpopulation A1 liegen keine separaten Angaben zu Charakteristika der Patientinnen vor.

Es stehen lediglich Angaben zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zur Verfügung, diese sind in Tabelle 26 in Anhang A dargestellt. Die Charakteristika der Patientenpopulation sind in beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patientinnen waren zu Studienbeginn im Mittel etwa 63 Jahre alt und stammten zu 51 % aus Europa. Ca. 2 Drittel hatten einen ECOG-PS von 0 und fast alle Patientinnen befanden sich im metastasierten Stadium (Stadium IV).

Angaben zum Studienverlauf

Für die relevante Teilpopulation A1 liegen keine Angaben zur Behandlungsdauer oder zur Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte vor.

Die Angaben zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation sind in Tabelle 27 in Anhang A dargestellt. Zur Behandlungsdauer liegen nur getrennt Angaben zu den einzelnen Wirkstoffen bzw. Placebo je Studienarm vor. Bezogen auf die Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation betrug die mediane Behandlungsdauer mit Alpelisib im Interventionsarm 5,5 Monate und die mit Fulvestrant 8,3 Monate. Im Komparatorarm betrug die mediane Behandlungsdauer mit Placebo 4,6 Monate und mit Fulvestrant 5,5 Monate. Die Beobachtungsdauer der einzelnen Endpunkte war jeweils im Interventionsarm deutlich länger (in der Mehrheit ca. doppelt so lange) als im Komparatorarm. In Bezug auf die Beobachtungsdauer zu den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist unklar, warum diese zum Teil deutlich kürzer sind als die Beobachtungszeiten zu den Nebenwirkungen. Gemäß Studienprotokoll sollten diese Endpunkte bis zur Krankheitsprogression beobachtet werden, was der Hauptgrund für einen Therapieabbruch in beiden Studienarmen war. In diesem Fall sollte eine letzte Erhebung der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb von 14 Tagen nach Abbruch der Behandlung erfolgen.

Angaben zu Folgetherapien

In der Studie SOLAR-1 oblag die Wahl der Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt. Ein Behandlungswechsel von Placebo auf Alpelisib war nicht erlaubt. Angaben zu erhaltenen Folgetherapien liegen für die relevante Teilpopulation A1 nicht vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen | | | |
| SOLAR-1 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SOLAR-1 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass die Ergebnisse der Studie SOLAR-1 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien, da in der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation, sowie auch in der von ihm betrachteten Subgruppe mit einem ECOG-PS von 1 zu Studienbeginn jeweils ca. 2 Drittel der Patientinnen eine weiße Hautfarbe haben und in europäischen oder nordamerikanischen Ländern beheimatet sind, deren medizinischer Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar sei. Zudem hätten sich keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. schwarz / afroamerikanisch vs. andere) gezeigt und die Subgruppe der in Europa behandelten Patientinnen weiche in den Studienergebnissen nicht von der Gesamtpopulation ab.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität

- Symptomatik erhoben mit den Symptomskalen des Instruments European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30)
- Schmerz, erhoben mit dem Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)
- Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L)-Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3 / 4)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie für die relevante Teilpopulation A1 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | |
|--|-----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------------|--|------|--------------------------|-------------------|-------------------|
| | Gesamtüberleben | Symptomatik (EORTC QLQ-C30) | Schmerz (BPI-SF) | Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | SUEs | Schwere UEs ^a | Abbruch wegen UEs | Spezifische UEs |
| SOLAR-1 | ja | nein ^b | nein ^b | nein ^b | nein ^b | ja | ja | ja | nein ^c |
| a. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4 b. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe den der Tabelle folgenden Textabschnitt c. Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation nur unvollständig Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) und SUEs vorliegen. BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala | | | | | | | | | |

Für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte liegen keine verwertbaren Auswertungen bzw. Daten vor:

- Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30), Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-5L VAS): der pU legt jeweils sowohl Responderanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung, als auch ergänzend stetige Auswertungen anhand eines linearen gemischten Modells vor
 - Ereigniszeitanalysen: Die Erhebung der einzelnen Instrumente erfolgte in den ersten 18 Monaten nach Randomisierung alle 2 Monate und danach alle 3 Monate. Der pU legt für die genannten Endpunkte jeweils Auswertungen über die Zeit bis zur Verschlechterung, je nach Endpunkt mit unterschiedlichen Responsekriterien (EORTC QLQ-C30: ≥ 10 Punkte; BPI-SF: ≥ 2 Punkte; EQ-5D-5L VAS: ≥ 7 und ≥ 10 Punkte), vor.

In allen Auswertungen wurde eine Verschlechterung um das entsprechende Responsekriterium nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte

galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Aufgrund der Operationalisierung kann daher sowohl eine erstmalige als auch eine über unterschiedliche Zeiträume anhaltende Verschlechterung als Ereignis gewertet werden, je nachdem wann das Ereignis auftritt und wie lange die Patientin danach noch beobachtet wird.

Zwar liegen zu der relevanten Teilpopulation A1 keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor, in der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation ist die mediane Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Interventionsarm jedoch ca. doppelt so lang wie die im Komparatorarm, wo sie mehrheitlich bei unter 4 Monaten liegt (siehe Tabelle 27 in Anhang A). Angesichts der Erhebungsfrequenz im Abstand von 2 Monaten haben somit die Hälfte der Patientinnen im Komparatorarm nur 1 bis 2 Folgeerhebungen nach Studienbeginn, während im Interventionsarm je nach Endpunkt mehrheitlich mindestens 3 bis 4 Folgeerhebungen vorliegen. Aufgrund der Differenz in der Anzahl der Folgeerhebungen zwischen den beiden Studienarmen ist anzunehmen, dass es sich hauptsächlich um einen Vergleich einer einmaligen Verschlechterung im Komparatorarm mit einer anhaltenden Verschlechterung im Interventionsarm handelt. Dieser Vergleich ist nicht sachgerecht, sodass die vorliegenden Auswertungen zur Zeit bis Verschlechterung nicht herangezogen werden. Stattdessen wäre in der vorliegenden Situation eine Auswertung über die erstmalige Verschlechterung sinnvoll.

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).

- stetige Auswertungen: Der pU stellt für die genannten Endpunkte jeweils ergänzend die Schätzungen der mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn als auch deren Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten (Studienbeginn, Woche 8, Woche 16, etc.), berechnet auf Basis eines linearen gemischten Modells, dar. Es ist unklar, wie viele Patientinnen jeweils in die Auswertungen eingehen. Für die relevante Teilpopulation liegen zudem keine Daten zu Studienbeginn oder Rücklaufquoten für die einzelnen Erhebungszeitpunkte vor.

Des Weiteren weisen die Schätzungen der mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn für viele der Skalen starke Schwankungen im Studienverlauf auf. In Anbetracht der einzelnen Skalen führen diese Schwankungen zu teilweise erheblichen Unterschieden in den Effektschätzungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten. In Anhang B sind exemplarisch die Verlaufskurven zu 2 Endpunkten (Appetitverlust und soziale Funktion) anhand der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation (mangels

entsprechender Abbildungen für die relevante Teilpopulation) dargestellt. Für diese Auswertungen ist nicht ersichtlich, dass ein bestimmter Erhebungszeitpunkt prädefiniert ist.

Insgesamt wird in der vorliegenden Datensituation die Betrachtung eines einzelnen Erhebungszeitpunkts nicht als sinnvoll erachtet. In der vorliegenden Datensituation ist für eine sinnvolle Bewertung der Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Schätzung der mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn gemittelt über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie, erforderlich. Dies wäre mit dem vom pU definierten statistischen Modell möglich gewesen, Ergebnisse hierzu liegen aber für keinen der Endpunkte vor.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass für die relevante Teilpopulation keine Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vorliegen, da der pU Subgruppenanalysen zu den stetigen Auswertungen nur für den 2. Datenschnitt berechnet hat.

- Für beide vom pU vorgelegten Auswertungen (Ereigniszeitanalyse und stetige Auswertung) ist für die einzelnen Endpunkte unklar, ob alle geplanten Erhebungen (auch solche, die nach Abbruch der Behandlung durchgeführt werden sollten, siehe Abschnitt 2.4.1 zu Angaben zum Studienverlauf) in die Auswertungen eingehen.
- spezifische UEs: Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation nur unvollständig Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) und SUEs vorliegen. In Modul 4 A liegen nur für die häufigen UEs / schweren UEs / SUEs, für die sich in der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt hat, Ergebnisse zu der relevanten Teilpopulation vor. Zudem sind für die relevante Teilpopulation aufgrund der geringeren Anzahl an Patientinnen die absoluten Schwellenwerte zur Darstellung häufiger UEs / schwerer UEs / SUEs im Vergleich zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation niedriger. Darüber hinaus beschreibt der pU in Modul 4 A nicht, wie die von ihm betrachteten UEs von besonderem Interesse operationalisiert sind, noch ob diese a priori festgelegt waren.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte in der Teilpopulation A1.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

| Studie | Studienbene | Endpunkte | | | | | | | | |
|---|-------------|-----------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------------|--|----------------|--------------------------|-------------------|-----------------|
| | | Gesamtüberleben | Symptomatik (EORTC QLQ-C30) | Schmerz (BPI-SF) | Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | SUEs | Schwere UEs ^a | Abbruch wegen UEs | Spezifische UEs |
| SOLAR-1 | N | N | _b | _b | _b | _b | H ^c | H ^c | H ^d | _e |
| <p>a. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4 b. Für die Endpunkte zu den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1. c. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen (siehe vorhandene Angaben für die Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation, Tabelle 27 in Anhang A); Daten zur Beobachtungsdauer für die Teilpopulation A1 liegen nicht vor d. Es ist anzunehmen, dass die Verblindung aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von Alpelisib im Studienverlauf nicht aufrechterhalten werden konnte. e. Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation nur unvollständig Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) und SUEs vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.2.1).</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; H: hoch; N: niedrig; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | | | | | | |

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Gesamtüberleben wird mit niedrig bewertet.

Für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30), zu Schmerz (BPI-SF), zum Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) liegen keine verwertbaren Auswertungen und zu spezifischen UEs keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1), daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial.

Für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs und schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) besteht aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen

(siehe vorhandene Angaben zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation in Tabelle 27 in Anhang A) ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs besteht ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial, da anzunehmen ist, dass die Verblindung aufgrund der bekannten Nebenwirkungen von Alpelisib wie z. B. Hyperglykämie und Hauterkrankungen, die in der Studie bei einem Großteil der Patientinnen zu einem frühen Zeitpunkt aufgetreten sind, im Studienverlauf nicht aufrechterhalten werden konnte [8].

Für die Ergebnisse der Endpunkte, zu denen eine Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte, stimmt die Einschätzung mit der des pU überein, der jedoch das Verzerrungspotenzial auf Basis der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation bewertet und für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs abweichend ungleich lange Beobachtungsdauern in Kombination mit einer möglichen informativen Zensierung als Begründung für das hohe Verzerrungspotenzial angibt.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Alpelisib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche in einer (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor, ebenso keine vollständige Auflistung zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) und Abbruch wegen UEs, weswegen diese für die relevante Teilpopulation nicht dargestellt werden können.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Alpelisib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^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 (%) | |
| SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020) | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben | 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 |
| Morbidität | | | | | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) | keine verwertbaren Auswertungen ^b | | | | |
| Schmerz (BPI-SF) | | | | | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, Funktionskalen) | keine verwertbaren Auswertungen ^b | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 88 | 0,3 [0,2; 0,3] 88 (100) | 89 | 0,5 [0,4; 0,9] 82 (92,1) | – |
| SUEs | 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 |
| schwere UEs ^c | 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 |
| Abbruch wegen UEs ^d | 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 |
| spezifische UEs | keine verwertbaren Daten ^e | | | | |
| <p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>b. Zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1.</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4</p> <p>d. Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und / oder Fulvestrant</p> <p>e. Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation nur unvollständig Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) und SUEs vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.2.1).</p> | | | | | |

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Alpelisib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^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 (%) | |
| BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 | | | | | |

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, liegt 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).

Für die Ableitung zum Zusatznutzen zieht der pU zum einen die Ergebnisse zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation und zum anderen die zur Subgruppe mit ECOG-PS 1 zu Studienbeginn heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zu Studienbeginn (0 vs. 1) nicht relevant (siehe Abschnitt 2.4.2.4), daher beschränkt sich die nachfolgende Kommentierung zum Vorgehen des pU auf die Ergebnisse zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation.

Mortalität

Gesamtüberleben

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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum selben Ergebnis kommt.

Morbidität

Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), Schmerz (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

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 (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt zum selben Ergebnis kommt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen erhoben über den EORTC QLQ-C30

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt zum selben Ergebnis kommt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt mit reduzierter Aussagesicherheit einen größeren Schaden ableitet.

Schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4)

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 (siehe hierzu die Kaplan-Meier-Kurven zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation in Anhang C; eine entsprechende Darstellung liegt für die relevante Teilpopulation nicht vor), 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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt einen größeren Schaden ableitet, allerdings mit reduzierter Aussagesicherheit.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt mit reduzierter Aussagesicherheit einen größeren Schaden ableitet.

Spezifische UEs

Eine Auswahl spezifischer UEs war für die relevante Teilpopulation nicht möglich (siehe Abschnitt 2.4.2.1). 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.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt zu Einzelnen der von ihm betrachteten UEs von besonderem Interesse mit reduzierter Aussagesicherheit einen größeren Schaden ableitet.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage einer Teilpopulation der Studie SOLAR-1. Für Fragestellung A1 liegen keine Daten zu Subgruppen der betrachteten Teilpopulation vor.

Der pU zieht neben den Ergebnissen der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation für alle Endpunkte zusätzlich die Ergebnisse der Subgruppe mit einem ECOG-PS von 1 zu Studienbeginn zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Er begründet dies damit, dass sich für das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zu Studienbeginn (0 vs. 1) bei mehreren Endpunkten eine Effektmodifikation für dieses Subgruppenmerkmal zeigt. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zum einen berücksichtigt der pU nicht, ob sich endpunktbezogen Interaktionen zeigen. Zum anderen diskutiert der pU die Ergebnisse zur Subgruppe mit einem ECOG-PS von 0 zu Studienbeginn bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht, wobei diese den Großteil der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation umfasst. Unabhängig davon ist ein Vergleich

zwischen den Stufen ECOG-PS 0 und ECOG-PS 1 nicht geeignet, um verschiedene Schweregrade der Erkrankung voneinander abzugrenzen.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die relevante Teilpopulation A1 auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen weder für die relevante Teilpopulation noch für die Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation Informationen zum Anteil an SUEs oder schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) vor. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der pU nimmt für Abbruch wegen UEs keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vor.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|---|--|---|
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | 41,9 vs. 34,5 Monate HR: 0,78 [0,51; 1,19]; p = 0,253 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) | keine verwertbaren Auswertungen ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schmerz (BPI-SF) | keine verwertbaren Auswertungen ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | keine verwertbaren Auswertungen ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, Funktionsskalen) | keine verwertbaren Auswertungen ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | 38,6 Monate vs. n. e. HR: 1,85 [1,04; 3,30] HR: 0,54 [0,30; 0,96] ^d ; p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering |
| schwere UEs ^e | 1,0 Monate vs. n. e. HR: 3,48 [2,30; 5,29] HR: 0,29 [0,19; 0,43] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Abbruch wegen UEs ^g | n. e. vs. n. e. HR: 4,62 [1,89; 11,26] HR: 0,22 [0,09; 0,53] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| spezifische UEs | keine verwertbaren Daten ^c | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|---|--|-------------------------------------|
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4 f. Die Aussagesicherheit wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgestuft (siehe Abschnitt 2.4.2.3). g. Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und / oder Fulvestrant</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | |

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|---|
| – | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich |
| – | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
| Zur Auswahl spezifischer UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. | |
| Zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. | |
| SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | |

In der Gesamtschau ergeben sich basierend auf den vorliegenden Daten ausschließlich negative Effekte für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

So zeigt sich bei SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß. Für schwere UEs zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblich höheren Schaden. Zu weiteren UE-Endpunkten liegen keine Daten vor, da eine Auswahl spezifischer UEs nicht möglich war. Auch zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der SOLAR-1-Studie und unter Berücksichtigung weiterer Endpunkte ohne nach Therapielinien oder Geschlecht zu unterscheiden einen beträchtlichen Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit ableitet. Darüber hinaus leitet der pU für die Subgruppe mit einem ECOG-PS von 1 zu Studienbeginn mit hoher Aussagesicherheit einen erheblichen Zusatznutzen ab.

2.5 Fragestellung A2: Männer, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für diese Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der SOLAR-1-Studie und unter Berücksichtigung weiterer Endpunkte ohne nach

Therapielinien oder Geschlecht zu unterscheiden einen beträchtlichen Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit ableitet. Darüber hinaus leitet der pU für die Subgruppe mit einem ECOG-PS von 1 zu Studienbeginn mit hoher Aussagesicherheit einen erheblichen Zusatznutzen ab.

2.6 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

2.6.1 Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika, Informationen zu Datenschnitten und der geplanten Dauer der Nachbeobachtung in der Studie SOLAR-1, sowie Anmerkungen zur Vorbehandlung der Patientinnen sind ausführlich in Abschnitt 2.4.1 beschrieben.

Für die Bewertung der Fragestellung B1 relevante Teilpopulation der Studie SOLAR-1

Für die Fragestellung B1 ist die Teilpopulation relevant, die die Studienmedikation als Zweitlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten hat. Dies umfasst 79 Patientinnen im Interventions- und 82 Patientinnen im Komparatorarm. Patientinnen mit Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und nachfolgendem Progress unter oder nach nur 1 endokrinen Therapie der metastasierten Erkrankung, sowie Patientinnen mit mehr als 1 endokrinen Therapie zur Behandlung im fortgeschrittenen Stadium sollten nicht in die Studie eingeschlossen werden, obwohl sie vom Anwendungsgebiet umfasst sind. In der für Fragestellung B1 relevanten Teilpopulation sind 16 (20,3 %) Patientinnen im Interventionsarm und 15 (18,3 %) Patientinnen im Komparatorarm enthalten, die vor dem Progress im fortgeschrittenen Stadium ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der (neo-)adjuvanten Behandlung hatten oder bereits mehr als 1 endokrine Therapie zur Behandlung im fortgeschrittenen Stadium erhalten hatten.

Eignung von Fulvestrant als Vergleichstherapie

Der G-BA hat Fulvestrant auch für postmenopausale Frauen in der Zweit- und Folgelinientherapie als eine mögliche Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannt, allerdings, entsprechend der Zulassung von Fulvestrant [10], nur für diejenigen Patientinnen mit Rezidiv oder Progression nach einer Antiöstrogenbehandlung. Angaben zum Anteil der Patientinnen, die als letzte Therapie vor Studienbeginn eine Antiöstrogentherapie erhalten haben liegen nur für die Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation, nicht aber für die relevanten Teilpopulationen vor (siehe Abschnitt 2.4.1 zur Eignung von Fulvestrant als Vergleichstherapie zu Fragestellung A1). Der G-BA sieht allerdings für Fragestellung B1 einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigt, Fulvestrant, auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern, als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen (siehe Tabelle 4). Die gesamte Teilpopulation B1 ist daher zur Ableitung des Zusatznutzens relevant.

Charakterisierung der Studienpopulation und Angaben zum Studienverlauf

Für die relevante Teilpopulation B1 liegen weder Angaben zu Charakteristika der Patientinnen, noch zum Studienverlauf vor.

Es stehen lediglich Angaben zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zur Verfügung, diese sind in Tabelle 26 und Tabelle 27 in Anhang A dargestellt und werden in Abschnitt 2.4.1 beschrieben.

Angaben zu Folgetherapien

Die Vorgaben zu Folgetherapien für die Studie SOLAR-1 sind in Abschnitt 2.4.1 beschrieben. Angaben zu erhaltenen Folgetherapien liegen für die relevante Teilpopulation B1 nicht vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) für die Studie SOLAR-1 wird als niedrig eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.4.1, Tabelle 10).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Argumentation des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 2.4.1 beschrieben.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben mit den Symptomskalen des Instruments EORTC QLQ-C30
 - Schmerz, erhoben mit dem BPI-SF
 - Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D-5L-Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 16 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie für die relevante Teilpopulation B1 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 16: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | |
|--|-----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------------|--|------|--------------------------|-------------------|-------------------|
| | Gesamtüberleben | Symptomatik (EORTC QLQ-C30) | Schmerz (BPI-SF) | Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | SUEs | Schwere UEs ^a | Abbruch wegen UEs | Spezifische UEs |
| SOLAR-1 | ja | nein ^b | nein ^b | nein ^b | nein ^b | ja | ja | ja | nein ^c |
| a. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4 b. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 c. Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation nur unvollständig Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) und SUEs vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.2.1). BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala | | | | | | | | | |

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30), zum Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) und zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-5L VAS) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, dies wird in Abschnitt 2.4.2.1 begründet. Warum eine Auswahl spezifischer UEs für die relevante Teilpopulation B1 nicht möglich war, wird ebenfalls in diesem Abschnitt erläutert.

2.6.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 17 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte in der Teilpopulation B1.

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

| Studie | Studienebene | Endpunkte | | | | | | | | |
|--|--------------|-----------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------------|--|----------------|--------------------------|-------------------|-----------------|
| | | Gesamtüberleben | Symptomatik (EORTC QLQ-C30) | Schmerz (BPI-SF) | Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | SUEs | Schwere UEs ^a | Abbruch wegen UEs | Spezifische UEs |
| SOLAR-1 | N | N | _{-b} | _{-b} | _{-b} | _{-b} | H ^c | H ^c | H ^d | _{-e} |
| <p>a. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4 b. Für die Endpunkte zu den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1. c. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen (siehe vorhandene Angaben für die Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation Tabelle 27 in Anhang A); Daten zur Beobachtungsdauer für die Teilpopulation B1 liegen nicht vor d. Es ist anzunehmen, dass die Verblindung aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von Alpelisib im Studienverlauf nicht aufrechterhalten werden konnte. e. Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation nur unvollständig Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) und SUEs vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.2.1).</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; H: hoch; N: niedrig; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | | | | | | |

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Gesamtüberleben wird mit niedrig bewertet.

Für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30), zu Schmerz (BPI-SF), zum Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) liegen keine verwertbaren Auswertungen und zu spezifischen UEs keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1), daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial.

Für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs und schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) besteht aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen

(siehe vorhandene Angaben zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation in Tabelle 27 in Anhang A) ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs besteht ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial, da anzunehmen ist, dass die Verblindung aufgrund der bekannten Nebenwirkungen von Alpelisib wie z. B. Hyperglykämie und Hauterkrankungen, die in der Studie bei einem Großteil der Patientinnen zu einem frühen Zeitpunkt aufgetreten sind, im Studienverlauf nicht aufrechterhalten werden konnte [8].

Für die Ergebnisse der Endpunkte, zu denen eine Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte, stimmt die Einschätzung mit der des pU überein, der jedoch das Verzerrungspotenzial auf Basis der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation bewertet und für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs abweichend ungleich lange Beobachtungsdauern in Kombination mit einer möglichen informativen Zensierung als Begründung für das hohe Verzerrungspotenzial angibt.

2.6.2.3 Ergebnisse

Tabelle 18 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Alpelisib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor, ebenso keine vollständige Auflistung zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) und Abbruch wegen UEs, weswegen diese für die relevante Teilpopulation nicht dargestellt werden können.

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Alpelisib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^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 (%) | |
| SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020) | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben | 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 | | | | | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) Schmerz (BPI-SF) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | keine verwertbaren Auswertungen ^b | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, Funktionsskalen) | keine verwertbaren Auswertungen ^b | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 79 | 0,2 [0,1; 0,3] 78 (98,7) | 81 | 0,4 [0,3; 0,5] 72 (88,9) | – |
| SUEs | 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 |
| schwere UEs ^c | 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 |
| Abbruch wegen UEs ^d | 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 |
| spezifische UEs | keine verwertbaren Daten ^e | | | | |
| <p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>b. Zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1.</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4</p> <p>d. Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und / oder Fulvestrant</p> <p>e. Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation nur unvollständig Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) und SUEs vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.2.1).</p> | | | | | |

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Alpelisib + Fulvestrant | | Placebo + Fulvestrant | | Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^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 (%) | |
| BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 | | | | | |

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, liegt 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).

Für die Ableitung zum Zusatznutzen zieht der pU zum einen die Ergebnisse zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation und zum anderen die zur Subgruppe mit ECOG-PS 1 zu Studienbeginn heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zu Studienbeginn (0 vs. 1) nicht relevant (siehe Abschnitt 2.6.2.4), daher beschränkt sich die nachfolgende Kommentierung zum Vorgehen des pU auf die Ergebnisse zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation.

Mortalität

Gesamtüberleben

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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum selben Ergebnis kommt.

Morbidität

Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), Schmerz (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

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 (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt zum selben Ergebnis kommt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen erhoben über den EORTC QLQ-C30

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt zum selben Ergebnis kommt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt mit reduzierter Aussagesicherheit einen größeren Schaden ableitet.

Schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4)

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 (siehe hierzu die Kaplan-Meier-Kurven zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation in Anhang C; eine entsprechende Darstellung liegt für die relevante Teilpopulation nicht vor) 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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt einen größeren Schaden ableitet, allerdings mit reduzierter Aussagesicherheit.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt mit reduzierter Aussagesicherheit einen größeren Schaden ableitet.

Spezifische UEs

Eine Auswahl spezifischer UEs war für die relevante Teilpopulation nicht möglich (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.2.1). 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.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt zu Einzelnen der von ihm betrachteten UEs von besonderem Interesse mit reduzierter Aussagesicherheit einen größeren Schaden ableitet.

2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage einer Teilpopulation der Studie SOLAR-1. Für Fragestellung B1 liegen keine Daten zu Subgruppen der betrachteten Teilpopulation vor.

Der pU zieht neben den Ergebnissen der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation für alle Endpunkte zusätzlich die Ergebnisse der Subgruppe mit einem ECOG-PS von 1 zu Studienbeginn zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Er begründet dies damit, dass sich für das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zu Studienbeginn (0 vs. 1) bei mehreren Endpunkten eine Effektmodifikation für dieses Subgruppenmerkmal zeigt. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zum einen berücksichtigt der pU nicht, ob sich endpunktbezogen Interaktionen zeigen. Zum anderen diskutiert der pU die Ergebnisse zur Subgruppe mit einem ECOG-PS von 0 zu Studienbeginn bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht, wobei diese den Großteil der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation umfasst. Unabhängig davon ist ein Vergleich

zwischen den Stufen ECOG-PS 0 und ECOG-PS 1 nicht geeignet, um verschiedene Schweregrade der Erkrankung voneinander abzugrenzen.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die relevante Teilpopulation B1 auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.6.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen weder für die relevante Teilpopulation noch für die Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation Informationen zum Anteil an SUEs oder schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) vor. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der pU nimmt für Abbruch wegen UEs keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vor.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|---|--|---|
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | 37,2 vs. 31,2 Monate HR: 0,93 [0,61; 1,43]; p = 0,752 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) | keine verwertbaren Auswertungen ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schmerz (BPI-SF) | keine verwertbaren Auswertungen ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | keine verwertbaren Auswertungen ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, Funktionsskalen) | keine verwertbaren Auswertungen ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | 25,5 vs. 21,6 Monate HR: 2,22 [1,19; 4,11] HR: 0,45 [0,24; 0,84] ^d ; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| schwere UEs ^e | 0,7 Monate vs. n. e. HR: 5,23 [3,24; 8,43] HR: 0,19 [0,12; 0,31] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Abbruch wegen UEs ^g | 40,7 Monate vs. n. e. HR: 5,37 [1,83; 15,74] HR: 0,19 [0,06; 0,55] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| spezifische UEs | keine verwertbaren Daten ^c | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrsseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|---|--|-------------------------------------|
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4</p> <p>f. Die Aussagesicherheit wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgestuft (siehe Abschnitt 2.6.2.3).</p> <p>g. Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und / oder Fulvestrant</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | |

2.6.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|---|
| – | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich |
| – | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
| Zur Auswahl spezifischer UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. | |
| Zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. | |
| SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | |

In der Gesamtschau ergeben sich basierend auf den vorliegenden Daten ausschließlich negative Effekte für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

So zeigt sich bei SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß. Für schwere UEs zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblich höheren Schaden. Zu weiteren UE-Endpunkten liegen keine Daten vor, da eine Auswahl spezifischer UEs nicht möglich war. Auch zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der SOLAR-1-Studie und unter Berücksichtigung weiterer Endpunkte ohne nach Therapielinien oder Geschlecht zu unterscheiden einen beträchtlichen Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit ableitet. Darüber hinaus leitet der pU für die Subgruppe mit einem ECOG-PS von 1 zu Studienbeginn mit hoher Aussagesicherheit einen erheblichen Zusatznutzen ab.

2.7 Fragestellung B2: Männer, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

2.7.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.7.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für diese Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der SOLAR-1-Studie und unter Berücksichtigung weiterer Endpunkte ohne nach

Therapielinien oder Geschlecht zu unterscheiden einen beträchtlichen Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit ableitet. Darüber hinaus leitet der pU für die Subgruppe mit einem ECOG-PS von 1 zu Studienbeginn mit hoher Aussagesicherheit einen erheblichen Zusatznutzen ab.

2.8 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit Fulvestrant dar.

Tabelle 21: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Frage- stellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|---|
| 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 steroidal 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 |
| 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 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 |
| 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 |

Tabelle 21: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Frage- stellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|------------|---|---|
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. Die Studie SOLAR-1 enthält ausschließlich Daten zum Vergleich gegenüber Fulvestrant (für Fragestellung B1 vom G-BA auch nach vorausgegangener Therapie mit Aromatasehemmer als hinreichend geeigneter Komparator bewertet, siehe Abschnitt 2.6.1). Zudem waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. Nahezu alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor-2; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</p> | | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Mammakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Der pU gibt korrekt gemäß der Fachinformation [9] an, dass Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie zum Einsatz kommt.

Nach der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in

- Postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte (Fragestellung A1),
- Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte (Fragestellung A2),
- Postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte (Fragestellung B1), und
- Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte (Fragestellung B2).

Diese Unterteilung erfolgte nach Einreichung des Dossiers, sodass in Modul 3 A keine Angaben je Fragestellung vorliegen, sondern für die gesamte Zielpopulation.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass das Ziel der Behandlung bei in der Regel unheilbarem fortgeschrittenem Mammakarzinom eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens sowie der möglichst lange Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und der

Lebensqualität ist. Laut pU wirkt keine der bisher verfügbaren Therapien zielgerichtet auf das Tumorwachstum, welches durch eine PIK3CA-Mutation ausgelöst bzw. unterstützt wird.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 22 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 22: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt | Vorgehen des pU | Anteil | Ergebnis (Patientenzahl) |
|---------|---|---------------|--------------------------|
| 1 | Patientinnen mit Mammakarzinom, die innerhalb von 1 Jahr versterben | - | 20 208 ^a |
| 2 | Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom | 54,1 %–66,5 % | 10 933–13 438 |
| 3 | Patientinnen in der Postmenopause | 84,8 %–86,5 % | 9271–11 624 |
| 4 | Patientinnen mit endokriner Monotherapie und Eignung einer weiteren endokrinen Therapie | 67,2 %–70,4 % | 6230–8183 |
| 5 | Patientinnen mit PIK3CA-Mutation | 27,3 %–49,1 % | 1701–4018 |
| 6 | Patientinnen in der GKV | 90,1 % | 1532–3620 |
| 7 | Hinzurechnung von Männern | 100,6 % | 1542–3642 |

a. vom pU angegeben als Anzahl der Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ohne kurative Behandlungsoption
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1) Patientinnen mit Mammakarzinom, die innerhalb von 1 Jahr versterben

Der pU wählt einen mortalitätsbasierten Ansatz, um die Anzahl der Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ohne kurative Behandlungsoption zu schätzen. Hierzu zieht der pU zunächst eine Auswertung der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [13] heran, der er für die bösartige Neubildung der Brustdrüse eine Anzahl von 18 591 im Jahr 2018 verstorbenen Patientinnen in Deutschland entnimmt, die er auch für das Jahr 2020 veranschlagt.

Der pU gibt an, dass Patientinnen mit nicht kurativer Behandlungssituation hinzuzurechnen sind, bei denen das Mammakarzinom nicht zum Tod führt, da zuvor ein nicht durch das Mammakarzinom ausgelöstes tödliches Ereignis eintritt. Der pU nimmt dafür einen Anteilswert von 8 % an. Die Annahme basiert darauf, dass in einer Auswertung des Tumorregisters München (TRM) [14] ein relatives Überleben über 15 Jahre bei 8 % der Patientinnen mit Metastasen (Diagnosejahrgänge 1998 bis 2017) vorliegt. Für Patientinnen mit einer Progression in Form von Metastasen erwartet der pU eine ähnliche Rate über 14 Jahre ab Progression. Der

pU nimmt an, dass die verbleibenden 92 % die eingangs genannte Anzahl von 18 591 Patientinnen mit Brustkrebs als Todesursache darstellen. Somit addiert der pU eine Anzahl von 1617 Patientinnen und Patienten, die die oben genannten 8 % darstellen und laut pU an einer anderen Erkrankung versterben. In der Summe gibt der pU eine Anzahl von 20 208 Patientinnen mit Mammakarzinom, die innerhalb von 1 Jahr versterben, als die Anzahl der Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ohne kurative Behandlungsoption an.

Schritt 2) Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom

Für die Patientinnen aus Schritt 1 veranschlagt der pU als Anteilswert für das HR-positive und HER2-negative Mammakarzinom eine Spanne von 54,1 % (untere Grenze) bis 66,5 % (obere Grenze).

Die untere Grenze basiert auf einer Auswertung von 1395 zwischen den Jahren 2007 und 2015 im Tumorregister Mammakarzinom (TMK) registrierten Patientinnen, die – bezogen auf das fortgeschrittene oder metastasierte Setting – eine palliative Erstlinientherapie erhalten haben und deren Rezeptorstatus bekannt war [15].

Die obere Grenze basiert auf einer Auswertung des TRM zu 5228 zwischen den Jahren 2002 und 2015 diagnostizierten Patientinnen und Patienten, bei denen Metastasen entweder bei der Diagnose vorlagen oder erst im weiteren Verlauf auftraten [16].

Schritt 3) Patientinnen in der Postmenopause

Für die Patientinnen aus Schritt 2 veranschlagt der pU eine Spanne zum Anteilswert für die Postmenopause. Diese basiert auf einer Auswertung [17] zu einem vom deutschen Forschungsnetzwerk PRAEGNANT aufgebauten multizentrischen Register, in dem 958 Patientinnen mit fortgeschrittenem / metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom zwischen Juli 2014 und März 2017 eingeschlossen wurden. Von diesen Patientinnen befanden sich 812 in der Postmenopause (84,8 %, untere Grenze). Bei Berücksichtigung weiterer 17 Patientinnen im Alter von 45 und 55 Jahren und mit unbekanntem Menopausenstatus befanden sich bis zu 829 (eigene Berechnung) (86,5 %, obere Grenze) der Patientinnen in der Postmenopause.

Schritt 4) Patientinnen mit endokriner Monotherapie und Eignung einer weiteren endokrinen Therapie

Der pU betrachtet 3 separate Gruppen, da laut pU Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant in Abhängigkeit von der Gruppe ab der 1. Therapielinie (Gruppe a) oder ab der 2. Therapielinie (Gruppen b und c) im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt werden kann:

- Gruppe a: Patientinnen mit frühem Mammakarzinom bei Erstdiagnose und mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Monotherapie,
- Gruppe b: Patientinnen mit frühem Mammakarzinom bei Erstdiagnose, jedoch ohne vorherige (neo-)adjuvante endokrine Monotherapie und

- Gruppe c: Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom bei Erstdiagnose.

Auf Basis von Auswertungen des TMK [15] und des PRAEGNANT-Registers [17,18] geht der pU davon aus, dass sich von den in Schritt 3 ermittelten Patientinnen 54,0 % bis 58,9 % in Gruppe a und 41,1 % bis 46,0 % in Gruppe b oder c befinden.

Je Gruppe schließt der pU auf Basis der oben genannten Auswertungen [15,17,18] sowie weiterer Auswertungen des PRAEGNANT-Registers (bezogen auf 1803 zwischen Juli 2014 und Mai 2019 eingeschlossenen Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom [19]) und einer Erhebung einer Praxisklinik für Hämatologie und Onkologie in Koblenz (bezogen auf 716 darin zwischen Juni 1995 und Juni 2013 behandelte Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom [20]) Patientinnen aus, die

- eine Behandlung mit Best supportive Care (BSC) erhalten (Annahme des pU: 2,1 %; für Gruppen a bis c), sodass sie laut pU für eine anti-neoplastische Therapie nicht mehr infrage kommen, oder
- vor Einleitung der nächsten Therapielinie versterben (Annahme des pU: 9 % bis 14 %, abhängig von der Therapielinie; für Gruppen b und c) oder
- bei hohem Remissionsdruck in der palliativen Erstlinientherapie eine Chemotherapie benötigten und vor Einleitung der Zweitlinientherapie versterben (Annahme des pU: 1,4 %; für Gruppe a) oder
- keine vorherige endokrine Monotherapie erhalten haben (Annahme des pU: 84,3 % bis 90,7 % [eigene Berechnungen auf Basis von 9,3 % bis 15,7 % mit erhaltener endokriner Monotherapie], abhängig von der Therapielinie; für Gruppen b und c).

Der pU wendet auf dieser Basis die zugehörigen Anteilswerte auf die jeweilige Gruppe an. Daraus ergibt sich laut pU, dass insgesamt 67,2 % bis 70,4 % der Patientinnen aus Schritt 3 ein Fortschreiten der Erkrankung nach einer endokrinen Monotherapie erleiden und für sie eine weitere endokrine Therapie in Betracht kommt.

Schritt 5) Patientinnen mit PIK3CA-Mutation

Der pU führt insgesamt 23 Quellen auf, denen er verschiedene Anteilswerte für die PIK3CA-Mutation entnimmt. Der pU gibt an, der Quelle Wan et al. [21] für den Anteilswert eine Spanne von 27,3 % bis 49,1 % für die Subgruppe der Kaukasier in der Postmenopause mit endokriner Vortherapie aus den Studien BELLE-2 und BOLERO-2 zu entnehmen. Für die Patientinnen aus Schritt 4 veranschlagt der pU die genannte Spanne. Der pU gibt an, dass dies im Einklang mit der Spanne steht, die sich aus den von ihm angeführten übrigen Quellen ergibt (26,7 % bis 47,3 %).

Schritt 6) Patientinnen in der GKV

Für die Patientinnen aus Schritt 5 veranschlagt der pU einen GKV-Anteil von 90,1 %, der auf der weiblichen Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2019 basiert [22,23].

Schritt 7) Hinzurechnung von Männern

Um die ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfassten [9] Männer zu berücksichtigen, geht der pU zunächst auf Basis der Erstdiagnosen in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2016 bei Personen mit Mammakarzinom von einem Anteil der Männer von 0,9 % aus. Unter Berücksichtigung der vom pU für Männer hergeleiteten Anteilswerte für das HR-positive und HER2-negative Mammakarzinom (93 %), für die PIK3CA-Mutation (15,6 %) und für den GKV-Anteil (85,7 %) rechnet der pU zu den Patientinnen aus Schritt 6 einen Anteil von 0,6 % für Männer hinzu.

Insgesamt gibt der pU somit für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 1542 bis 3642 Patientinnen und Patienten an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Jedoch führen die vom pU getroffenen Annahmen und das zugehörige methodische Vorgehen dazu, dass die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet ist. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere Aspekte werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1

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.

Zu Schritt 2

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.

Zu Schritt 4

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 vom pU 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 der pU lediglich die Anteilswerte berücksichtigt, 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 %).

Zu Schritt 7

Die zu den vorigen Schritten beschriebenen Unsicherheiten gelten teilweise auch für das Vorgehen des pU zur Hinzurechnung von Männern.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für das Mammakarzinom in Deutschland von einer gleichbleibenden Inzidenzrate für die Jahre 2020 bis 2025 aus. Mit gleichbleibenden Zahlen sei auch bei der 5-Jahres-Prävalenz zu rechnen.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 23 in Verbindung mit Tabelle 24.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich Patientengruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Für postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte (Fragestellung A1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer oder Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Für Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte (Fragestellung A2), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Für postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte (Fragestellung B1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte (Fragestellung B2), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag ausschließlich ein Teil der für die Fragestellung B1 angegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (alle dafür angegebenen Therapieoptionen unter Ausnahme von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant), für den der pU eine Herleitung der Kosten liefert. Explizit nach Fragestellungen getrennt sind in Modul 3 A keine Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten, da die Unterteilung in die Fragestellungen A1 bis B2 nach der Dossiereinreichung erfolgte.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen [9,10,24-28] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [9,10,24-28]. Dabei ist Folgendes zu beachten: Der Fachinformation von Alpelisib ist zu entnehmen, dass der Kombinationspartner Fulvestrant „an den Tagen 1, 15 und 29 und danach einmal monatlich“ [9] verabreicht wird. Entsprechend können sich unter Zugrundelegung von 365 Tagen pro Jahr 14 – statt der vom pU veranschlagten 13 – Behandlungen mit Fulvestrant für das 1. Jahr ergeben.

Für Fulvestrant in der Monotherapie trifft die vom pU berechnete Anzahl von 13 Behandlungstagen pro Jahr auf das 1. Jahr zu. Je Folgejahr beträgt die Behandlungsdauer unabhängig von einer Mono- oder Kombinationstherapie 12 Tage [10].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [9,10,24-28].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Alpelisib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2020, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Fulvestrant und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Für Tamoxifen 20 mg weicht der Rabatt auf Basis des Festbetrags und der Packungspreis nach Abzug von Rabatten von den Angaben des pU ab.
- Für Everolimus stehen wirtschaftlichere Präparate als das vom pU veranschlagte zur Verfügung.

In der Kombinationstherapie mit Alpelisib würde zudem für Fulvestrant – unter Zugrundelegung des gleichen Stands der Lauer-Taxe wie für Alpelisib – ein etwas wirtschaftlicheres Präparat als das vom pU veranschlagte zur Verfügung stehen.

Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis voraussichtlich zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [29]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Für Alpelisib berücksichtigt der pU Kosten zur Bestimmung der Nüchternplasmaglukose sowie des Werts des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) gemäß dem in der Fachinformation empfohlenen Zeitplan für die Kontrolle der Nüchternplasmaglukose [9]. Da es sich dabei um einen

lediglich empfohlenen Zeitplan handelt, kann die Anzahl der notwendigen Bestimmungen und Kontrollen auch von der Angabe des pU abweichen.

Für Tamoxifen sind in der Fachinformation [24] die Operationalisierung und / oder Häufigkeit zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen nicht konkretisiert. Der pU setzt dafür Gebührenordnungspositionen an und geht von einer Häufigkeit von 1-mal im Quartal aus. Zusätzlich veranschlagt der pU Kosten für die quantitative Bestimmung von Triglyceriden. Der Fachinformation [24] ist nicht zu entnehmen, dass es sich dabei um eine in jedem Fall notwendige Leistung handelt.

Für Exemestan – sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Everolimus – berücksichtigt der pU Kosten für die quantitative Bestimmung von 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D). Der Fachinformation ist zu entnehmen, dass Routinemessungen des 25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegels bei Frauen mit frühem Mammakarzinom vor Behandlungsbeginn mit einem Aromatasehemmer in Betracht gezogen werden sollten [27]. Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom [9]) ist die vom pU angesetzte Leistung somit nicht zwingend zu veranschlagen.

Für Everolimus weist der pU überwiegend Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aus, die laut Fachinformation [28] lediglich empfohlen sind. Dabei ist zu beachten, dass die Kosten zur notwendigen Überwachung der Nierenfunktion von den Angaben des pU abweichen können.

Für Anastrozol, Fulvestrant und Letrozol veranschlagt der pU in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [10,25,26] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 25 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und für Alpelisib, Tamoxifen, Exemestan und Everolimus Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr rundet der pU für alle Wirkstoffe auf ganze Packungen auf oder ab. Bei einer nicht quantifizierten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) ist es stattdessen sachgerecht, die Berechnung tabletten- bzw. spritzengenau durchzuführen.

Für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 85 831,36 € Die Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr stellen – trotz der potenziell zu gering angesetzten Behandlungstage von Fulvestrant (siehe Abschnitt 3.2.1) – eine Überschätzung dar, da der pU für Fulvestrant auf ganze Packungen aufrundet. Für Alpelisib können die vom pU veranschlagten Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auch von der Angabe des pU abweichen, sie liegen jedoch als obere Grenze in einer plausiblen Größenordnung.

Für Tamoxifen stellen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr aufgrund der aufgerundeten Anzahl an Packungen eine Überschätzung dar. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für Fulvestrant stellen die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient aufgrund der aufgerundeten Anzahl an Packungen eine Überschätzung dar.

Für Anastrozol, Letrozol und Exemestan sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient – trotz der abgerundeten Anzahl an Packungen – in der Größenordnung plausibel.

Für Everolimus in Kombination mit Exemestan stellen die vom pU angegebenen 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 [28] lediglich empfohlen sind. Für Exemestan sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu veranschlagen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant. Er diskutiert jedoch Aspekte, die diese beeinflussen, darunter die Notwendigkeit zum Nachweis einer PIK3CA-Mutation. Laut pU wird der Versorgungsanteil für Alpelisib zudem durch die Therapiedauer aufgrund von Therapieabbrüchen infolge UE bestimmt, wodurch der pU eine Reduktion der Jahrestherapiekosten um ca. 20 % annimmt.

Der pU erläutert, dass eine Prognose zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Alpelisib zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht abgegeben werden kann, weil die aktuelle Datenbasis für eine valide Schätzung nicht ausreicht. Er ergänzt, dass der Marktanteil für Alpelisib insbesondere aufgrund der erstmaligen Zulassung eines Wirkstoffes, der speziell bei Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom und PIK3CA-Mutation zur Anwendung kommt, zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht feststellbar ist.

Der pU listet Kontraindikationen gemäß Fachinformation [9] auf, wobei er diese für eine Abschätzung der mit Alpelisib behandelten Patientinnen und Patienten als vernachlässigbar einschätzt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Alpelisib wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|--|---|
| 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 |
| 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 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 | Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c |
| 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 |

Tabelle 23: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|------------|---|---|
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. c. Die Studie SOLAR-1 enthält ausschließlich Daten zum Vergleich gegenüber Fulvestrant (für Fragestellung B1 vom G-BA auch nach vorausgegangener Therapie mit Aromatasehemmer als hinreichend geeigneter Komparator bewertet, siehe Abschnitt 2.6.1). Zudem waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. Nahezu alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Krankheitsstadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasen).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hormonrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor-2; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</p> | | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|--|---|--|--|
| Alpelisib | postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie ^b | 1542–3642 | <p>Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet, insbesondere aufgrund</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlender Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die länger als 1 Jahr im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium leben und ▪ unklarer Übertragbarkeit und eingeschränkter Aktualität von Daten zum Rezeptorstatus und zu Vorbehandlungen. |
| <p>a. Angabe des pU b. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag keine Trennung nach den 4 Fragestellungen A1 bis B2 (siehe Abschnitt 3.1.1) vor, sodass in Modul 3 A keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung vorliegen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^{a, b} | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € | Jahrestherapiekosten in € | Kommentar |
|--|---|---|--|--|---------------------------|---|
| Alpelisib (+ Fulvestrant) | postmenopausale Frauen und | 85 807,36 ^e | 24,00 | 0 | 85 831,36 | Die Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. |
| Tamoxifen ^f | Männer ^e mit einem HR-positiven, | 76,24–118,72 | 12,00 | 0 | 88,24–130,72 | |
| Anastrozol | HER2-negativen, | 171,51 | 0 | 0 | 171,51 | Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel. |
| Fulvestrant ^{g, h} | lokal fortgeschrittenen oder metastasierten | 9632,95 | 0 | 0 | 9632,95 | Die Jahrestherapiekosten stellen eine Überschätzung dar. |
| Letrozol ^h | Mammakarzinom | 162,33 | 0 | 0 | 162,33 | Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel. Für Exemestan sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu veranschlagen. |
| Exemestan ⁱ | mit einer PIK3CA-Mutation bei | 401,16 | 18,40 | 0 | 419,56 | |
| Everolimus + Exemestan ^j | Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie ^d | 41 510,92 | 51,80 | 0 | 41 562,92–41 566,92 | Die Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar. Der pU veranschlagt für Everolimus überwiegend Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen, die laut Fachinformation [28] lediglich empfohlen sind. Für Exemestan sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu veranschlagen. |

Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrsseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^{a, b} | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € | Jahrestherapiekosten in € | Kommentar |
|--|---------------------------------|---|--|--|---------------------------|-----------|
| <p>a. Angaben des pU b. Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 % c. Nach der Dossiereinreichung wurde für Männer eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. d. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war die hier aufgeführte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe angegeben, sodass sich die Angaben des pU auf diese Patientengruppe beziehen. Explizit nach den 4 Fragestellungen A1 bis B2 getrennt sind in Modul 3 A keine Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten, da die Unterteilung in die Fragestellungen nach der Dossiereinreichung erfolgte (siehe Abschnitt 3.2). Auch liegen in Modul 3 A keine Angaben zu den Kosten von Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer, Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant, Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und einer Therapie nach Maßgabe des Arztes vor, da diese Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie waren. e. eigene Berechnung: Summe aus den Angaben des pU der Arzneimittelkosten für Alpelisib (76 174,41 €) und Fulvestrant (9632,95 €) f. außerhalb der adjuvanten Therapie ausschließlich für das metastasierende Mammakarzinom zugelassen [24] g. in der Monotherapie ausschließlich für das östrogenrezeptorpositive Mammakarzinom zugelassen [10] h. nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung zugelassen [10,26] i. nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung zugelassen [27] j. nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung zugelassen, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist [28]</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | | | | |

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Alpelisib ist ein Substrat für BCRP in vitro. Daher ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Inhibitoren von BCRP (z. B. Eltrombopag, Lapatinib, Pantoprazol) Vorsicht geboten und eine Überwachung auf Toxizitäten wird empfohlen. Auf der Basis der Ergebnisse der metabolischen Induktions- und Inhibitionsstudien in vitro kann Alpelisib die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel induzieren, die von CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A abgebaut werden, und die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel hemmen, die von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 abgebaut werden (zeitabhängige Hemmung), sofern in vivo ausreichend hohe Konzentrationen erreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn Piqray zusammen mit CYP3A4-Substraten angewendet wird, die ebenfalls ein zusätzliches Potenzial zur zeitabhängigen Inhibition und Induktion von CYP3A4 haben, das ihren eigenen Stoffwechsel beeinflusst (z. B. Rifampicin, Ribociclib, Encorafenib). Bei der gleichzeitigen Gabe von CYP2C9-Substraten, von CYP2B6-sensitiven Substraten (z. B. Bupropion) oder CYP2B6-Substraten mit enger therapeutischer Breite und Piqray ist jeweils Vorsicht geboten. Piqray hat das Potenzial, die Aktivitäten von OAT3-Transportern und Darm-BCRP und P-gp zu hemmen. Piqray sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten dieser Transporter verwendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen, da Piqray die systemische Exposition dieser Substrate erhöhen kann.

Für Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren und insbesondere ≥ 85 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, da für diese Patientengruppe keine Erfahrungen mit der Anwendung von Piqray vorliegen.

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, vorbehandelte Patienten, Kombination mit Fulvestrant): zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/581/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
3. Novartis Pharma Services. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000340-42.
4. Novartis Pharmaceuticals. Study assessing the efficacy and safety of alpelisib plus fulvestrant in men and postmenopausal women with advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment (SOLAR-1): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.08.2020 [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437318>.
5. Novartis Pharmaceuticals. Study assessing the efficacy and safety of alpelisib plus fulvestrant in men and postmenopausal women with advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment (SOLAR-1): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.08.2020 [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02437318>.
6. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2019; 380(20): 1929-1940.
7. 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): 1001-1010.
8. European Medicines Agency. Piqray: European public assessment report [online]. 28.05.2020 [Zugriff: 21.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf.

9. Novartis Pharma. Piqray: Fachinformation [online]. 07.2020 [Zugriff: 07.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. AstraZeneca. Fachinformation Faslodex 250 mg Injektionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0. Köln: IQWiG; 2020. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 05.11.2020 [Zugriff: 09.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0_V1-0.pdf.
13. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern je 100000 Einwohner (altersstandardisiert) (ab 1980); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, Todesursachen laut "Europäischer Kurzliste", Art der Standardisierung (Tabelle eingeschränkt durch Stichwort: Brustkrebssterbefälle); Geschlecht weiblich [online]. [Zugriff: 01.07.2020]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=8:38510550D>.
14. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival [online]. [Zugriff: 29.05.2020]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
15. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer: results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130.
16. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung [online]. [Zugriff: 29.05.2020]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_07_20170724_abmet.pdf.
17. 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* 2018; 37: 42-51.
18. 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; supplementary material [online]. [Zugriff: 08.07.2020]. URL: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0960977617305817-mmc1.docx>.
19. 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* 2020; 54: 88-95.

20. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. Springerplus 2014; 3: 535.
21. Wan K, Wang YA, Kaper M, Fritzeimer M, Babbar N. The prevalence of PIK3CA mutations in HR+/HER2- metastatic breast cancer (BELLE2, BELLE3 and BOLERO2 clinical trials). Ann Oncol 2018; 29(Suppl 8): viii95, Abstr. 299P.
22. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 14.04.2020 [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html?nn=208632>.
24. Heumann Pharma. Fachinformation Tamoxifen 20 Heumann [online]. 2018. URL: https://www.heumann.de/fileadmin/user_upload/produkte/infos/Fachinformation-Tamoxifen-20-Heumann.pdf.
25. Biomo Pharma. Fachinformation anastrozol-biomo 1 mg Filmtabletten. 2015.
26. Biomo Pharma. Fachinformation letrozol-biomo 2,5 mg Filmtabletten [online]. 2019. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2019/10/28/2174230/O7ce828fbbe1646cdb6c775edbe80d06c.pdf>.
27. Hexal. Fachinformation Exemestan HEXAL 25 mg Filmtabletten [online]. 2019. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2019/10/17/2177350/Oa2bb1c95930d463ba4eb0988c14ddc06.pdf>.
28. Novartis Pharma. Fachinformation Afinitor. 2020.
29. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Charakterisierung der Studienpopulation und Angaben zum Studienverlauf anhand der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Alpelisib + Fulvestrant N^a = 169 | Placebo + Fulvestrant N^a = 172 |
|--|--|--|
| SOLAR-1 | | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 63 (10) | 64 (10) |
| Geschlecht [w / m], n (%) | 168 (99) / 1 (1) | 172 (100) / 0 (0) |
| Abstammung, n (%) | | |
| weiß | 117 (69) | 109 (63) |
| asiatisch | 34 (20) | 40 (23) |
| schwarz oder afroamerikanisch | 1 (1) | 3 (2) |
| Ureinwohner Amerikas | 1 (1) | 2 (1) |
| andere | 8 (5) | 10 (6) |
| unbekannt | 8 (5) | 8 (5) |
| Region, n (%) | | |
| Europa | 86 (51) | 87 (51) |
| Nordamerika | 19 (11) | 24 (14) |
| Asien | 32 (19) | 38 (22) |
| Lateinamerika | 14 (8) | 17 (10) |
| Andere | 18 (11) | 6 (4) |
| ECOG-PS, n (%) | | |
| 0 | 112 (66) | 113 (66) |
| 1 | 56 (33) | 58 (34) |
| fehlt | 1 (1) | 1 (1) |
| Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%) | | |
| Stadium III | 1 (1) | 7 (4) |
| Stadium IV | 168 (99) | 165 (96) |
| Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max] | 65,6 [5,3; 378,2] | 62,4 [7,5; 399,8] |
| Lokalisation der Metastasen, n (%) | | |
| Knochen | 131 (78) | 121 (70) |
| nur Knochen | 42 (25) | 35 (20) |
| viszeral | 93 (55) | 100 (58) |
| Lunge | 57 (34) | 68 (40) |
| Leber | 49 (29) | 54 (31) |
| andere viszeral | 3 (2) | 1 (1) |
| Lymphknoten | 56 (33) | 65 (38) |
| Haut | 4 (2) | 6 (4) |
| Brust | 1 (1) | 3 (2) |

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Alpelisib + Fulvestrant N^a = 169 | Placebo + Fulvestrant N^a = 172 |
|---|--|--|
| ZNS | 0 (0) | 2 (1) |
| andere | 25 (15) | 18 (11) |
| keine | 0 (0) | 1 (1) |
| Vorherige Chemotherapie im (neo-)adjuvanten Setting, n (%) | | |
| ja | 101 (60) | 107 (62) |
| nein | 68 (40) | 65 (38) |
| Art der letzten Therapie, n (%) | | |
| Chemotherapie | 0 (0) | 1 (1) |
| endokrine Therapie | 116 (69) | 115 (67) |
| zielgerichtete Therapie | 5 (3) | 4 (2) |
| Strahlentherapie | 45 (27) | 43 (25) |
| Operation | 9 (5) | 14 (8) |
| andere | 2 (1) | 1 (1) |
| vorherige endokrine Therapien, n (%) | | |
| Aromatasehemmer | 165 (98) | 168 (98) |
| Letrozol | 99 (59) | 94 (55) |
| Anastrozol | 54 (32) | 65 (38) |
| Exemestan | 20 (12) | 19 (11) |
| Antiöstrogene ^b | 25 (15) | 29 (17) |
| Tamoxifen | 23 (14) | 29 (17) |
| Fulvestrant | 1 (1) | 0 (0) |
| andere | 1 (1) | 0 (0) |
| Kombitherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor, n (%) | | |
| ja | 9 (5) | 11 (6) |
| nein | 160 (95) | 161 (94) |
| Therapielinie im fortgeschrittenen Stadium bezogen auf die Studienbehandlung, n (%) | | |
| Erstlinie | 88 (52) | 89 (52) |
| Zweitlinie | 79 (47) | 82 (48) |
| andere | 2 (1) | 1 (1) |
| Sensitivität gegenüber endokriner Therapie, n (%) | | |
| primär resistent ^c | 23 (14) | 22 (13) |
| sekundär resistent ^d | 120 (71) | 127 (74) |
| sensitiv ^e | 20 (12) | 19 (12) |
| Therapieabbruch ^f , n (%) | 147 (87) | 160 (93) |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation) (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Alpelisib + Fulvestrant N ^a = 169 | Placebo + Fulvestrant N ^a = 172 |
|---|---|---|
| a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Die Angaben beruhen nur auf denjenigen Patientinnen, die als letzte Therapie vor Studienbeginn eine Antiöstrogentherapie erhalten haben. c. Rezidiv < 24 Monate im adjuvanten Setting oder Krankheitsprogression < 6 Monate im fortgeschrittenen Stadium, jeweils während einer endokrinen Therapie d. Rezidiv ≥ 24 Monate im adjuvanten Setting oder Krankheitsprogression ≥ 6 Monate im fortgeschrittenen Stadium, jeweils während einer endokrinen Therapie oder Rezidiv < 12 Monate nach Beendigung einer endokrinen Therapie im adjuvanten Setting e. Rezidiv ≥ 12 Monate im adjuvanten Setting oder Krankheitsprogression ≥ 12 Monate im fortgeschrittenen Stadium, jeweils nach Beendigung der endokrinen Therapie (mit Amendment 2 zum Studienprotokoll vom 30.08.2016 sollten ausschließlich (neo-)adjuvant vorbehandelte Patientinnen mit Rezidiv > 12 Monate nicht mehr in die Studie eingeschlossen werden) f. Abbruch der Kombinationstherapie, Alpelisib bzw. Placebo und Fulvestrant; vorhandene Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (30.09.2019) | | |
| CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; ZNS: zentrales Nervensystem | | |

Tabelle 27: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation)

| Studie | Alpelisib + Fulvestrant | Placebo + Fulvestrant |
|--|--------------------------------|------------------------------|
| Dauer Studienphase | N = 169 | N = 172 |
| Endpunktkategorie | | |
| SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020) | | |
| Behandlungsdauer [Monate] | | |
| Kombinationstherapie | | |
| Median [Min; Max] | k. A. | k. A. |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Alpelisib bzw. Placebo | | |
| Median [Min; Max] | 5,5 [0; 51,4] | 4,6 [0; 52,5] |
| Mittelwert (SD) | 10,8 (12,9) | 9,7 (10,5) |
| Fulvestrant | | |
| Median [Min; Max] | 8,3 [0,4; 51,4] | 5,5 [0,5; 52,5] |
| Mittelwert (SD) | 14,0 (13,5) | 10,4 (11,1) |
| Beobachtungsdauer [Monate] | | |
| Gesamtüberleben | | |
| Median [Min; Max] | 34,1 [k. A.] | 28,1 [k. A.] |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | | |
| Median [Min; Max] | 7,9 [k. A.] | 3,8 [k. A.] |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Schmerz (BPI-SF) | | |
| Median [Min; Max] | 7,8 [k. A.] | 3,7 [k. A.] |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) | | |
| Median [Min; Max] | 5,7 [k. A.] | 3,6 [k. A.] |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Nebenwirkungen | | |
| Median [Min; Max] | 8,9 [k. A.] | 6,5 [k. A.] |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; 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; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala | | |

Anhang B – Beispiele für Verlaufskurven zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation

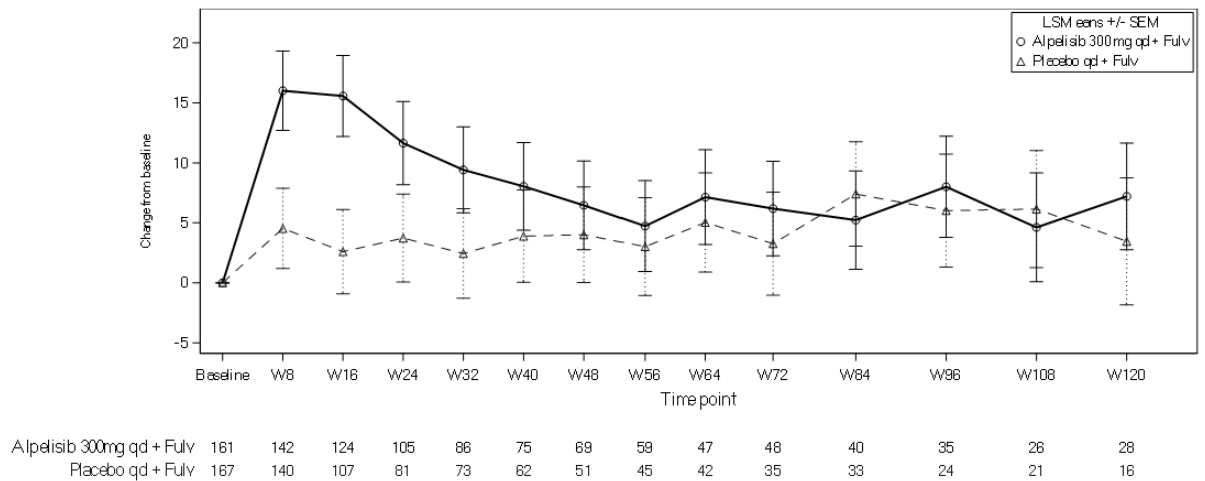


Abbildung 1: Verlauf der mittleren Änderungen gegenüber Studienbeginn anhand eines linearen gemischten Modells für die Symptomskala Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) basierend auf der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt (30.09.2019)

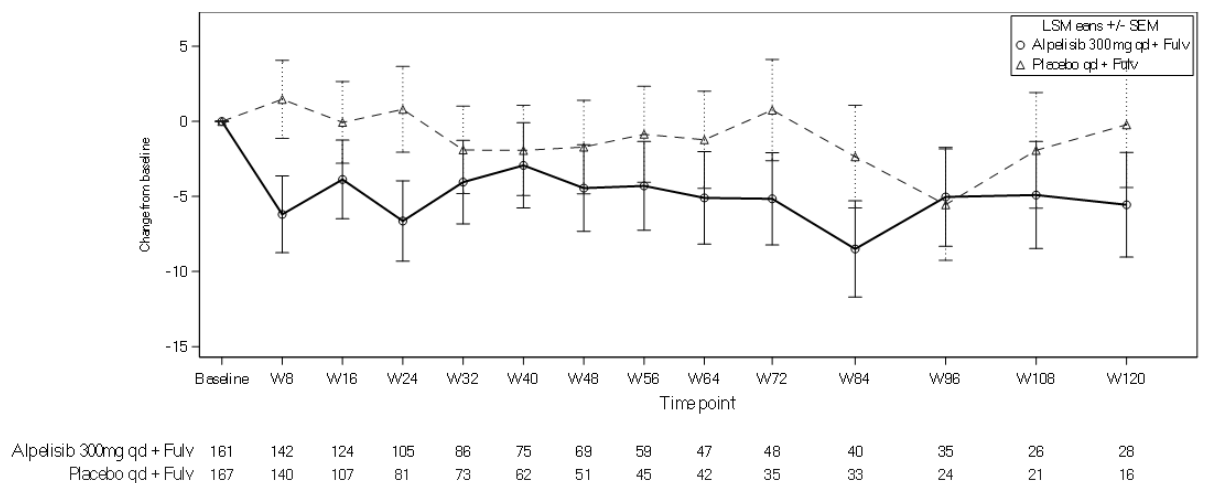


Abbildung 2: Verlauf der mittleren Änderungen gegenüber Studienbeginn anhand eines linearen gemischten Modells für die Funktionsskala soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) basierend auf der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 2. Datenschnitt (30.09.2019)

Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3 / 4) basierend auf der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation

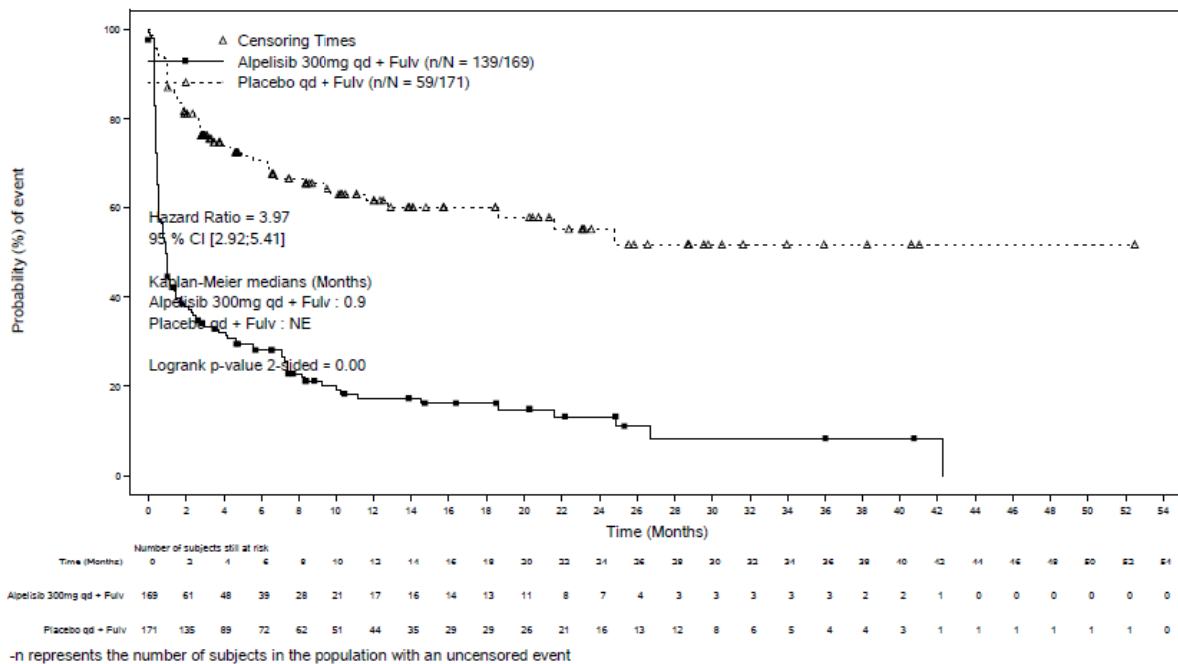


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3 / 4) basierend auf der Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation zum 3. Datenschnitt (23.04.2020)

Anhang D – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Wöckel, Achim | ja | ja | ja | ja | ja | nein | ja |

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

| Institution | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Anonym, Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. | ja | ja | nein | ja | ja | nein | ja |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?