

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA- Mutation, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alpelisib (Piqray) gemäß Fachinformation.....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	22
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	25
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
	2.4 Therapiekosten	26
3.	Bürokratiekosten	32
4.	Verfahrensablauf	32

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Alpelisib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alpelisib (Piqray) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

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

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

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

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

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

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

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

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant:

Eine weitere endokrine Therapie mit:

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

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

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

Dem lag zugrunde, dass insbesondere in der endokrinen Therapiephase eine gemeinsame Bewertung von Frauen und Männern als nicht sachgerecht eingestuft wird, da zum einen Unterschiede zwischen den als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommenden Therapieoptionen auf Basis der diesbezüglichen Leitlinienempfehlungen bestehen. Zum anderen zeigt sich ein unterschiedliches endokrines Verhalten der Geschlechter. Auch das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet von Alpelisib stellt explizit auf die Behandlung von Frauen und Männern ab.

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alpelisib wie folgt bewertet:

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

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Beschreibung der Studie SOLAR-1

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

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

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

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

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

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptablen Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Loss-to-Follow-up, Tod oder Abbruch der Behandlung aus jeglichen anderen Gründen erfolgen. Eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung. Ein Behandlungswechsel aus dem Vergleichsarm zum Kontrollarm war nicht erlaubt.

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

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

und

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

Mortalität

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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

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

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

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

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

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

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

Symptomatik

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

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

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

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

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

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

Schmerz (BPI-SF)

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

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

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

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

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

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

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

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

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

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

Lebensqualität

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

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

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

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

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

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

Nebenwirkungen

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

Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

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

Abbruch wegen UE

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

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

Spezifische UE

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

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

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

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

Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mortalität

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

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

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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

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

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

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

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

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

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

Symptomatik

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

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

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

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

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

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

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

Schmerz (BPI-SF)

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

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

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

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

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

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

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

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

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

Lebensqualität

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

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

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

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

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

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

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

Abbruch wegen UE

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

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

Spezifische UE

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

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

Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

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

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden fünf Patientengruppen unterschieden:

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

Patientenpopulation a1)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patientenpopulationen a2)

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

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

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

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

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

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

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

Patientenpopulation a3)

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

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

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

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

Patientenpopulation b1)

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

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

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

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

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

Hinsichtlich der Kategorie Lebensqualität besteht ebenfalls ein Nachteil.

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

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

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

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

Patientenpopulation b2)

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

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alpelisib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
<i>plus Fulvestrant</i>				
Fulvestrant	Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	14	1	14
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulationen a1) und a2)				
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant</i>				
Ribociclib	an Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21	273

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

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

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

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Therapie nach Maßgabe des Arztes					
- Tamoxifen ^a	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1)					
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg
<i>Tamoxifen</i>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
<i>Anastrozol</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
<i>Fulvestrant als Monotherapie</i>					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
<i>Letrozol</i>					
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Exemestan</i>					
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan</i>					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2)					
Therapie nach Maßgabe des Arztes					
- Tamoxifen ^a	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
^a Es werden nur für den Wirkstoff Tamoxifen Kosten dargestellt. Neben Tamoxifen stellen auch Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen und Fulvestrant geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

⁴ Festbetrag

Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2021 statt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken