

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 (mehreseitige 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-Analogon, 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)

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 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.