



IQWiG-Berichte – Nr. 1042

**Alpelisib
(Mammakarzinom) –
Addendum zum Auftrag A20-81**

Addendum

Auftrag: A21-05
Version: 1.0
Stand: 02.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Alpelisib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-81

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.01.2021

Interne Auftragsnummer

A21-05

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simone Johner
- Gertrud Egger
- Katharina Hirsch
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Alpelisib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02437318

Keywords: Alpelisib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02437318

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Vom pU nachgereichte Auswertungen	2
2.2 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium	4
2.2.1 Ergebnisse.....	4
2.2.1.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	14
2.2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	18
2.3 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium	25
2.3.1 Ergebnisse.....	25
2.3.1.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	35
2.3.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	37
2.4 Zusammenfassung	44
3 Literatur	47
Anhang A Subgruppenergebnisse zum Merkmal ECOG-PS (0/1)	48
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven	51
B.1 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium	51
B.1.1 Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	51
B.1.2 Kaplan-Meier-Kurven zu den Nebenwirkungen	59
B.2 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium	65
B.2.1 Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	65
B.2.2 Kaplan-Meier-Kurven zu den Nebenwirkungen	73
Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen	80
C.1 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium	81
C.2 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	5
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	8
Tabelle 4: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	10
Tabelle 5: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Patientinnen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	15
Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	19
Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	24
Tabelle 8: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	26
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	27
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	29
Tabelle 11: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	31
Tabelle 12: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Patientinnen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	36
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinien im fortgeschrittenen Stadium).....	38

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium).....	43
Tabelle 15: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)	48
Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)	50
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)	81
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)	83
Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad 3 / 4)– RCT, Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)	84
Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)	85
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)	87
Tabelle 23: Häufige SUEs – direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)	89
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad 3 / 4) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)	90
Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Fatigue, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	51
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	52
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerzen, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	52
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Dyspnoe, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	53
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaflosigkeit, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	53
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Appetitverlust, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	54
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Obstipation, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	54
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	55
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Stärkster Schmerz (BPI-SF), Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	55
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS), Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	56
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	56
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für körperliche Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	57
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für Rollenfunktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	57
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für emotionale Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	58
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für kognitive Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	58

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für soziale Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	59
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Hyperglykämie (SMQ, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	59
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Hautausschlag (CMQ, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	60
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Geschmacksstörung (PT, UEs)– RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	60
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Alopezie (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	61
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	61
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Schleimhautentzündung (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	62
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Ödem peripher (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	62
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	63
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	63
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Hypertonie (PT, schwere UEs)– RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	64
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	64
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	65
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Fatigue, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	65
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	66
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerzen, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	66
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für Dyspnoe, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	67
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaflosigkeit, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	67
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für Appetitverlust, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	68

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für Obstipation, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	68
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	69
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für Stärkster Schmerz (BPI-SF), Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	69
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS), Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	70
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	70
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für körperliche Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	71
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für Rollenfunktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	71
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für emotionale Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	72
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für kognitive Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	72
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für soziale Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	73
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für Hyperglykämie (SMQ, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	73
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für Hautausschlag (CMQ, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	74
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für Alopezie (PT, UEs)– RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	74
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für Pruritus (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	75
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	75
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für Schleimhautentzündung (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	76
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für Gewicht erniedrigt (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	76

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für Stomatitis (PT, SUEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	77
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	77
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	78
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	78
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für Untersuchungen (SOC, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	79
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für Hypokaliämie (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	79

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CMQ	Customized MedDRA Query
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EQ-5D-5L	European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions-5-Level
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2)
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PT	Preferred Term
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SMQ	Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.01.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-81 (Alpelisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] Ergebnisse der Studie SOLAR-1 vorgelegt, in der Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Mammakarzinom mit einer Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA)-Mutation verglichen wird. In der Dossierbewertung zu Alpelisib (A20-81) wurden aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 4 Fragestellungen betrachtet. Die Studie SOLAR-1 ist geeignet, anhand von Teilpopulationen Aussagen zum Zusatznutzen von 2 Fragestellungen (A1, postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie und B1, postmenopausale Patientinnen in Zweit- und Folgelinientherapie) zu treffen.

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU weitere Daten zu den beiden relevanten Teilpopulationen der Fragestellungen A1 und B1 vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pU in der Stellungnahme vorgelegten Daten beauftragt:

- Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen (UEs)
- Daten zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität (jeweils erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 [EORTC QLQ-C30]), Schmerz (erhoben mittels Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF]) und Gesundheitszustand (erhoben mittels European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions-5-Level [EQ-5D-5L VAS]): Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung operationalisiert mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite
- Daten zu den präspezifizierten Subgruppenanalysen für die Merkmale Lunge und / oder Leber-Metastasen ja vs. nein und Baseline-Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 vs. 1

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Das vorliegende Addendum ist folgendermaßen aufgebaut: In Abschnitt 2.1 werden die vom pU nachgereichten Auswertungen beschrieben. In diesem Abschnitt wird ebenfalls die Bewertung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials beschrieben, da dies für beide Fragestellungen A1 und B1 gleichermaßen gilt. Die Darstellung und Bewertung der Ergebnisse für die beiden Teilpopulationen erfolgen in den Abschnitten 2.2 und 2.3.

2.1 Vom pU nachgereichte Auswertungen

Spezifische UEs

Für die Dossierbewertung lagen keine verwertbaren Daten zu spezifischen UE vor, da für die in den Fragestellungen A1 und B1 betrachteten Teilpopulationen der Studie SOLAR-1 nur unvollständig Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4) und schwerwiegenden UEs (SUEs) vorlagen [1]. Mit seiner Stellungnahme hat der pU die entsprechenden Daten nachgeliefert.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den spezifischen UEs wird maßgeblich aufgrund potenziell informativer Zensierung und unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 1 und Tabelle 8) als hoch eingestuft. Bei den nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UEs führt außerdem die Annahme, dass die Verblindung aufgrund der bekannten Nebenwirkungen von Alpelisib wie z. B. Hyperglykämie und Hauterkrankungen, die in der Studie bei einem erheblichen Teil der Patientinnen zu einem frühen Zeitpunkt aufgetreten sind, im Studienverlauf nicht aufrechterhalten werden konnte (siehe auch Dossierbewertung [1]), zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Aus diesem Grund können für alle spezifischen UEs maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Für einzelne Endpunkte lassen sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials Hinweise, beispielsweise auf einen höheren Schaden, aussprechen, da die Ergebnissicherheit teilweise aufgrund der hohen Zahl früh auftretender Ereignisse und des deutlichen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen nicht verringert ist. Weitere Angaben finden sich bei der Beschreibung der Ergebnisse unten.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Dossierbewertung lagen zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), Schmerz (BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) in den für

die Fragestellungen A1 und B1 betrachteten Teilpopulationen der Studie SOLAR-1 keine verwertbaren Auswertungen vor [1]. Mit seiner Stellungnahme hat der pU zu diesen Endpunkten jeweils Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung nachgereicht. Die Verschlechterung operationalisiert der pU für die Skalen des EORTC QLQ-C30 ebenso wie die VAS des EQ-5D-5L über ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte bzw. Millimeter für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und die VAS des EQ-5D-5L). Diese Auswertungen sind adäquat.

Für die Endpunkte des BPI-SF legt der pU Auswertungen zur Zeit bis zur Verschlechterung um 2 Punkte vor. Diese Auswertungen sind nur teilweise adäquat. Wie vom pU in der mündlichen Anhörung zu Alpelisib ausgeführt, handelt es sich bei der Veränderung von 2 Punkten nicht um ein prädefiniertes Responsekriterium. Wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG [4] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen. Alternativ können post hoc durchgeführte Analysen mit genau 15 % der Skalenspannweite vorgelegt werden. Der stärkste Schmerz wird im BPI-SF mit 1 Item auf einer Numerical Rating Scale (NRS) erhoben. Die NRS kann Ausprägungen von 0 bis 10 Punkten annehmen und die kleinstmöglichen Änderungsschritte auf der Skala sind jeweils ganze Punkte. Genau 15 % der Skalenspannweite, wie im Methodenpapier für ein post hoc spezifiziertes Responsekriterium gefordert, sind auf dieser Skala nicht abbildbar. Das vom pU vorgelegte Responsekriterium 2 Punkte ist daher die beste Annäherung an 15 % und wird für die Bewertung herangezogen. Die Responderanalysen zu den beiden Index-Scores des BPI-SF (Schmerzintensität [Items 3-6] und Beeinträchtigung durch Schmerz [Items 9a-g]) werden hingegen nicht berücksichtigt, da das Responsekriterium in den Post-hoc-Analysen des pU für diese beiden Skalen keine 15 % der Skalenspannweite darstellt – im Gegensatz zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3). Es liegen damit für diese beiden Endpunkte keine verwertbaren Analysen vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird aufgrund potenziell informativer Zensierung und unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 1 und Tabelle 8) als hoch eingestuft. Außerdem ist anzunehmen, dass die Verblindung aufgrund der bekannten Nebenwirkungen von Alpelisib wie z. B. Hyperglykämie und Hauterkrankungen, die in der Studie bei einem erheblichen Teil der Patientinnen zu einem frühen Zeitpunkt aufgetreten sind, im Studienverlauf nicht aufrechterhalten werden konnte. Aus diesen Gründen können für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Angaben zu Charakteristika der Patientinnen und Angaben zum Studienverlauf

Für die Dossierbewertung lagen für die relevanten Teilpopulationen der Fragestellungen A1 und B1 keine Angaben zu Charakteristika der Patientinnen vor. Auch Angaben zur Behandlungsdauer oder zur Beobachtungszeit für die einzelnen Endpunkte fehlten. Die vom

pU nachgereichten Angaben zu den Charakteristika und zum Studienverlauf sind je Fragestellung zu Beginn der Abschnitte 2.2.1 und 2.3.1 dargestellt.

2.2 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

2.2.1 Ergebnisse

Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die Charakteristika der Patientinnen und Angaben zur Behandlungsdauer und Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 3 und Tabelle 4 fassen die Ergebnisse zu den vom pU nachgereichten Auswertungen zum Vergleich von Alpelisib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche in einer (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte, zusammen. In Anhang B.1 finden sich die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen und in Anhang C.1 die Tabellen zu den häufigen Nebenwirkungen.

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

Studie	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Dauer Studienphase	N = 88	N = 89
Endpunktkategorie		
SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	34,4 [0,5; 51,1]	30,5 [0,5; 53,4]
Mittelwert (SD)	29,5 (14,8)	27,6 (15,6)
Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	7,9 [-0,5; 47,0]	5,5 [-0,3; 52,5]
Mittelwert (SD)	13,9 (13,5)	10,8 (12,1)
Schmerz (BPI-SF)		
Median [Min; Max]	7,8 [-0,5; 47,0]	5,5 [-0,4; 52,5]
Mittelwert (SD)	13,4 (13,3)	10,5 (12,2)
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)		
Median [Min; Max]	6,4 [-0,5; 44,2]	3,7 [-0,9; 52,5]
Mittelwert (SD)	11,5 (13,5)	9,4 (12,2)
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	8,9 [0,6; 47,5]	6,6 [1,0; 52,5]
Mittelwert (SD)	15,6 (14,3)	12,4 (12,6)
BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Alpelisib + Fulvestrant N ^a = 88	Placebo + Fulvestrant N ^a = 89
SOLAR-1		
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (10)	65 (9)
Geschlecht [w / m], n (%)	87 (99) / 1 (1)	89 (100) / 0 (0)
Abstammung, n (%)		
weiß	59 (67)	57 (64)
asiatisch	20 (23)	20 (23)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	1 (1)
amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (1)	2 (2)
andere	3 (3)	5 (6)
unbekannt	5 (6)	4 (5)
ECOG-PS, n (%)		
0	59 (67 ^b)	63 (71 ^b)
1	28 (32 ^b)	26 (29 ^b)
fehlt	1 (1) ^b	0 (0) ^b
Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)		
Stadium III	1 (1)	3 (3)
Stadium IV	87 (99)	86 (97)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	68,1 [13,7; 200,9]	57,0 [7,8; 235,1]
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Knochen	65 (74)	57 (64)
nur Knochen	21 (24)	22 (25)
viszeral	49 (56)	53 (60)
Lunge	28 (32)	34 (38)
Leber	26 (30)	32 (36)
andere viszeral	3 (3)	1 (1)
Lymphknoten	30 (34)	30 (34)
Haut	2 (2)	0 (0)
Brust	0 (0)	1 (1)
ZNS	0 (0)	1 (1)
andere	14 (16)	7 (8)
nein	0 (0)	0 (0)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Alpelisib + Fulvestrant N ^a = 88	Placebo + Fulvestrant N ^a = 89
Art der letzten Therapie, n (%)		
Chemotherapie	0 (0)	1 (1)
endokrine Therapie	55 (63)	57 (64)
Strahlentherapie	30 (34)	28 (32)
Operation	5 (6)	6 (7)
andere	1 (1)	0 (0)
vorherige endokrine Therapien, n (%)		
Aromatasehemmer	88 (100)	88 (99)
Letrozol	41 (47)	42 (47)
Anastrozol	40 (46)	43 (48)
Exemestan	14 (16)	11 (12)
Antiöstrogene	20 (23)	23 (26)
Tamoxifen	20 (23)	23 (26)
Sensitivität gegenüber endokriner Therapie, n (%)		
primär resistent ^c	11 (13)	14 (16)
sekundär resistent ^d	57 (65)	56 (63)
Sensitiv ^e	20 (23)	19 (21)
Therapieabbruch ^f , n (%)	74 (84)	83 (93)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnungen</p> <p>c. Rezidiv < 24 Monate im adjuvanten Setting oder Krankheitsprogression < 6 Monate im fortgeschrittenen Stadium, jeweils während einer endokrinen Therapie</p> <p>d. Rezidiv ≥ 24 Monate im adjuvanten Setting oder Krankheitsprogression ≥ 6 Monate im fortgeschrittenen Stadium, jeweils während einer endokrinen Therapie oder Rezidiv < 12 Monate nach Beendigung einer endokrinen Therapie im adjuvanten Setting</p> <p>e. Rezidiv ≥ 12 Monate im adjuvanten Setting oder Krankheitsprogression ≥ 12 Monate im fortgeschrittenen Stadium, jeweils nach Beendigung der endokrinen Therapie</p> <p>f. Abbruch der Kombinationstherapie, Alpelisib bzw. Placebo und Fulvestrant</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020)					
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^b					
Fatigue	88	15,4 [3,9; 33,1] 41 (46,6)	89	16,6 [11,0; n. e.] 29 (32,6)	1,33 [0,82; 2,15]; 0,264
Übelkeit und Erbrechen	88	9,2 [4,2; n. e.] 38 (43,2)	89	n. e. [19,6; n. e.] 17 (19,1)	2,44 [1,37; 4,35]; 0,002
Schmerzen	88	14,7 [7,5; 27,6] 37 (42,0)	89	7,5 [3,7; 14,7] 38 (42,7)	0,80 [0,50; 1,26]; 0,332
Dyspnoe	88	16,6 [7,4; n. e.] 35 (39,8)	89	19,4 [5,7; n. e.] 29 (32,6)	1,04 [0,63; 1,70]; 0,879
Schlaflosigkeit	88	22,1 [11,0; 34,4] 36 (40,9)	89	22,1 [7,5; n. e.] 29 (32,6)	0,96 [0,58; 1,58]; 0,883
Appetitverlust	88	4,2 [3,7; 9,3] 48 (54,5)	89	22,1 [9,2; n. e.] 28 (31,5)	2,01 [1,25; 3,22]; 0,003
Obstipation	88	n. e. [22,1; n. e.] 21 (23,9)	89	n. e. [5,6; n. e.] 26 (29,2)	0,62 [0,35; 1,11]; 0,102
Diarrhö	88	7,4 [3,7; 11,1] 43 (48,9)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (15,7)	3,96 [2,13; 7,35]; < 0,001
Stärkster Schmerz (BPI-SF) ^c	88	13,1 [7,4; 30,4] 39 (44,3)	89	11,2 [5,6; 25,3] 35 (39,3)	0,91 [0,57; 1,45]; 0,700
Schmerzintensität (BPI-SF)			keine verwertbaren Daten		
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF)			keine verwertbaren Daten		
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) ^b	88	22,1 [5,6; n. e.] 36 (40,9)	89	22,3 [9,2; n. e.] 28 (31,5)	1,24 [0,75; 2,04]; 0,418

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen ^b					
globaler Gesundheitsstatus	88	9,2 [3,9; 22,2] 44 (50,0)	89	7,5 [5,6; 24,9] 34 (38,2)	1,07 [0,68; 1,68]; 0,786
körperliche Funktion	88	n. e. [33,1; n. e.] 19 (21,6)	89	n. e. [19,3; n. e.] 21 (23,6)	0,78 [0,42; 1,45]; 0,434
Rollenfunktion	88	11,0 [5,6; 20,4] 40 (45,5)	89	13,1 [5,6; 24,8] 38 (42,7)	1,00 [0,63; 1,56]; 0,972
emotionale Funktion	88	11,1 [5,6; 33,1] 36 (40,9)	89	26,9 [9,3; n. e.] 26 (29,2)	1,30 [0,78; 2,18]; 0,315
kognitive Funktion	88	5,6 [3,8; 27,6] 45 (51,1)	89	12,9 [3,7; 19,6] 36 (40,4)	1,10 [0,70; 1,71]; 0,672
soziale Funktion	88	5,6 [3,7; 19,3] 47 (53,4)	89	16,5 [7,4; n. e.] 27 (30,3)	1,89 [1,17; 3,05]; 0,009
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 Punkte (EORTC QLQ-C30) bzw. 15 mm (EQ-5D-5L VAS)</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 2 Punkte</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 4: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020)					
Nebenwirkungen					
Hyperglykämie (SMQ, schwere UEs ^b)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 36 (40,9)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	45,00 [6,17; 328,46]; < 0,001
Hautausschlag (CMQ, schwere UEs ^b)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (23,9)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; < 0,001
Geschmacksstörung (PT, UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (17,0)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (3,4)	5,14 [1,49; 17,78]; 0,004
Alopezie (PT, UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 20 (22,7)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (4,6)	4,65 [1,58; 13,63]; 0,002
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	88	0,4 [0,3; 0,7] 76 (86,4)	89	13,2 [5,7; 32,2] 40 (44,9)	3,17 [2,14; 4,71]; < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (15,9)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,2)	7,61 [1,73; 33,53]; 0,002
Ödem peripher (PT, UEs)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (13,6)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	10,96 [1,42; 84,80]; 0,004
Diarrhö (PT, schwere UEs ^b)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (9,1)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,007
Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, schwere UEs ^b)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (6,7)	0,16 [0,02; 1,30]; 0,048
Hypertonie (PT, schwere UEs ^b)	88	n. e. [0,9; n. e.] 7 (8,0)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	7,14 [0,88; 58,22]; 0,032
Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs ^b)	88	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (5,7)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,032
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^b)	88	22,3 [4,2; n. e.] 42 (47,7)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (7,9)	7,61 [3,41; 16,98]; < 0,001
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).					
b. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4					

Tabelle 4: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CMQ: Customized MedDRA Query; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Morbidität

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Bei den mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptomen zeigt sich für Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Fatigue liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor, allerdings besteht eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 2.2.1.1). Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Fatigue für Patientinnen < 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Schmerz (BPI-SF)

Für den stärksten Schmerz, erhoben mittels des BPI-SF (Item 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen

Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die ebenfalls mit dem BPI-SF erhobenen Skalen Schmerzintensität und Beeinträchtigung durch Schmerz liegen keine verwertbaren Daten vor. Für diese Skalen ergibt sich somit ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Für den Gesundheitszustand, erhoben mittels der EQ-5D-5L VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen erhoben über den EORTC QLQ-C30

Für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für die soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Nebenwirkungen

Schwere Hyperglykämien (Standardized MedDRA Query [SMQ], CTCAE-Grad 3 / 4)

Für den Endpunkt schwere Hyperglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt (siehe hierzu die Kaplan-Meier-Kurven im Anhang B.1.2) liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Schwerer Hautausschlag (Customized MedDRA Query [CMQ], CTCAE-Grad 3 / 4)

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

Weitere spezifische UEs zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant*Geschmacksstörung (PT, UEs)*

Für den Endpunkt Geschmacksstörung (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Alopezie (PT, UEs)

Für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) und Diarrhö (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Schleimhautentzündung (PT, UEs), Ödem peripher (PT, UEs)

Für die Endpunkte Schleimhautentzündung (PT, UEs) und peripheres Ödem (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Hypertonie (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)

Für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt (siehe hierzu die Kaplan-Meier-Kurven im Anhang B.1.2) liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich

für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Weitere spezifische UEs zum Vorteil von Alpelisib + Fulvestrant

Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alpelisib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

2.2.1.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Dossierbewertung lagen keine Subgruppenanalysen der in den Fragestellungen A1 und B1 betrachteten Teilpopulationen der Studie SOLAR-1 vor. Mit seiner Stellungnahme hat der pU entsprechende Subgruppenanalysen nachgeliefert.

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Lungen- und / oder Lebermetastasen (ja / nein)
- viszerale Metastasen (ja / nein)

Der G-BA hat das IQWiG darüber hinaus mit der Bewertung des Effektmodifikators ECOG-PS (0 / 1) beauftragt. Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, wird ein Vergleich zwischen den Stufen ECOG-PS 0 und ECOG-PS 1 als nicht geeignet angesehen, um verschiedene Schweregrade der Erkrankung voneinander abzugrenzen. Die Ergebnisse zu den relevanten Effektmodifikationen zum ECOG-PS sind in Anhang A dargestellt.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 5: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Patientinnen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020)						
Gesamtüberleben						
Lungen- und / oder Lebermetastasen						
ja	44	40,6 [30,23; n. e.] 21 (47,7)	47	22,2 [17,68; 29,27] 35 (74,5)	0,52 [0,30; 0,91]	0,020
nein	44	41,9 [31,87; n. e.] 20 (45,5)	42	n. e. [41,30; n. e.] 14 (33,3)	1,49 [0,74; 3,01]	0,256
Gesamt					Interaktion ^b :	0,025
viszerale Metastasen						
ja	49	40,6 [30,23; n. e.] 24 (49,0)	53	23,4 [18,60; 30,82] 36 (67,9)	0,60 [0,36; 1,02]	0,06
nein	39	48,6 [31,87; n. e.] 17 (43,6)	36	46,7 [41,30; n. e.] 13 (36,1)	1,30 [0,62; 2,73]	0,48
Gesamt					Interaktion ^b :	0,123
Morbidität						
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^c						
Fatigue						
Alter						
< 65 Jahre	47	22,1 [4,2; n. e.] 19 (40,4)	46	11,0 [5,5; n. e.] 18 (39,1)	0,76 [0,39; 1,47]	0,409
≥ 65 Jahre	41	5,6 [2,8; 19,4] 22 (53,7)	43	24,8 [14,8; n. e.] 11 (25,6)	2,56 [1,20; 5,43]	0,013
Gesamt					Interaktion ^b :	0,011

Tabelle 5: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Patientinnen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Nebenwirkungen						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)						
Lungen- und / oder Lebermetastasen						
ja	44	0,3 [0,2; 0,6] 41 (93,2)	47	20,2 [8,0; n. e.] 17 (36,2)	4,96 [2,77; 8,89]	< 0,001
nein	44	0,5 [0,3; 1,6] 35 (79,5)	42	6,0 [1,0; 32,2] 23 (54,8)	2,08 [1,22; 3,54]	0,006
Gesamt					Interaktion ^b :	0,036
viszerale Metastasen						
ja	49	0,3 [0,2; 0,5] 45 (91,8)	53	n. e. [8,0; n. e.] 19 (35,8)	4,81 [2,77; 8,35]	< 0,001
nein	39	0,5 [0,3; 1,6] 31 (79,5)	36	6,0 [1,0; 21,2] 21 (58,3)	1,87 [1,07; 3,27]	0,024
Gesamt					Interaktion ^b	0,015
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).						
b. p-Wert zum Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal in einem Cox-Proportional-Hazards- Modell						
c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 Punkte						
CDK: Cyclin-abhängige Kinase; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Lungen- und / oder Lebermetastasen (ja / nein) vor. Für das 2. untersuchte, etwas breitere, Merkmal zum Schweregrad (viszerale Metastasen [ja/nein]) zeigt sich ein ähnliches Ergebnis, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

In der vorliegenden Situation ist unklar, ob Lungen- und / oder Lebermetastasen oder viszerale Metastasen das zu bevorzugende Merkmal sind. Beide Effektmodifikatoren waren prädefiniert und sind grundsätzlich geeignet, den Schweregrad der Erkrankung abzubilden. Die beiden Merkmale führen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Effektmodifikation. Darüber hinaus liegen unerklärte Diskrepanzen hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen in den Subgruppen vor. Laut den vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Angaben zu den Patientencharakteristika haben maximal 4 Patientinnen andere viszerale Metastasen als Lungen- und / oder Lebermetastasen (siehe auch Tabelle 2) entsprechend der Unterschiede in den Subgruppen-Größen zwischen den beiden Merkmalen müsste dies jedoch auf 11 Patientinnen zutreffen. Aus diesen Gründen wird die für das Merkmal Lungen und / oder Lebermetastasen beobachtete Effektmodifikation nicht weiter betrachtet und das Ergebnis der gesamten Teilpopulation A1 für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Dossierbewertung A20-81 [1]).

Morbidität

Fatigue (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Fatigue liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre / \geq 65 Jahre) vor. Bei Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt. Für Patientinnen \geq 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Gastrointestinale Erkrankungen liegen Effektmodifikationen durch das Merkmal Lungen- und / oder Lebermetastasen (ja / nein) und viszerale Metastasen (ja / nein) vor. Die Ergebnisse unterscheiden sich allerdings zwischen den beiden Effektmodifikatoren: Für die Subgruppe Lungen- und / oder Lebermetastasen (nein) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für die Subgruppe viszerale Metastasen (nein) liegt zwar ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant vor. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Analog zum Vorgehen beim Endpunkt Gesamtüberleben werden aufgrund dieser Unterschiede ebenso wie den Unklarheiten hinsichtlich der Anzahl an Patientinnen in den Subgruppen die Subgruppenergebnisse nicht weiter betrachtet und das Ergebnis der gesamten Teilpopulation A1 für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

2.2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den spezifischen UE hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [4]. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß der weiteren Endpunkte der Studie SOLAR-1 liegen in der Dossierbewertung vor [1].

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

Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.1 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 6).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen

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

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Im Modul 4 des Dossiers liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen		
Fatigue		
Alter		
< 65 Jahre	22,1 vs. 11,0 Monate HR: 0,76 [0,39; 1,47]; p = 0,409	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	5,6 vs. 24,8 Monate HR: 2,56 [1,20; 5,43] HR: 0,39 [0,18; 0,83] ^c ; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Übelkeit und Erbrechen	9,2 Monate vs. n. e. HR: 2,44 [1,37; 4,35] HR: 0,41 [0,23; 0,73] ^c ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen	14,7 vs. 7,5 Monate HR: 0,80 [0,50; 1,26]; p = 0,332	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	16,6 vs. 19,4 Monate HR: 1,04 [0,63; 1,70]; p = 0,879	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	22,1 vs. 22,1 Monate HR: 0,96 [0,58; 1,58]; p = 0,883	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	4,2 vs. 22,1 Monate HR: 2,01 [1,25; 3,22] HR: 0,50 [0,31; 0,80] ^c ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Obstipation	n. e. vs. n. e. HR: 0,62 [0,35; 1,11]; p = 0,102	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Diarrhö	7,4 vs. n. e. HR: 3,96 [2,13; 7,35] HR: 0,25 [0,14; 0,47] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	13,1 vs. 11,2 Monate HR: 0,91 [0,57; 1,45]; p = 0,700	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzintensität (BPI-SF)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	22,1 vs. 22,3 Monate HR: 1,24 [0,75; 2,04]; p = 0,418	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen		
globaler Gesundheitsstatus	9,2 vs. 7,5 Monate HR: 1,07 [0,68; 1,68]; p = 0,786	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 0,78 [0,42; 1,45] p = 0,434	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	11,0 vs. 13,1 Monate HR: 1,00 [0,63; 1,56]; p = 0,972	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	11,1 vs. 26,9 Monate HR: 1,30 [0,78; 2,18]; p = 0,315	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	5,6 vs. 12,9 Monate HR: 1,10 [0,70; 1,71]; p = 0,672	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	5,6 vs. 16,5 Monate HR: 1,89 [1,17; 3,05] HR: 0,53 [0,33; 0,85] ^c ; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
Hyperglykämie (SMQ, schwere UEs ^d)	n. e. vs. n. e. HR: 45,00 [6,17; 328,46] HR: 0,02 [0,003; 0,16] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^e	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hautausschlag (CMQ, schwere UEs ^d)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Geschmacksstörung (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 5,14 [1,49; 17,78] HR: 0,19 [0,06; 0,67] ^c ; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Alopezie (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,65 [1,58; 13,63] HR: 0,22 [0,07; 0,63] ^c ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	0,4 vs. 13,2 Monate HR: 3,17 [2,14; 4,71] HR: 0,32 [0,2; 0,47] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 7,61 [1,73; 33,53] HR: 0,13 [0,03; 0,58] ^c ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Oedem peripher (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 10,96 [1,42; 84,80] HR: 0,09 [0,01; 0,70] ^c ; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Diarrhö (PT, schwere UEs ^d)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, schwere UEs ^d)	n. e. vs. n. e. HR: 0,16 [0,02; 1,30]; p = 0,048 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^f
Hypertonie (PT, schwere UEs ^d)	n. e. vs. n. e. HR: 7,14 [0,88; 58,22] HR: 0,14 [0,02; 1,14] ^c ; p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^f
Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs ^d)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^d)	22,3 vs. n. e. HR: 7,61 [3,41; 16,98] HR: 0,13 [0,06; 0,29] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^e	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀). c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4 e. Die Ergebnissicherheit wird als hoch angesehen, da die Beobachtung eines derart großen Effekts nicht allein aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten und unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen erklärbar ist. f. Diskrepanz zwischen p-Wert (Log-Rank-Test) und KI (Cox-Proportional-Hazards-Modell) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; Ableitung erfolgt über p-Wert</p>		

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CMQ: Customized MedDRA Query; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA Abfrage; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 7 fasst die Resultate der Dossierbewertung [1] und des Addendums zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung A1 einfließen.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

Positive Effekte	Negative Effekte ^a
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß gering ▪ Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß beträchtlich ▪ Appetitverlust: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß gering
–	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß beträchtlich
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gammaglutamyltransferase erhöht: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich darunter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hyperglykämie, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: jeweils Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß erheblich ▫ Hautausschlag, Diarrhö, Hypertonie, Gewicht erniedrigt: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß nicht quantifizierbar
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Geschmacksstörung, Alopezie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Schleimhautentzündung, Ödem peripher: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich
a. Fett dargestellte Ergebnisse sind bereits in der Dossierbewertung in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen eingeflossen SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Mit den mit der Stellungnahme nachgereichten Daten ergeben sich für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich negative Effekte für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant. Auch für die mit den Stellungnahmen nachgereichten Daten zu spezifischen UE ergeben sich, bis auf einen positiven Effekt, ausschließlich negative Effekte für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant, teilweise mit der Wahrscheinlichkeit Hinweis.

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 Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

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

2.3.1 Ergebnisse

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Charakteristika der Patientinnen und Angaben zur Behandlungsdauer und Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10 und Tabelle 11 fassen die Ergebnisse zu den vom pU nachgereichten Auswertungen zum Vergleich von Alpelisib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. In Anhang B.2 finden sich die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereignis-Zeit-Analysen und in Anhang C.2 die Tabellen zu den häufigen Nebenwirkungen.

Tabelle 8: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

Studie	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Dauer Studienphase	N = 79	N = 82
Endpunktkategorie		
SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	31,6 [0,4; 52,3]	26,6 [0,9; 53,3]
Mittelwert (SD)	27,6 (14,6)	25,5 (14,2)
Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	7,3 [-0,5; 47,0]	3,7 [-0,7; 35,9]
Mittelwert (SD)	12,0 (12,0)	8,1 (8,9)
Schmerz (BPI-SF)		
Median [Min; Max]	6,2 [-0,6; 47,0]	3,7 [-0,7; 35,9]
Mittelwert (SD)	11,4 (12,0)	7,3 (8,9)
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)		
Median [Min; Max]	5,6 [-0,6; 47,0]	3,6 [-0,8; 33,4]
Mittelwert (SD)	10,5 (12,2)	6,3 (7,8)
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	8,8 [0,4; 51,4]	5,6 [1,7; 37,7]
Mittelwert (SD)	13,2 (12,4)	9,6 (8,8)
BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Charakteristikum	N^a = 79	N^a = 82
Kategorie		
SOLAR-1		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (11)	63 (11)
Geschlecht [w / m], n (%)	79 (100) / 0 (0)	82 (100) / 0 (0)
Abstammung, n (%)		
weiß	57 (72)	52 (63)
asiatisch	14 (18)	20 (24)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	1 (1)
amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0)	0 (0)
andere	5 (6)	5 (6)
unbekannt	3 (4)	4 (5)
ECOG-PS, n (%)		
0	51 (65 ^b)	49 (60 ^b)
1	28 (35 ^b)	32 (39 ^b)
fehlt	0 (0) ^b	1 (1) ^b
Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)		
Stadium III	0 (0)	4 (5)
Stadium IV	79 (100)	78 (95)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	62,8 [5,3; 336,5]	67,1 [7,5; 399,8]
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Knochen	65 (82)	63 (77)
nur Knochen	20 (25)	12 (15)
viszeral	43 (54)	47 (57)
Lunge	28 (35)	34 (42)
Leber	23 (29)	22 (27)
andere viszeral	0 (0)	0 (0)
Lymphknoten	25 (32)	35 (43)
Haut	2 (3)	6 (7)
Brust	1 (1)	2 (2)
ZNS	0 (0)	1 (1)
andere	11 (14)	11 (13)
keine	0 (0)	1 (1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Alpelisib + Fulvestrant N ^a = 79	Placebo + Fulvestrant N ^a = 82
Art der letzten Therapie, n (%)		
endokrine Therapie	58 (73)	57 (70)
zielgerichtete Therapie	5 (6)	4 (5)
Strahlentherapie	15 (19)	15 (18)
Operation	4 (5)	8 (10)
andere	1 (1)	1 (1)
vorherige endokrine Therapien, n (%)		
Aromatasehemmer	74 (94)	79 (96)
Letrozol	55 (70)	52 (63)
Anastrozol	14 (18)	21 (26)
Exemestan	6 (8)	8 (10)
Antiöstrogene	6 (8)	6 (7)
Tamoxifen	4 (5)	6 (7)
Fulvestrant	1 (1)	0 (0)
andere	1 (1)	0 (0)
Sensitivität gegenüber endokriner Therapie, n (%)		
primär resistent ^c	11 (14)	8 (10)
sekundär resistent ^d	61 (77)	70 (85)
Sensitiv ^e	k. A.	k. A.
Therapieabbruch ^f , n (%)	72 (91)	80 (98)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnungen</p> <p>c. Rezidiv < 24 Monate im adjuvanten Setting oder Krankheitsprogression < 6 Monate im fortgeschrittenen Stadium, jeweils während einer endokrinen Therapie</p> <p>d. Rezidiv ≥ 24 Monate im adjuvanten Setting oder Krankheitsprogression ≥ 6 Monate im fortgeschrittenen Stadium, jeweils während einer endokrinen Therapie oder Rezidiv < 12 Monate nach Beendigung einer endokrinen Therapie im adjuvanten Setting</p> <p>e. Rezidiv ≥ 12 Monate im adjuvanten Setting oder Krankheitsprogression ≥ 12 Monate im fortgeschrittenen Stadium, jeweils nach Beendigung der endokrinen Therapie</p> <p>f. Abbruch der Kombinationstherapie, Alpelisib bzw. Placebo und Fulvestrant</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020)					
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^b					
Fatigue	79	7,4 [5,6; 16,6] 35 (44,3)	82	n. e. [11,1; n. e.] 21 (25,6)	1,71 [0,98; 2,96]; 0,054
Übelkeit und Erbrechen	79	7,4 [4,7; 11,2] 40 (50,6)	82	12,9 [9,2; n. e.] 23 (28,0)	1,89 [1,12; 3,18]; 0,016
Schmerzen	79	9,2 [5,5; 12,9] 37 (46,8)	82	6,5 [3,7; 14,7] 35 (42,7)	0,79 [0,49; 1,28]; 0,330
Dyspnoe	79	22,6 [12,9; n. e.] 19 (24,1)	82	9,2 [3,8; 13,0] 33 (40,2)	0,39 [0,22; 0,70]; 0,001
Schlaflosigkeit	79	6,5 [3,7; 11,1] 38 (48,1)	82	n. e. [5,6; n. e.] 25 (30,5)	1,39 [0,83; 2,33]; 0,203
Appetitverlust	79	4,0 [1,9; 19,4] 39 (49,4)	82	13,9 [7,4; 22,1] 28 (34,1)	1,67 [1,02; 2,73]; 0,045
Obstipation	79	28,6 [11,0; n. e.] 21 (26,6)	82	9,3 [7,4; 19,9] 29 (35,4)	0,61 [0,34; 1,08]; 0,092
Diarrhö	79	5,6 [3,7; 9,2] 40 (50,6)	82	n. e. [14,8; n. e.] 16 (19,5)	2,86 [1,59; 5,12]; < 0,001
Stärkster Schmerz (BPI-SF) ^c	79	12,9 [7,4; 28,6] 29 (36,7)	82	9,2 [3,9; 14,8] 32 (39,0)	0,63 [0,37; 1,07]; 0,089
Schmerzintensität (BPI-SF)			keine verwertbaren Daten		
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF)			keine verwertbaren Daten		
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) ^b	79	14,3 [5,7; n. e.] 28 (35,4)	82	22,1 [9,4; n. e.] 22 (26,8)	1,06 [0,60; 1,89]; 0,839

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen ^b					
globaler Gesundheitsstatus	79	5,6 [3,7; 11,1] 40 (50,6)	82	9,2 [4,2; n. e.] 27 (32,9)	1,43 [0,87; 2,34]; 0,145
körperliche Funktion	79	n. e. [28,6; n. e.] 19 (24,1)	82	n. e. [11,1; n. e.] 17 (20,7)	1,01 [0,51; 1,98]; 0,990
Rollenfunktion	79	5,6 [2,0; 9,3] 37 (46,8)	82	5,6 [3,7; 11,4] 38 (46,3)	1,07 [0,68; 1,69]; 0,827
emotionale Funktion	79	12,8 [5,5; n. e.] 29 (36,7)	82	11,1 [7,5; 17,1] 27 (32,9)	1,01 [0,60; 1,71]; 0,965
kognitive Funktion	79	7,4 [5,6; 14,8] 33 (41,8)	82	11,1 [3,7; n. e.] 30 (36,6)	1,21 [0,73; 2,00]; 0,450
soziale Funktion	79	4,7 [3,7; 12,9] 38 (48,1)	82	14,8 [7,4; 22,1] 26 (31,7)	1,77 [1,07; 2,92]; 0,027
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 Punkte</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 2 Punkte</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 11: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020)					
Nebenwirkungen					
Hyperglykämie (SMQ, schwere UEs ^b)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (35,4)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; < 0,001
Hautausschlag (CMQ, schwere UEs ^b)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 19 (24,1)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 16 (20,3)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,2)	17,39 [2,30; 131,33]; < 0,001
Pruritus (PT, UEs)	79	n. e. [18,9; n. e.] 18 (22,8)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (3,7)	6,09 [1,78; 20,85]; 0,001
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UEs)	79	0,3 [0,2; 0,4] 69 (87,3)	81	5,4 [2,3; 17,8] 44 (54,3)	3,30 [2,20; 4,97]; < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	79	n. e. [31,0; n. e.] 14 (17,7)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,5)	7,61 [1,73; 33,55]; 0,002
Gewicht erniedrigt (PT, UEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 23 (29,1)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; < 0,001
Stomatitis (PT, SUEs)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,1)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,048
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUEs)	79	n. e. [39,5; n. e.] 6 (7,6)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,033
Diarrhö (PT, schwere UEs ^b)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (6,3)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,029
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^b)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (6,3)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,014
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^b)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (32,9)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (13,6)	2,50 [1,23; 5,08]; 0,009
Hypokaliämie (PT, schwere UEs ^b)	79	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (6,3)	81	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0)	n. b.; 0,032

Tabelle 11: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4</p> <p>CMQ: Customized MedDRA Query; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Morbidität

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Bei den mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptomen zeigt sich für Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Obstipation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Beim Endpunkt Appetitverlust liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant vor. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.3.1.1). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alpelisib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Schmerz (BPI-SF)

Für den stärksten Schmerz, erhoben mittels des BPI-SF (Item 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die ebenfalls mit dem BPI-SF erhobenen Skalen Schmerzintensität und Beeinträchtigung durch Schmerz liegen keine verwertbaren Daten vor. Für diese Skalen ergibt sich somit ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, von Alpelisib + Fulvestrant ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Für den Gesundheitszustand, erhoben mittels der EQ-5D-5L VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen erhoben über den EORTC QLQ-C30

Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor, allerdings besteht eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 2.3.1.1). Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus für Patientinnen < 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Für die soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Nebenwirkungen

Schwere Hyperglykämien (SMQ, CTCAE-Grad 3 / 4)

Für den Endpunkt schwere Hyperglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Für diesen Endpunkt hat der pU das Hazard Ratio inklusive 95 %-Konfidenzintervall als nicht berechenbar angegeben, da im Vergleichsarm kein Ereignis aufgetreten ist. Somit ist die Effektgröße für diesen Endpunkt nicht direkt beurteilbar. Unter Berücksichtigung der Kaplan-Meier-Kurven und dem vergleichbaren zeitlichen Auftreten der Ereignisse bei diesem Endpunkt in Fragestellung A1 (siehe hierzu die Kaplan-Meier-Kurven im Anhang – Abbildung 17 und Abbildung 45) wird auch hier von einer ähnlichen Effektgröße ausgegangen. Aus diesem Grund liegt für diesen Endpunkt ebenso eine hohe Ergebnissicherheit trotz des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Schwerer Hautausschlag (CMQ, CTCAE-Grad 3 / 4)

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

Weitere spezifische UEs zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant

Alopezie (PT, UEs), Pruritus (PT, UEs)

Für die Endpunkte Alopezie (PT, UEs) und Pruritus (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Stomatitis (PT, SUEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) und Stomatitis (PT, SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Schleimhautentzündung (PT, UEs)

Für den Endpunkt Schleimhautentzündung (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Gewicht erniedrigt (PT, UEs)

Für den Endpunkt Gewicht erniedrigt (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUEs)

Für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)

Für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Untersuchungen (SOC, schwere UEs)

Für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Hypokaliämie (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

2.3.1.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die in der vorliegenden Bewertung betrachteten Effektmodifikatoren und Methodik sind in Abschnitt 2.2.1.1 beschrieben.

Die Ergebnisse zu den relevanten Effektmodifikationen zum ECOG-PS sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 12: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Patientinnen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020)						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen ^b						
Globaler Gesundheitsstatus						
Alter						
< 65 Jahre	47	7,5 [4,2; n. e.] 18 (38,3)	42	9,2 [3,7; n. e.] 15 (35,7)	0,80 [0,39; 1,65]	0,558
≥ 65 Jahre	32	5,6 [1,9; 5,6] 22 (68,8)	40	n. e. [3,8; n. e.] 12 (30,0)	2,30 [1,12; 4,72]	0,023
Gesamt					Interaktion ^c :	0,027
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)</p> <p>b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 Punkte</p> <p>c. p-Wert zum Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>CDK: Cyclin-abhängige Kinase; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) vor. Bei Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen nicht belegt. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alpelisib + Fulvestrant vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

2.3.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.1 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen

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

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Im Modul 4 des Dossiers liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust und Diarrhö vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinien im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen		
Fatigue	7,4 Monate vs. n. e. HR: 1,71 [0,98; 2,96]; p = 0,054	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	7,4 vs. 12,9 Monate HR: 1,89 [1,12; 3,18] HR: 0,53 [0,31; 0,89] ^c ; p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen	9,2 vs. 6,5 Monate HR: 0,79 [0,49; 1,28]; p = 0,330	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	22,6 vs. 9,2 Monate HR: 0,39 [0,22; 0,70]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schlaflosigkeit	6,5 Monate vs. n. e. HR: 1,39 [0,83; 2,33]; p = 0,203	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	4,0 vs. 13,9 Monate HR: 1,67 [1,02; 2,73] HR: 0,60 [0,37; 0,98] ^c ; p = 0,045	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Obstipation	28,6 vs. 9,3 Monate HR: 0,61 [0,34; 1,08]; p = 0,092	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	5,6 Monate vs. n. e. HR: 2,86 [1,59; 5,12] HR: 0,35 [0,20; 0,63] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinien im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	12,9 vs. 9,2 Monate HR: 0,63 [0,37; 1,07]; p = 0,089	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzintensität (BPI-SF)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	14,3 vs. 22,1 Monate HR: 1,06 [0,60; 1,89]; p = 0,839	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen		
globaler Gesundheitsstatus		
Alter		
< 65 Jahre	7,5 vs. 9,2 Monate HR: 0,80 [0,39; 1,65]; p = 0,558	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	5,6 Monate vs. n. e. HR: 2,30 [1,12; 4,72] HR: 0,43 [0,21; 0,89] ^c ; p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen , Ausmaß: beträchtlich
körperliche Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,01 [0,51; 1,98]; p = 0,990	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	5,6 vs. 5,6 Monate HR: 1,07 [0,68; 1,69]; p = 0,827	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	12,8 vs. 11,1 Monate HR: 1,01 [0,60; 1,71]; p = 0,965	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	7,4 vs. 11,1 Monate HR: 1,21 [0,73; 2,00]; p = 0,450	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinien im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
soziale Funktion	4,7 vs. 14,8 Monate HR: 1,77 [1,07; 2,92] HR: 0,56 [0,34; 0,93] ^c ; p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		
Hyperglykämie (SMQ, schwere UEs ^e)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: erheblich ^g
Hautausschlag (CMQ, schwere UEs ^e)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Alopezie (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 17,39 [2,30; 131,33] HR: 0,06 [0,01; 0,43]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pruritus (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 6,09 [1,78; 20,85] HR: 0,16 [0,05; 0,56]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UEs)	0,3 vs. 5,4 Monate HR: 3,30 [2,20; 4,97] HR: 0,3 [0,2; 0,45]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 7,61 [1,73; 33,55] HR: 0,13 [0,03; 0,58]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinien im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gewicht erniedrigt (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Stomatitis (PT, SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,048 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,033 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Diarrhö (PT, schwere UEs ^e)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^e)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^e)	n. e. vs. n. e. HR: 2,50 [1,23; 5,08] HR: 0,4 [0,20; 0,81]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypokaliämie (PT, schwere UEs ^e)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinien im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 / 4</p> <p>f. Die Ergebnissicherheit wird als hoch angesehen, da die Beobachtung eines derart großen Effekts nicht allein aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten und unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen erklärbar ist (vgl. auch Fragestellung A1).</p> <p>g. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse und der Kaplan-Meier-Kurven für Fragestellung A1 zu diesem Endpunkt wird von der gleichen Effektgröße wie in Fragestellung A1 ausgegangen.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CMQ: Customized MedDRA Query; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Systemorganklasse; SOC: standardisierte MedDRA Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate der Dossierbewertung [1] und des Addendums zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung B1 einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

Positive Effekte	Negative Effekte ^a
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dyspnoe: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß gering ▪ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß beträchtlich
–	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Globaler Gesundheitsstatus <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß beträchtlich ▪ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich darunter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Stomatitis, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß nicht quantifizierbar ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich darunter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hyperglykämie: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß erheblich ▫ Untersuchungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▫ Hautausschlag, Diarrhö, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Hypokaliämie: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß nicht quantifizierbar
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Alopezie, Pruritus, Gastrointestinale Erkrankungen, Schleimhautentzündung: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Gewicht erniedrigt: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß nicht quantifizierbar
a. Fett dargestellte Ergebnisse sind bereits in der Dossierbewertung in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen eingeflossen. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Mit den mit der Stellungnahme nachgereichten Daten ergibt sich für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein positiver Effekt, dem eine

Reihe von negativen Effekten gegenüberstehen. Für die mit den Stellungnahmen nachgereichten Daten zu spezifischen UE ergeben sich ausschließlich negative Effekte für Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant, teilweise mit der Wahrscheinlichkeit Hinweis.

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 Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant aus der Dossierbewertung A20-81 für die Fragestellungen A1 und B1: anstelle eines Anhaltspunkts für einen geringeren Nutzen wird für beide Fragestellungen aufgrund der vom pU nachgereichten Daten ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen abgeleitet.

Die nachfolgende Tabelle 15 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Alpelisib + Fulvestrant unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-81 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 15: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ^c 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 	Hinweis auf einen geringeren Nutzen ^d
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 	Hinweis auf einen geringeren Nutzen ^d
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 15: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A20-81 sind fett markiert.</p> <p>c. 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>d. 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>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alpelisib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-81_alpelisib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Novartis Pharma. Alpelisib (Piqray): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/581/#dossier>.
3. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1002: Alpelisib (Mammakarzinom); Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-81 [online]. 2020. URL: Demnächst verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/581/#beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/581/#beschluesse_im_Dokument_Zusammenfassende_Dokumentation).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

Anhang A Subgruppenergebnisse zum Merkmal ECOG-PS (0/1)**Fragestellung A1: postmenopausale Patientinnen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenem Stadium**

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020)						
Morbidity						
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^c						
Schmerzen						
ECOG-PS						
0	59	11,1 [7,4; 27,6] 29 (49,2)	63	11,0 [3,7; n. e.] 23 (36,5)]	1,06 [0,61; 1,85]	0,824
1	28	22,1 [5,6; n. e.] 7 (25,0)	26	5,6 [1,9; 11,2] 15 (57,5)	0,24 [0,08; 0,67]	0,005
Gesamt					Interaktion ^b :	0,019
Obstipation						
ECOG-PS						
0	59	30,4 [22,1; n. e.] 17 (28,8)	63	n. e. [16,6; n. e.] 14 (22,2)	0,95 [0,47; 1,93]	0,884
1	28	n. e. [15,4; n. e.] 4 (14,3)	26	5,5 [1,9; n. e.] 12 (46,2)	0,17 [0,05; 0,66]	0,005
Gesamt					Interaktion ^b :	0,020
Nebenwirkungen						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)						
ECOG-PS						
0	59	0,3 [0,2; 0,6] 52 (88,1)	63	21,2 [8,5; n. e.] 25 (39,7)	4,10 [2,51; 6,70]	< 0,001
1	28	0,5 [0,3; 1,4] 23 (82,1)	26	6,0 [0,5; 20,2] 15 (57,7)	1,86 [0,91; 3,82]	0,085
Gesamt					Interaktion ^b :	0,035

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>b. p-Wert zum Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 Punkte</p> <p>CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PS: Performance Status; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Fragestellung B1: postmenopausale Patientinnen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenem Stadium

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenem Stadium)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
SOLAR-1 (3. Datenschnitt: 23.04.2020)						
Morbidity						
Stärkster Schmerz (BPI-SF) ^b						
ECOG-PS						
0	51	9,7 [5,6; 28,6] 21 (41,2)	49	12,9 [5,6; n. e.] 16 (32,7)	1,21 [0,60; 2,43]	0,514
1	28	27,9 [9,4; n. e.] 8 (28,6)	32	3,9 [3,6; 9,2] 16 (50,0)	0,14 [0,04; 0,51]	< 0,001
Gesamt					Interaktion ^c :	0,030
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).						
b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 2 Punkte						
c. p-Wert zum Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell.						
BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PS: Performance Status; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

B.1 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

B.1.1 Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

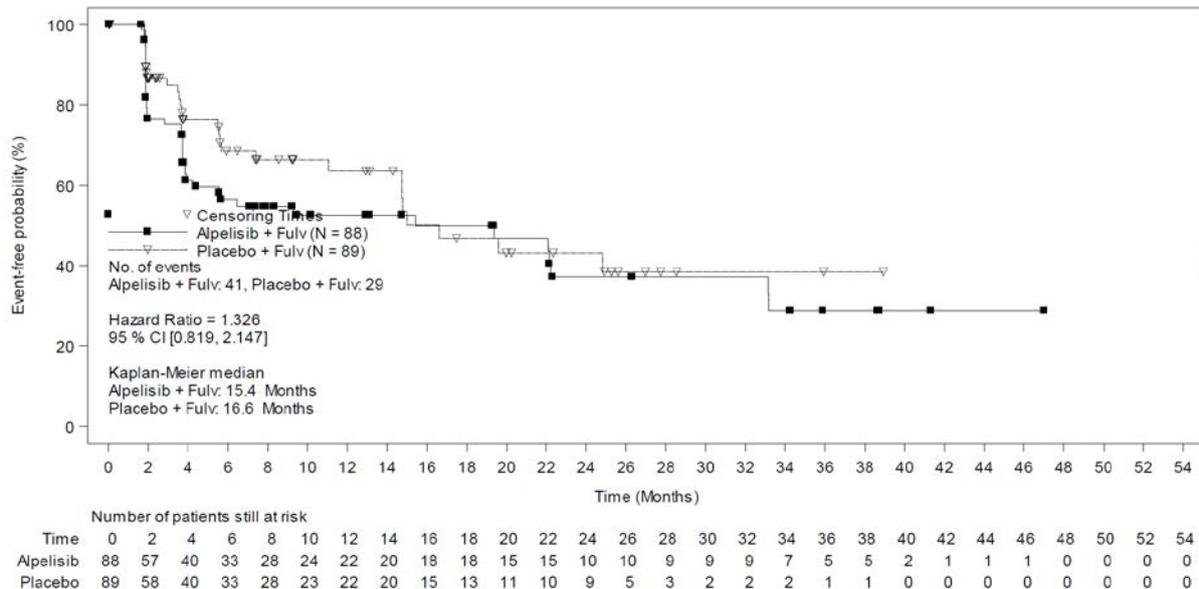


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Fatigue, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Für das Subgruppenmerkmal Alter liegen für den Endpunkt Fatigue, Zeit bis zur ersten Verschlechterung, keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

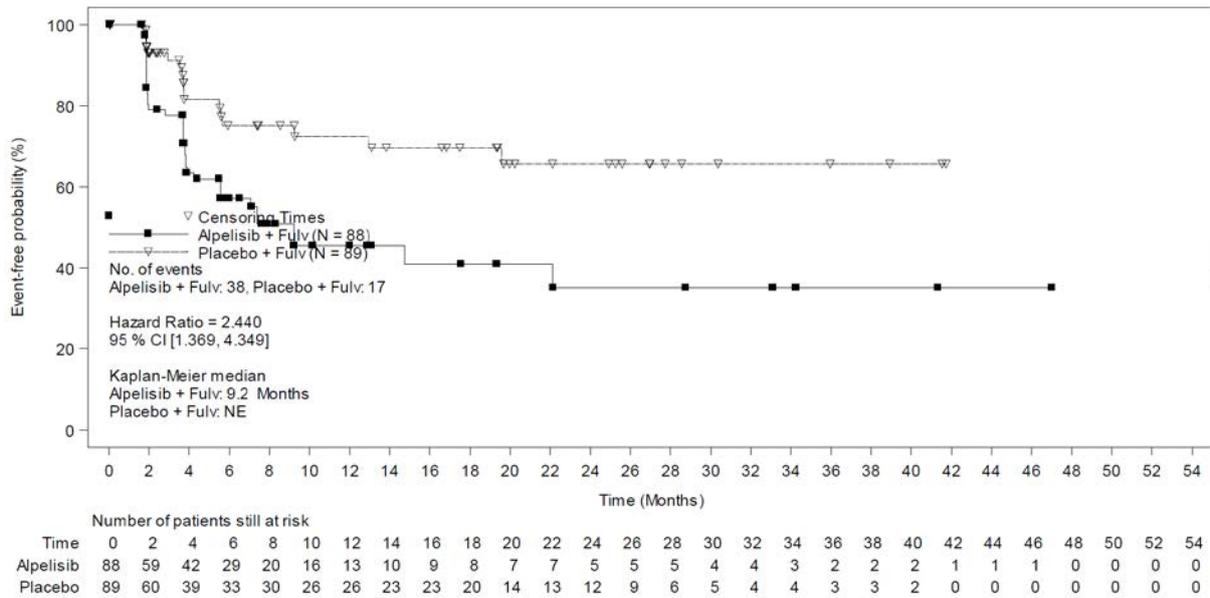


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

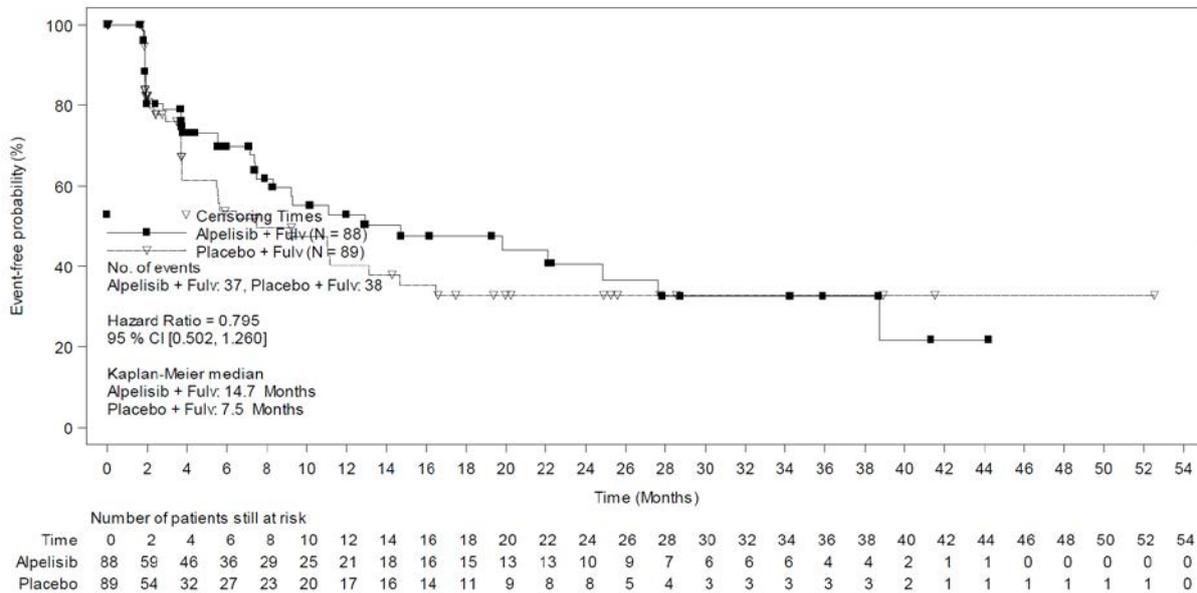


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerzen, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

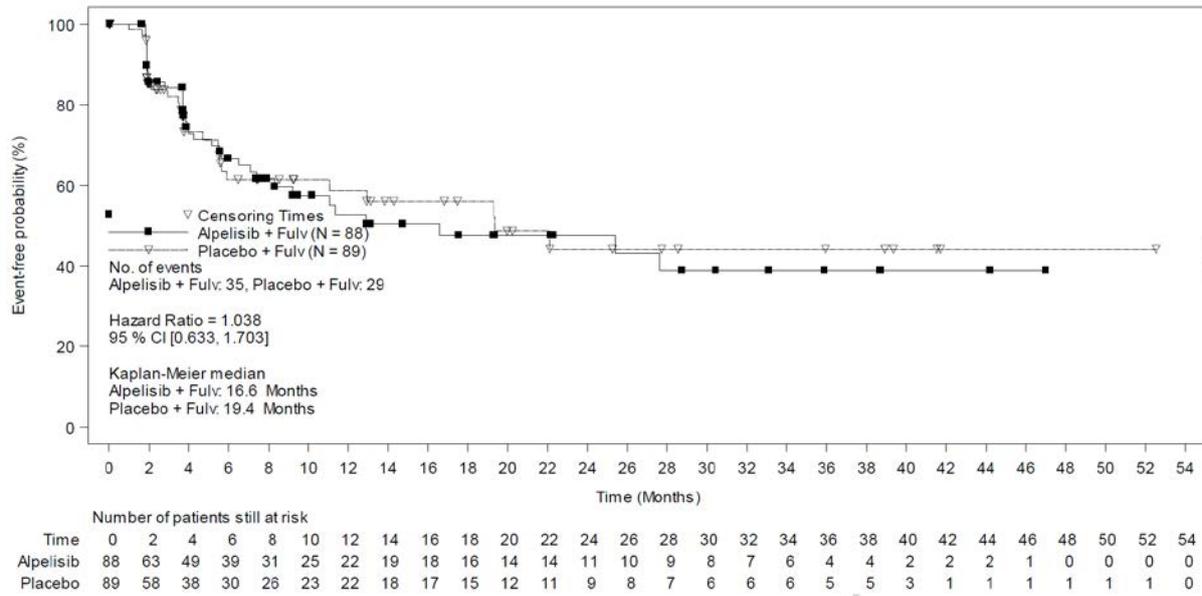


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Dyspnoe, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

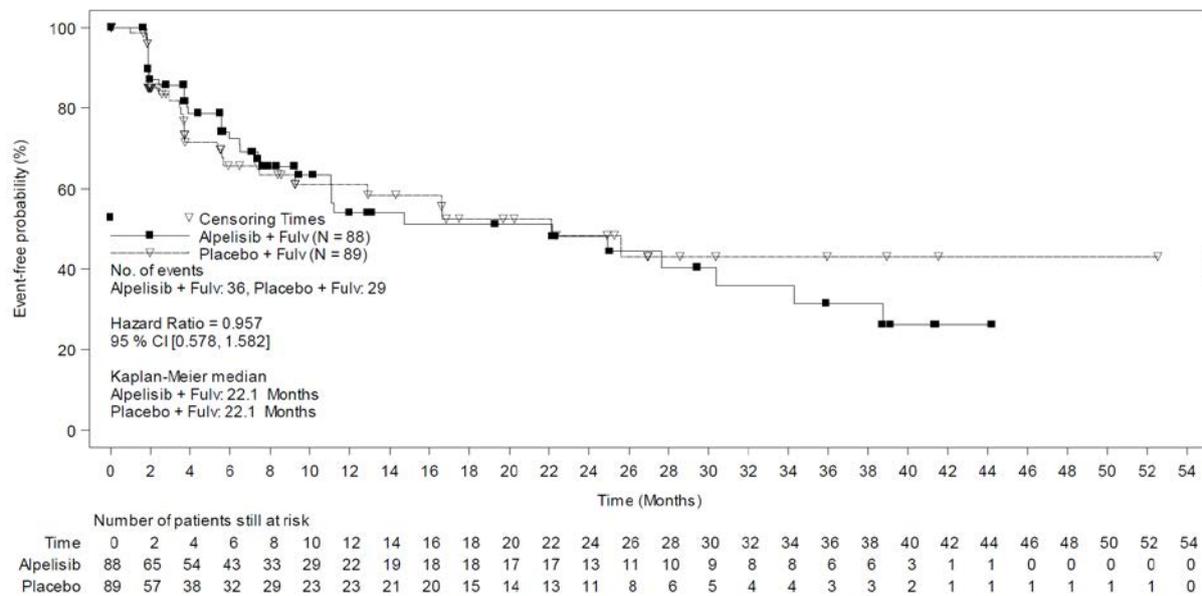


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaflosigkeit, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

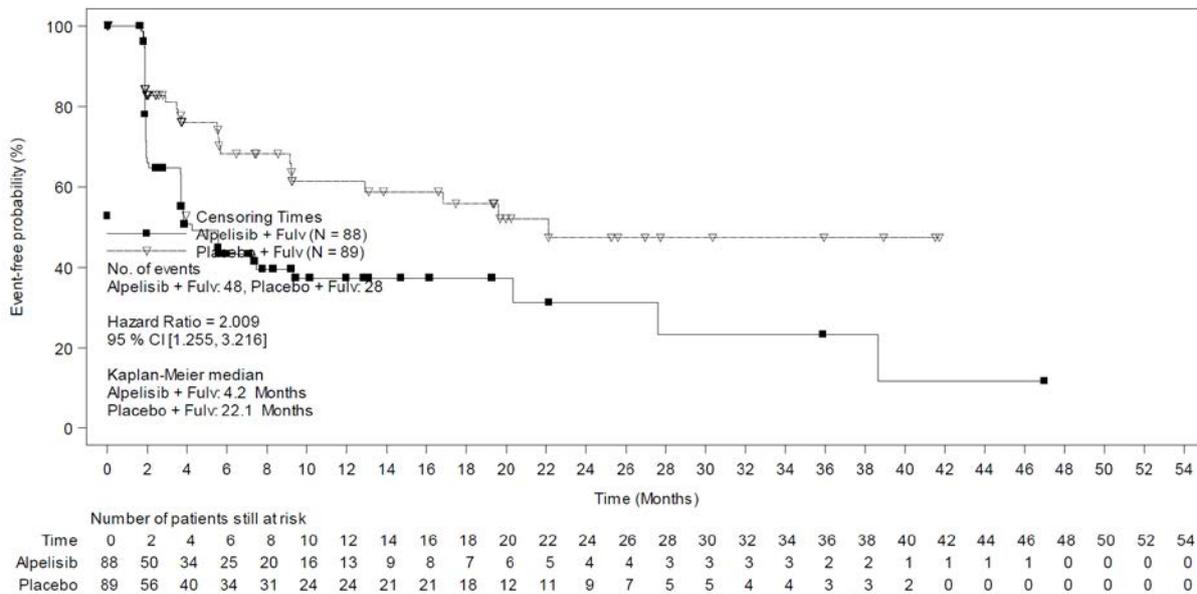


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Appetitverlust, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

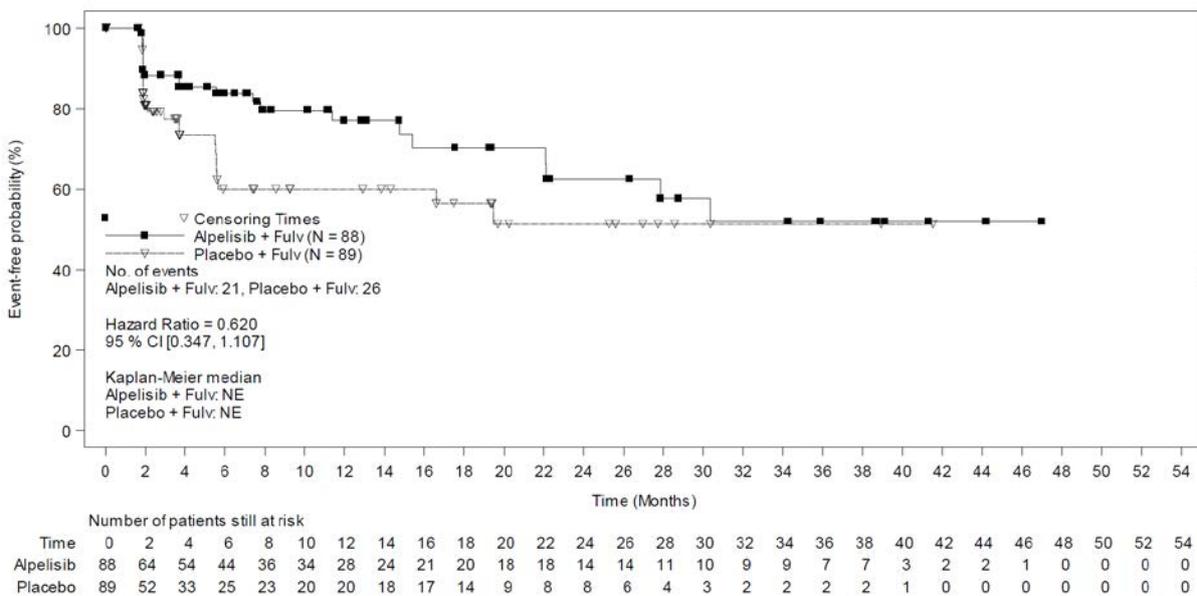


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Obstipation, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

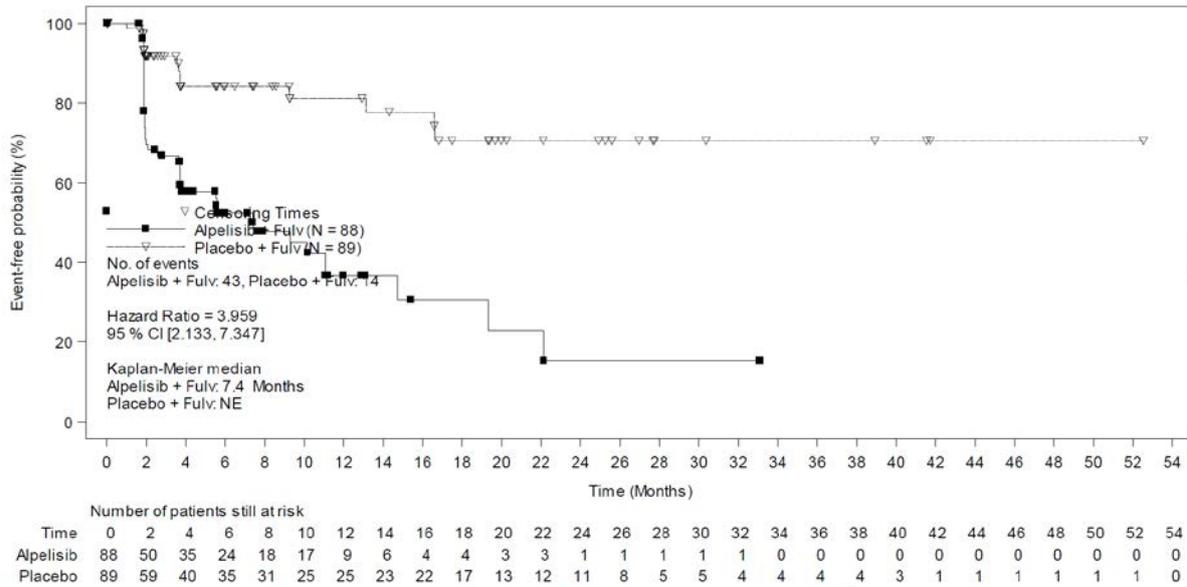


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

BPI-SF

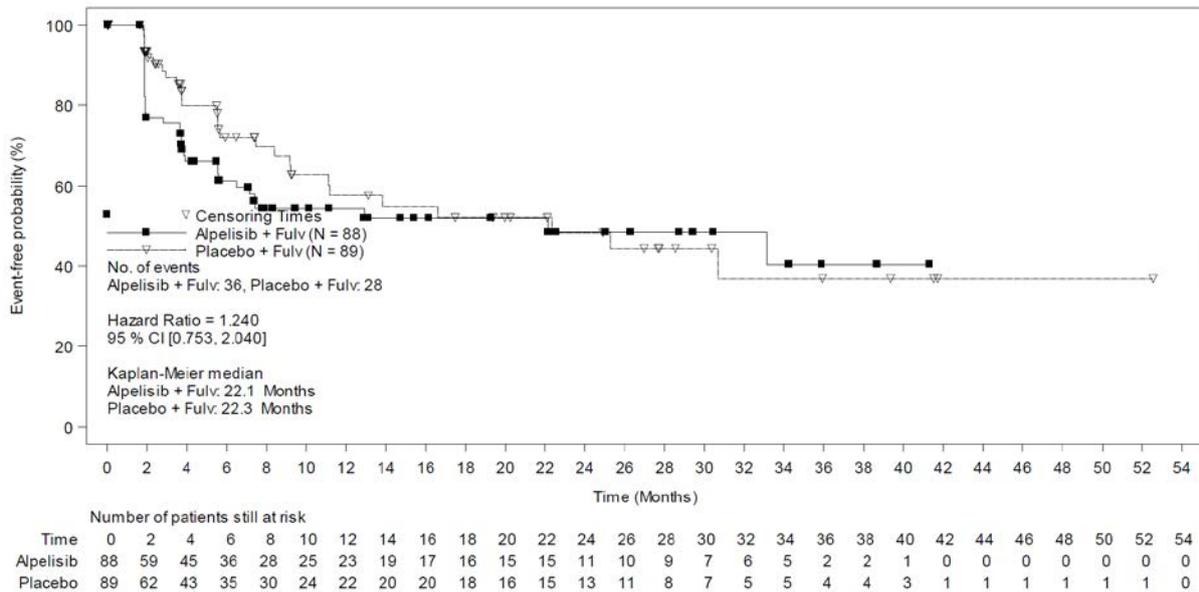


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Stärkster Schmerz (BPI-SF), Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

EQ-5D-5L VAS

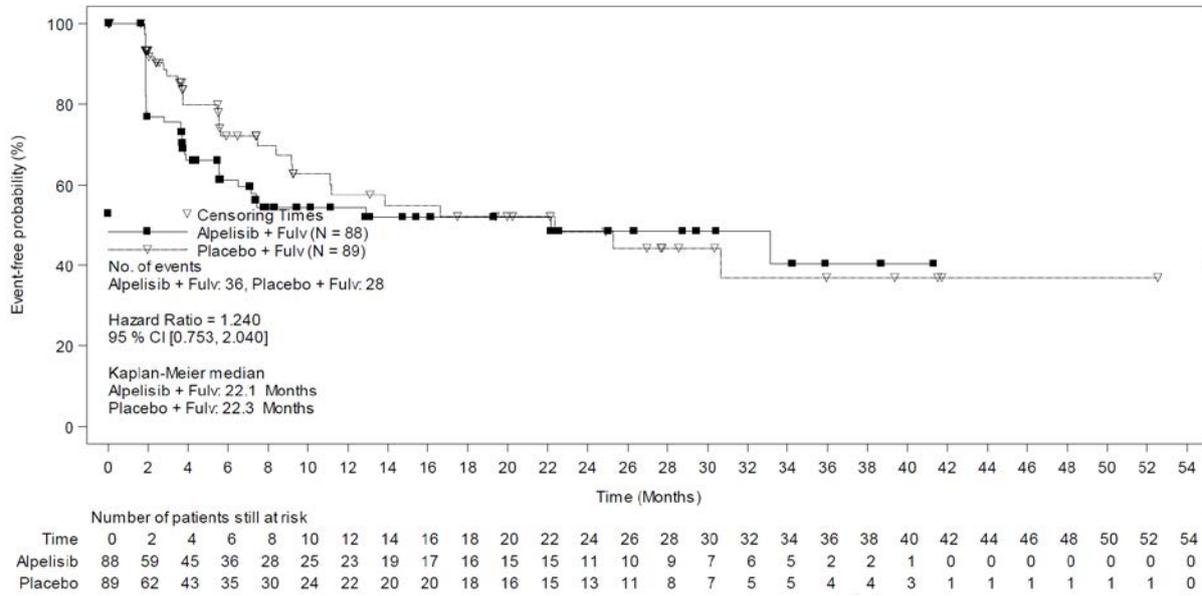


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS), Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

EORTC QLQ-C30 – Gesundheitsstatus und Funktionsskalen

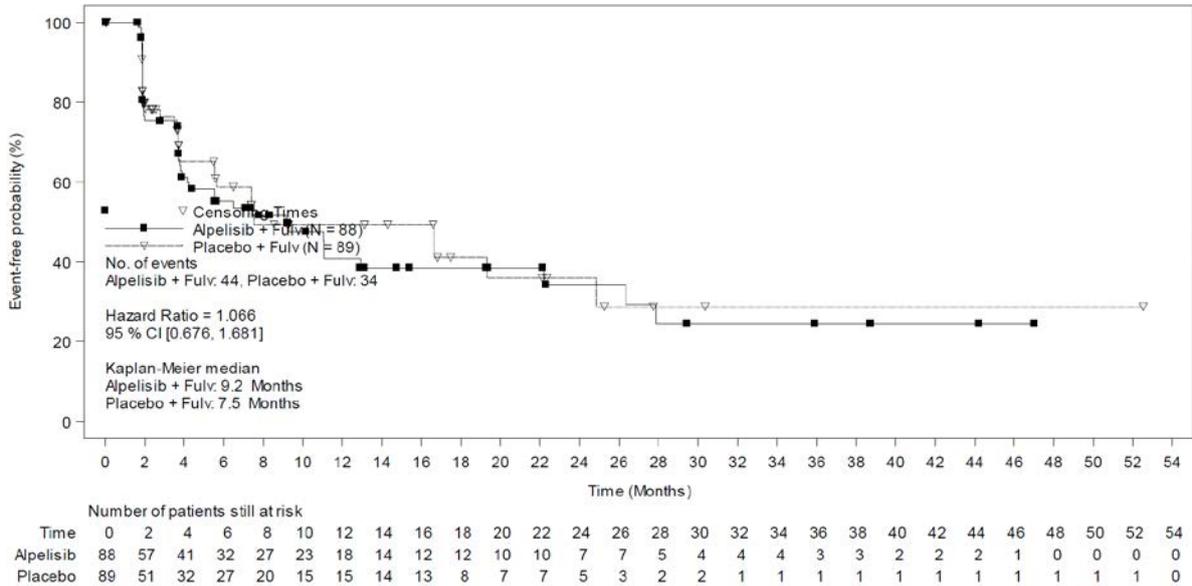


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

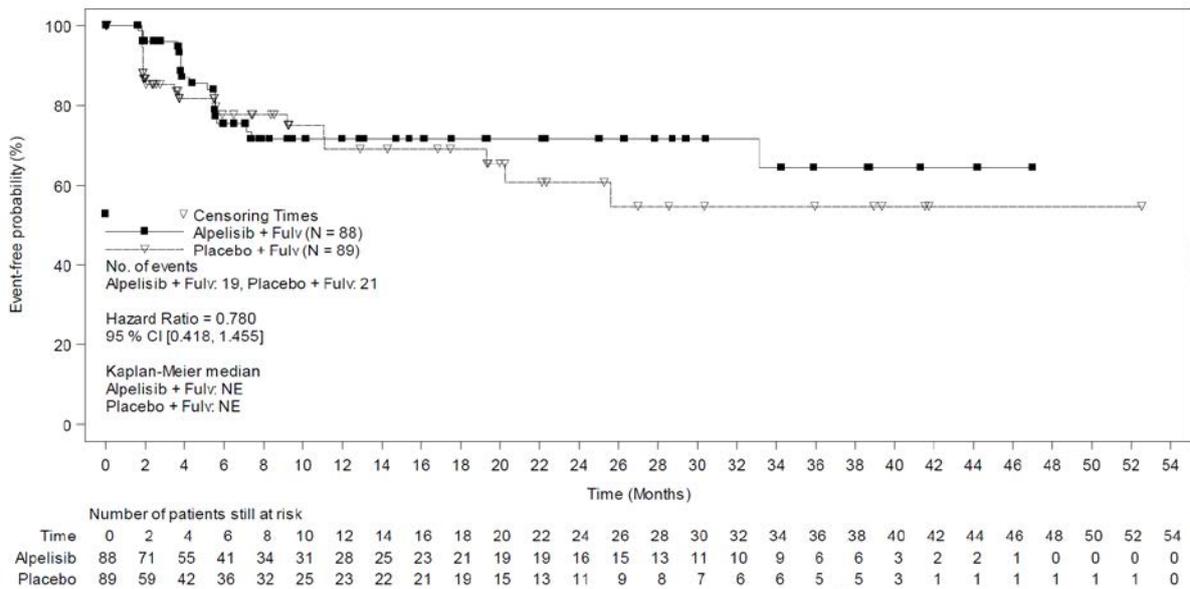


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für körperliche Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

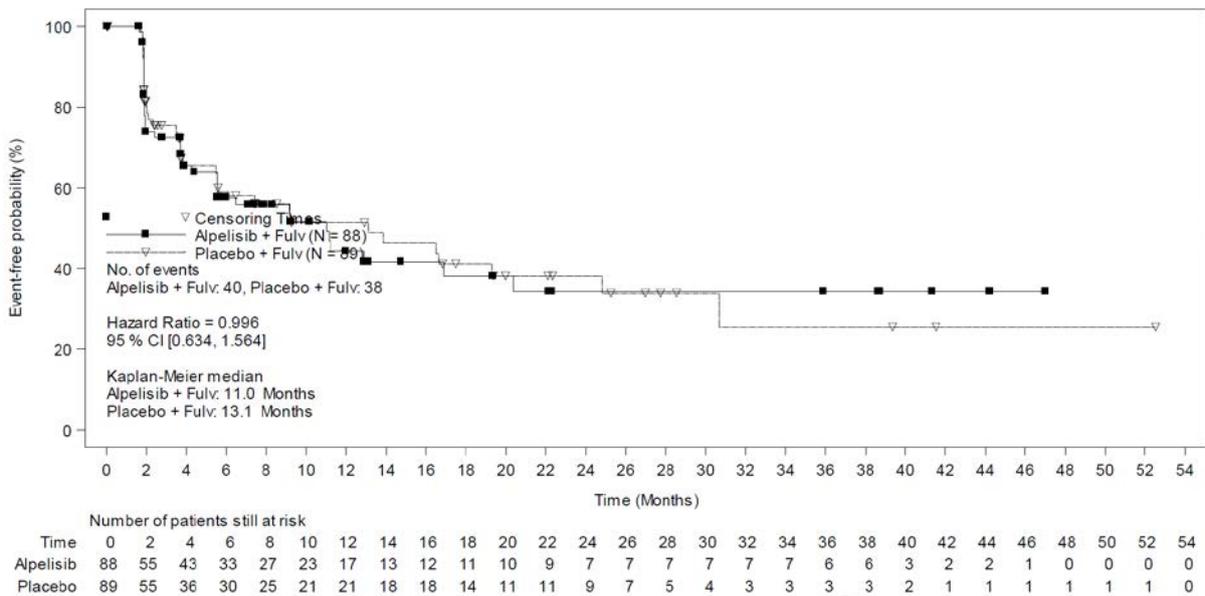


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für Rollenfunktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

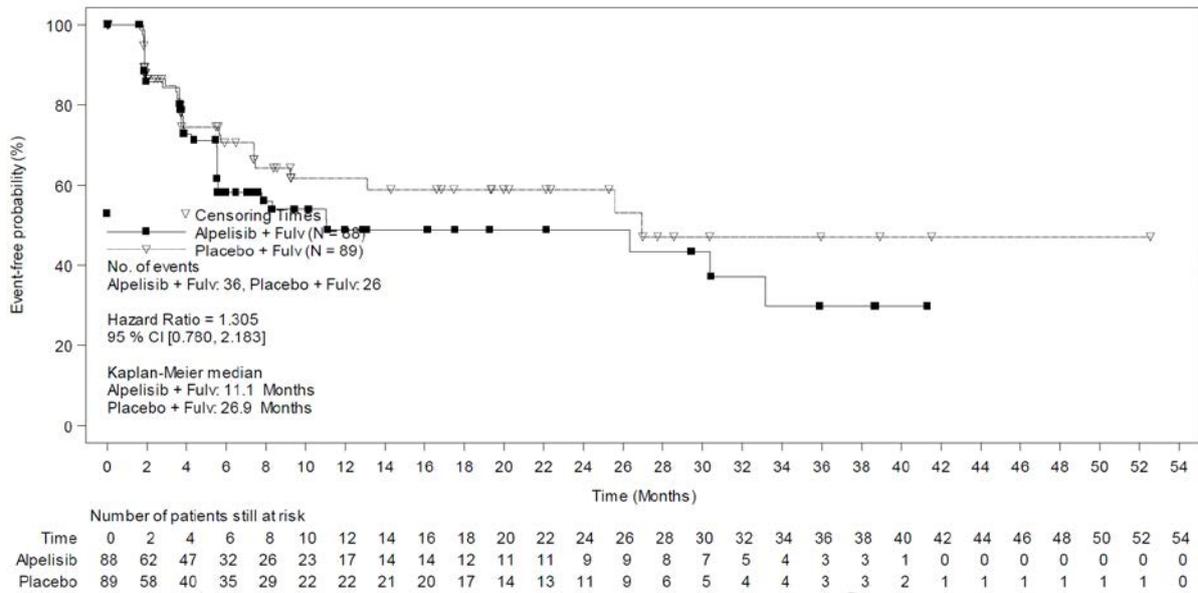


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für emotionale Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

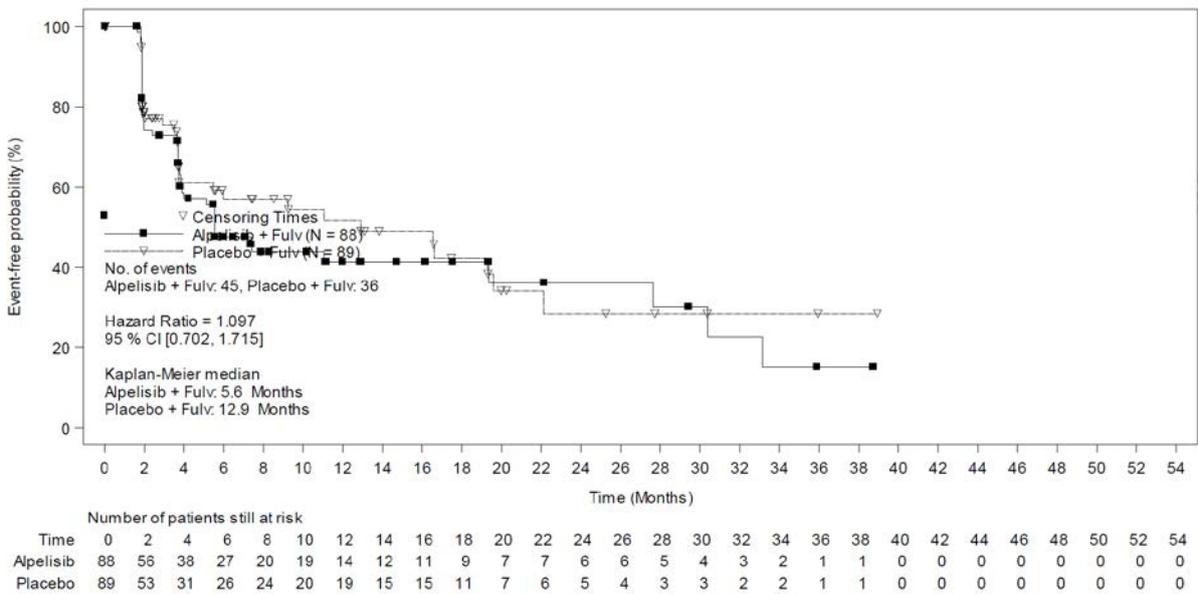


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für kognitive Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

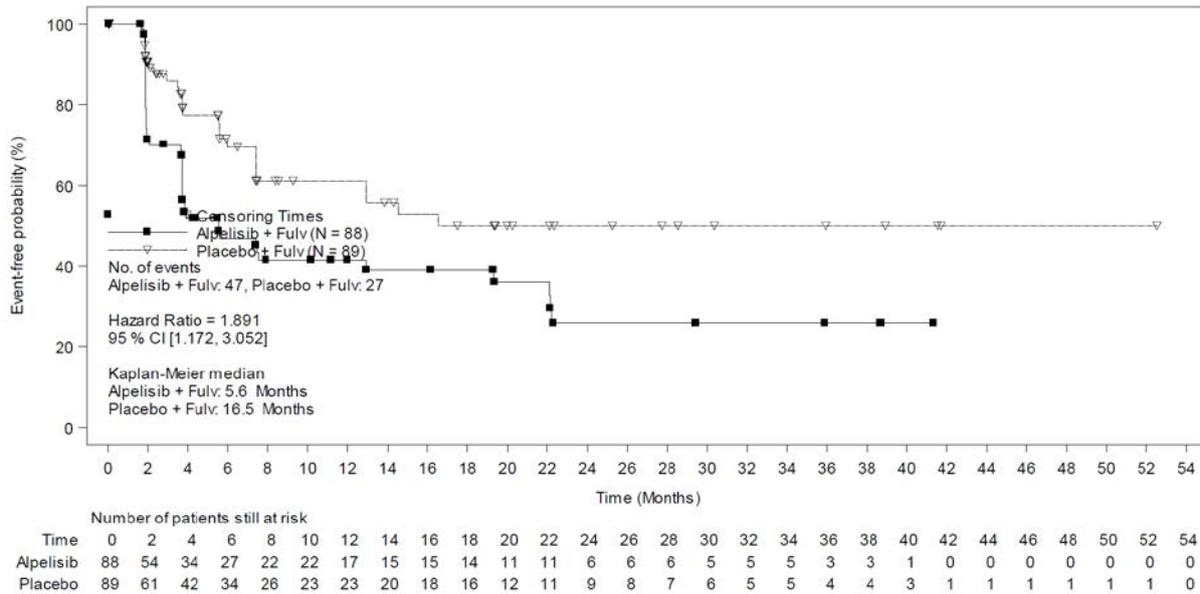


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für soziale Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

B.1.2 Kaplan-Meier-Kurven zu den Nebenwirkungen

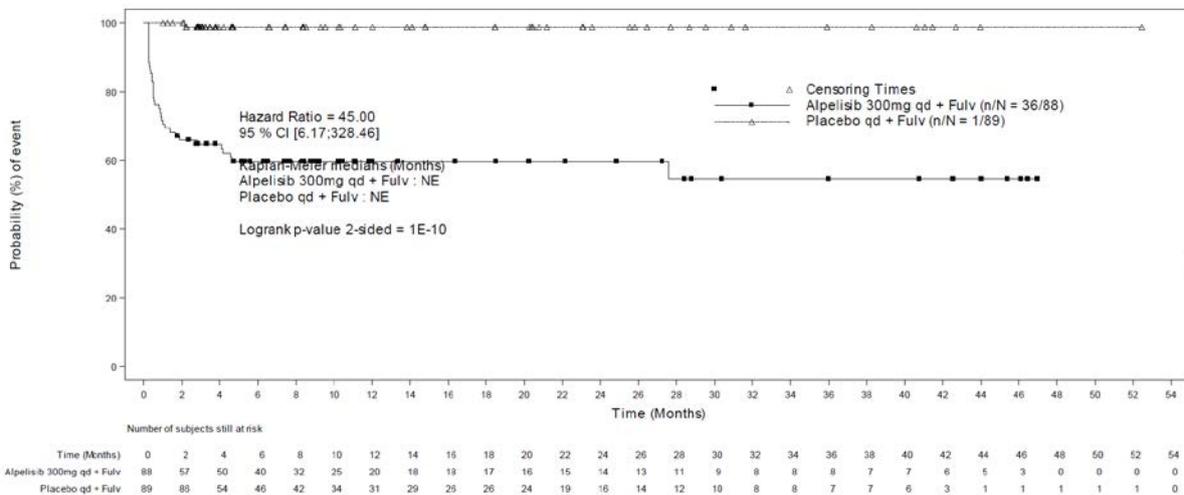


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Hyperglykämie (SMQ, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

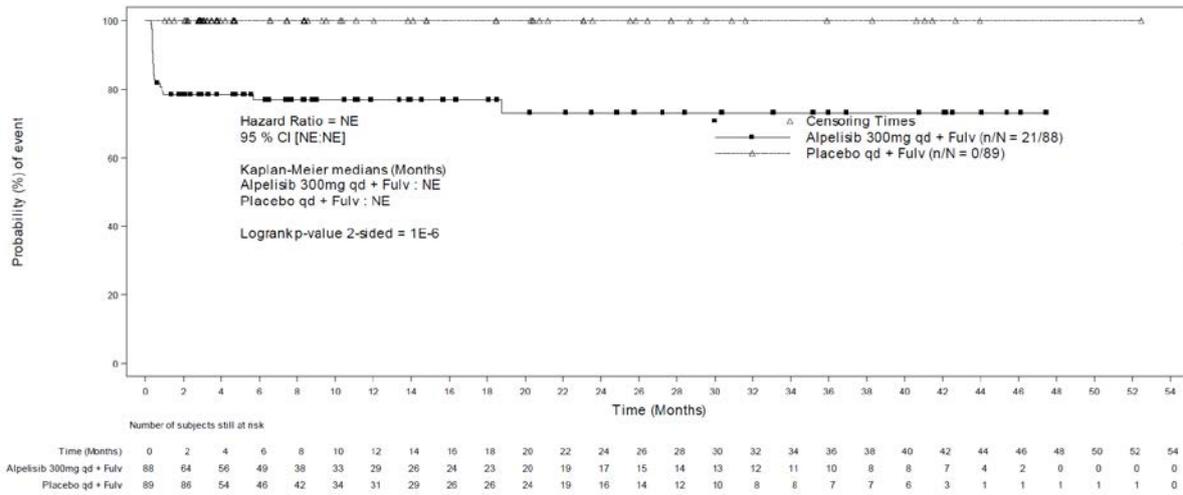


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Hautausschlag (CMQ, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

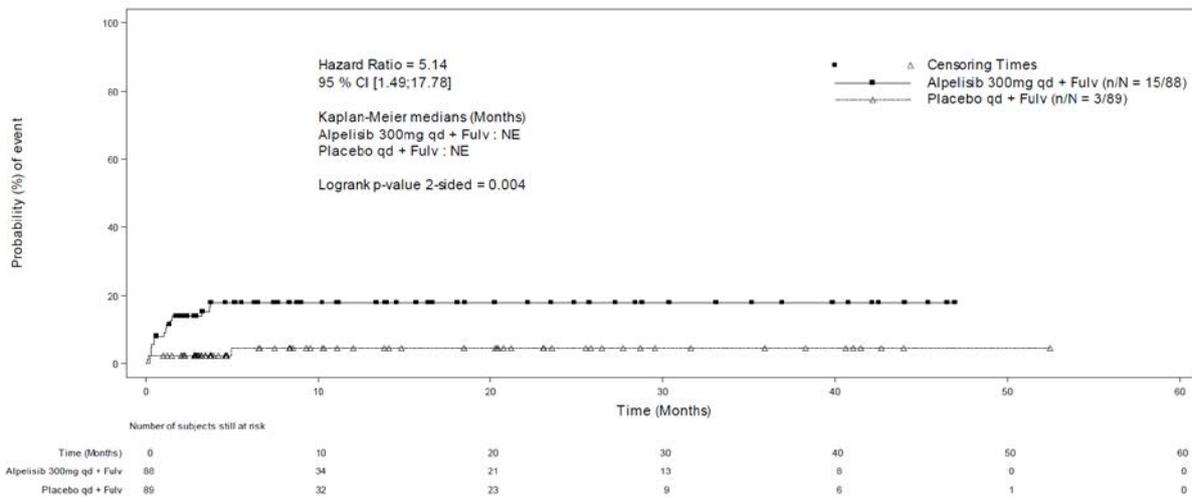


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Geschmacksstörung (PT, UEs)– RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

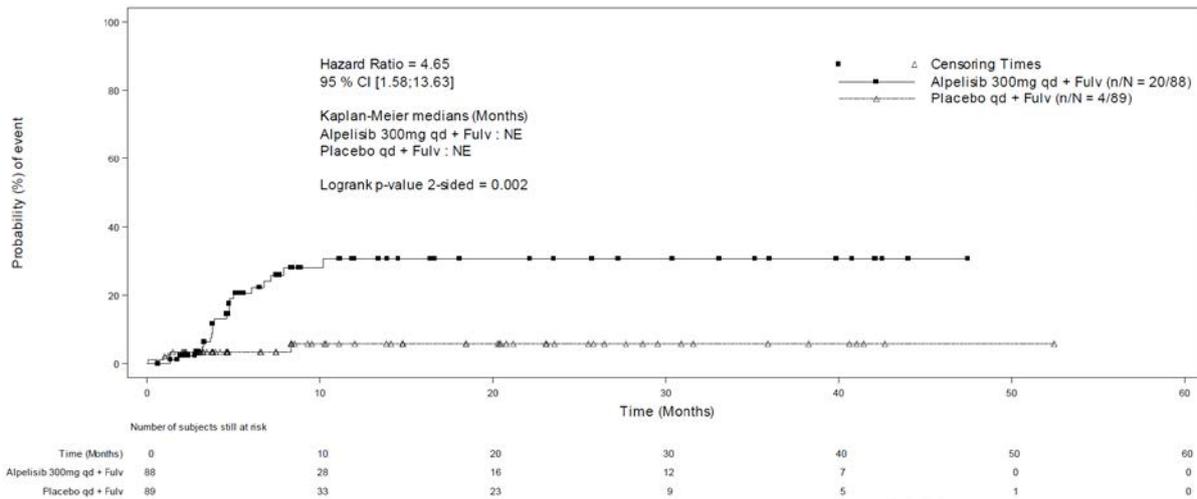


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Alopecie (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

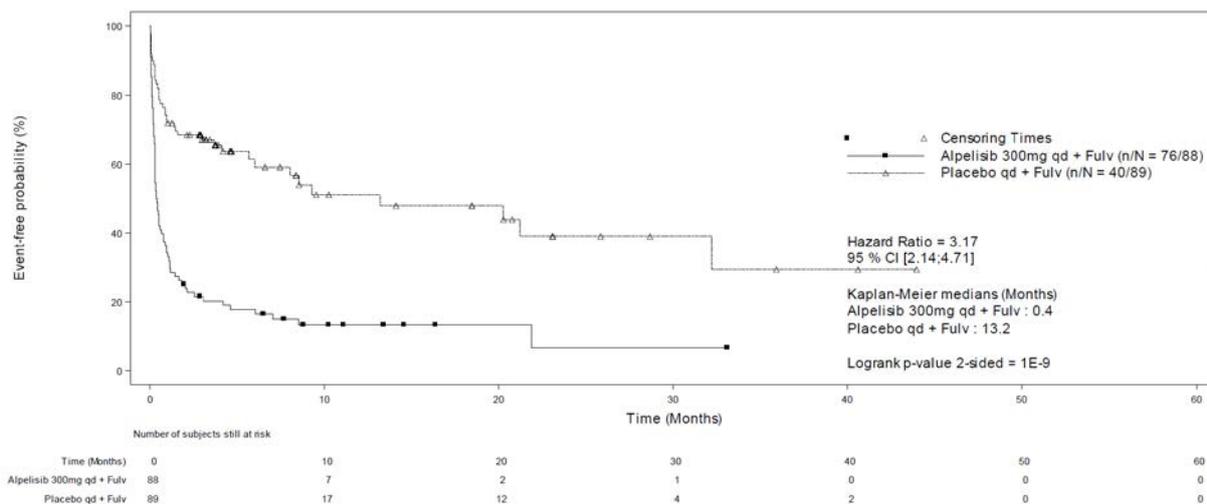


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

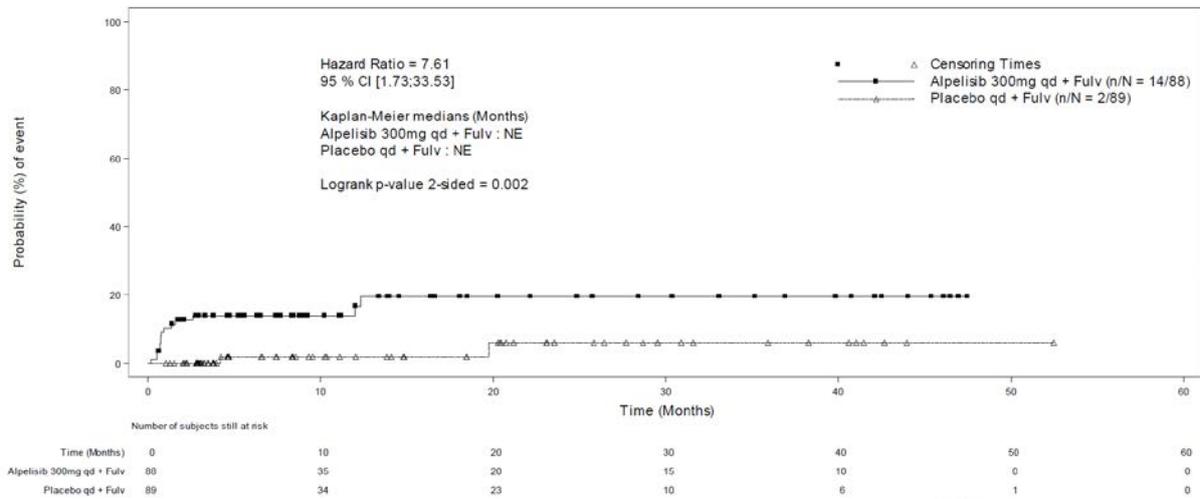


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Schleimhautentzündung (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

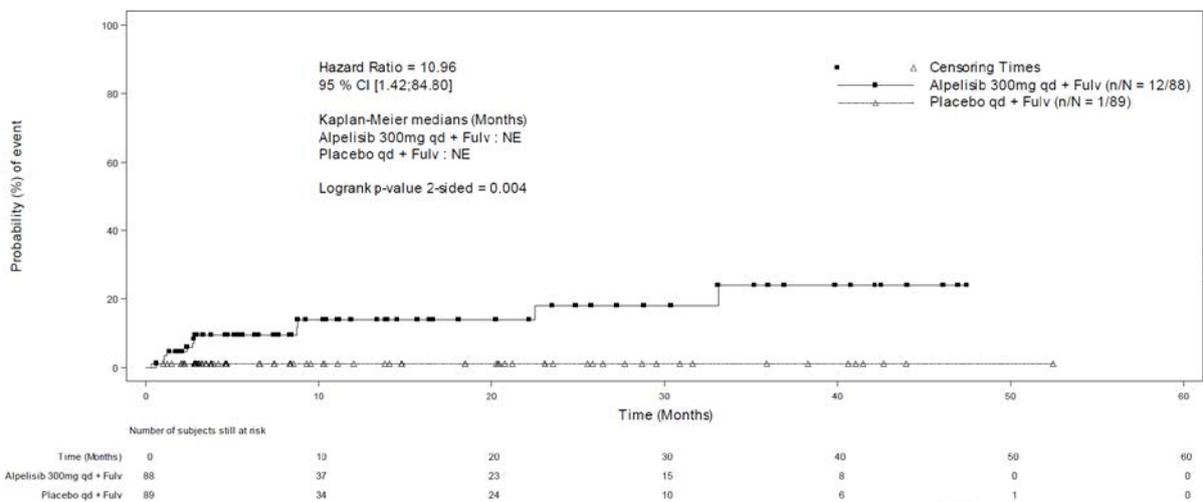


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Ödem peripher (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

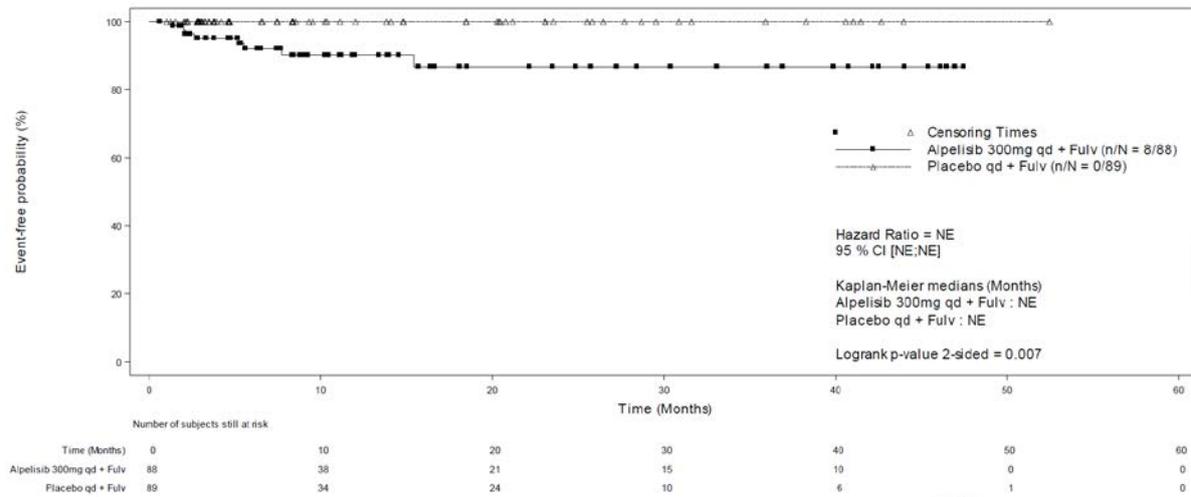


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

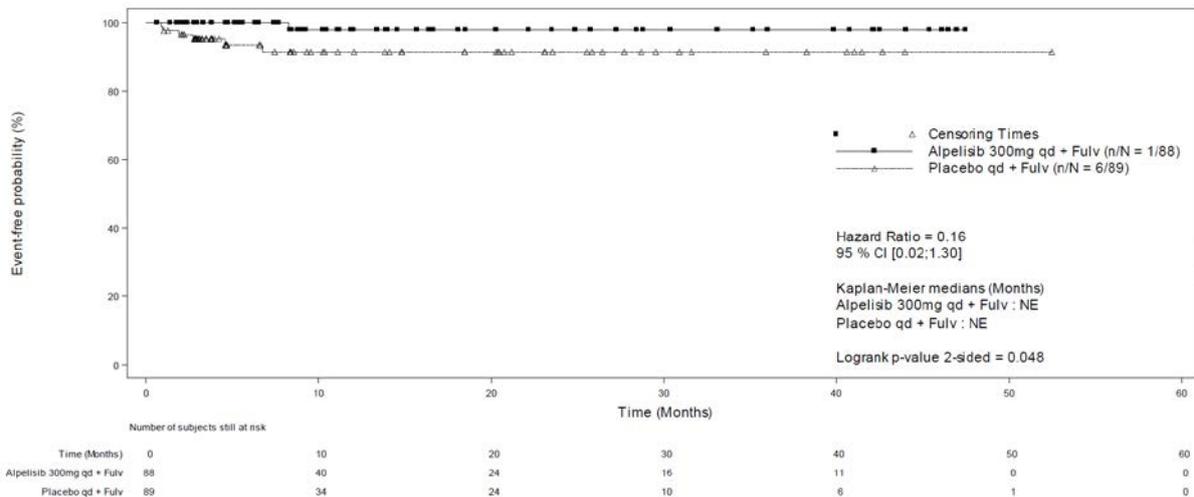


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

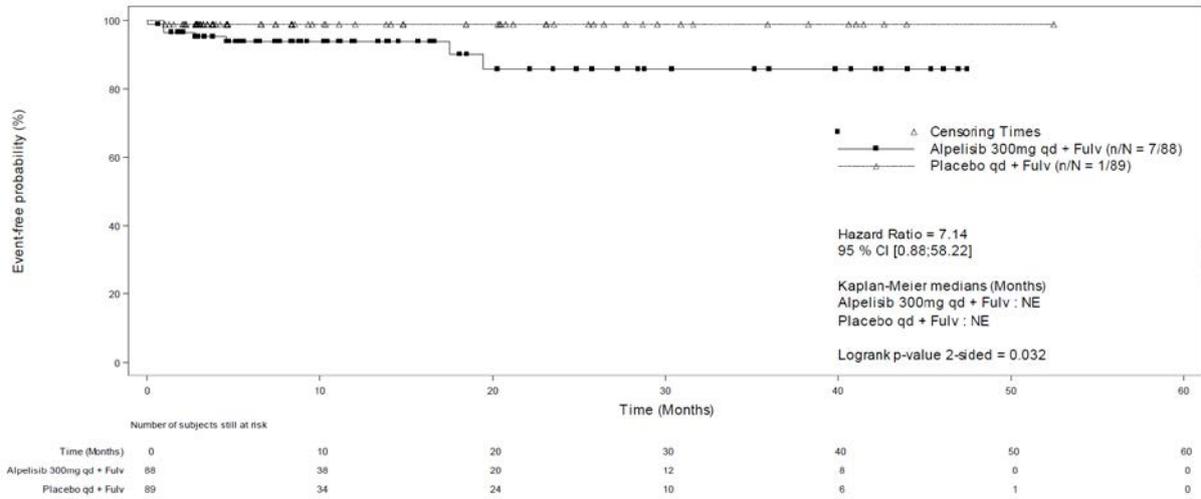


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Hypertonie (PT, schwere UEs)– RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

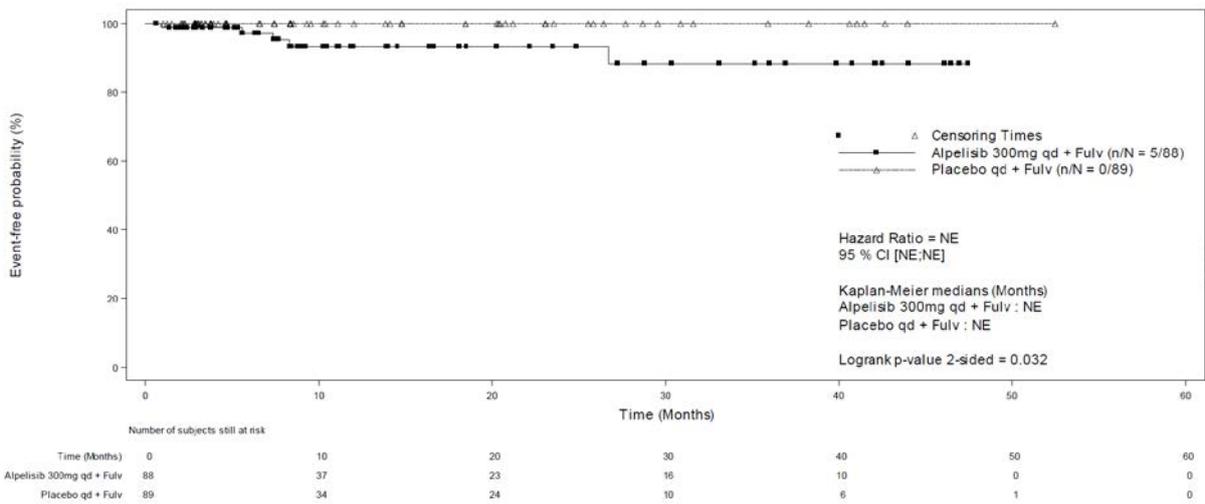


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

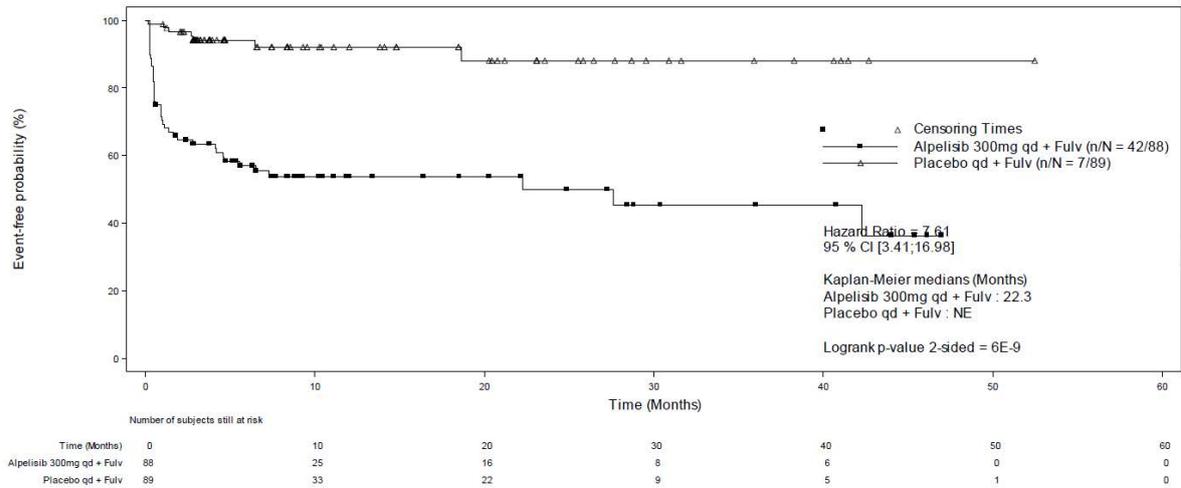


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

B.2 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

B.2.1 Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

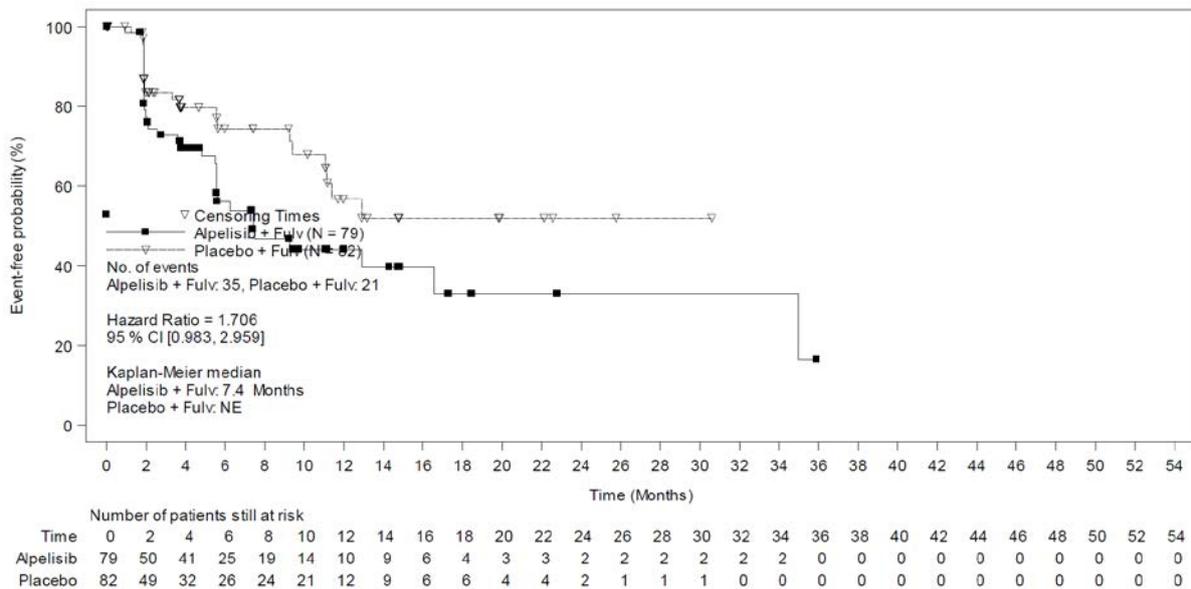


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Fatigue, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

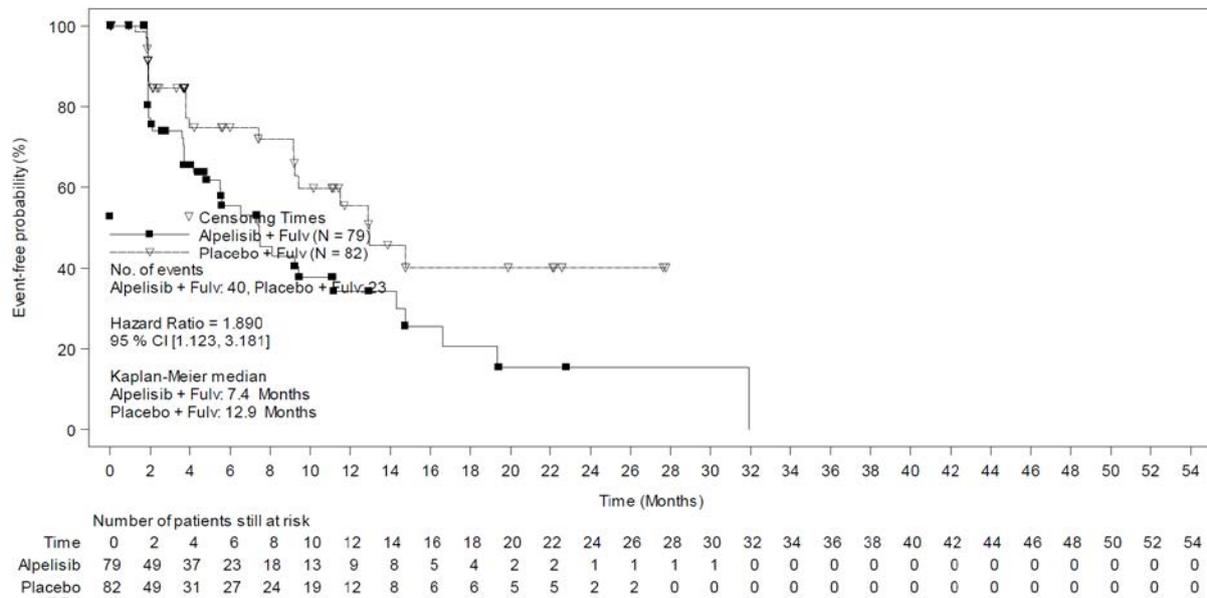


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

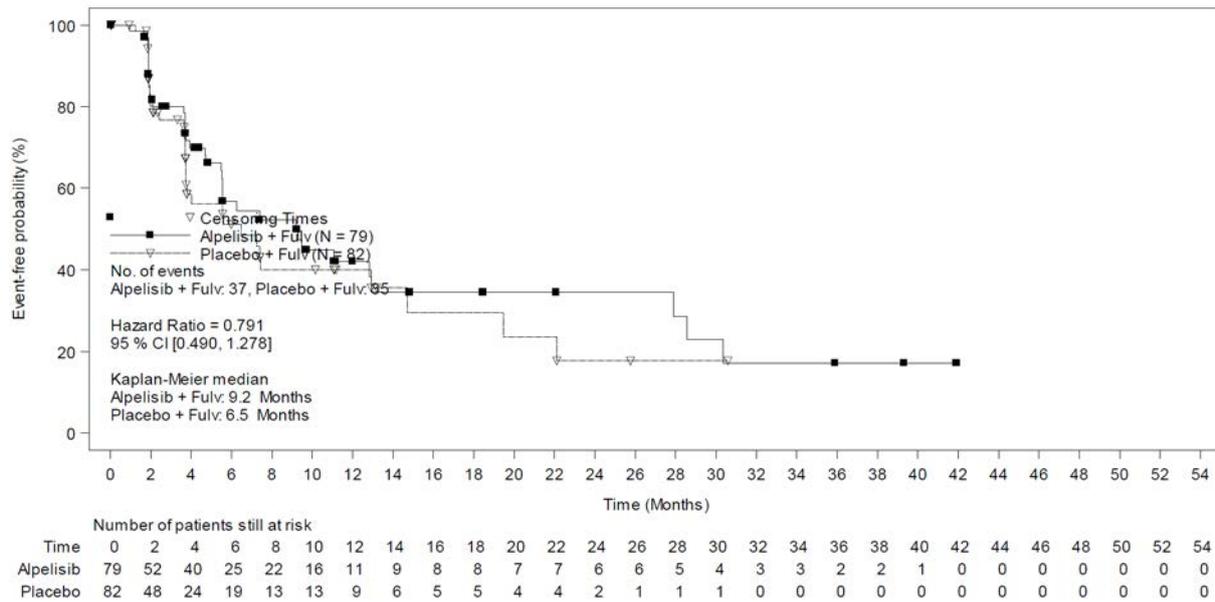


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerzen, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

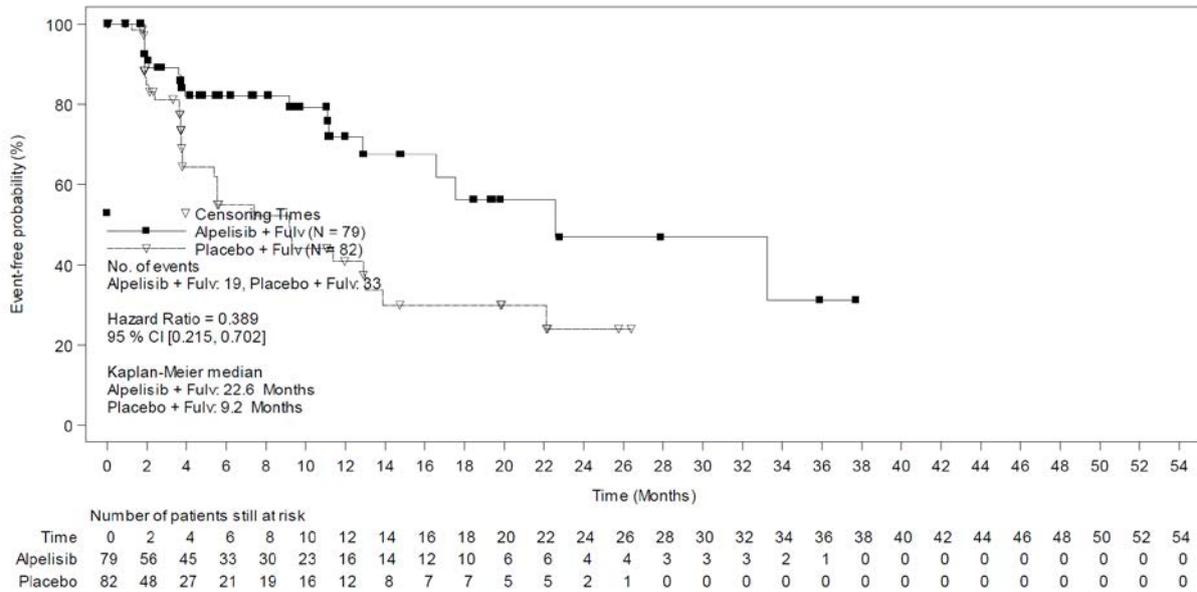


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für Dyspnoe, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

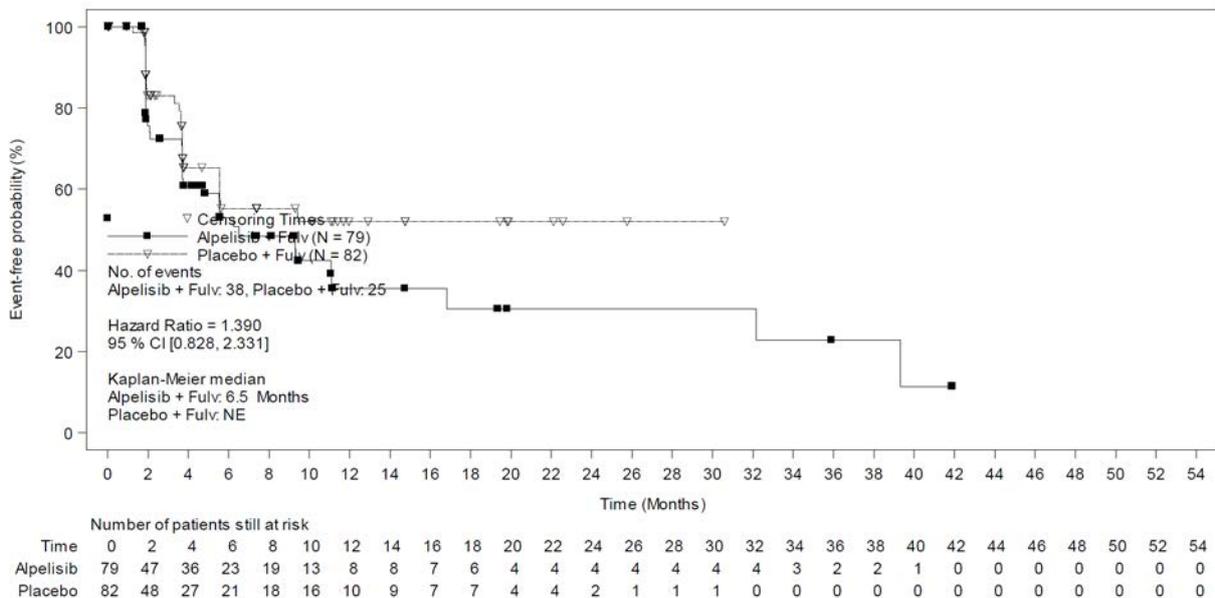


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaflosigkeit, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

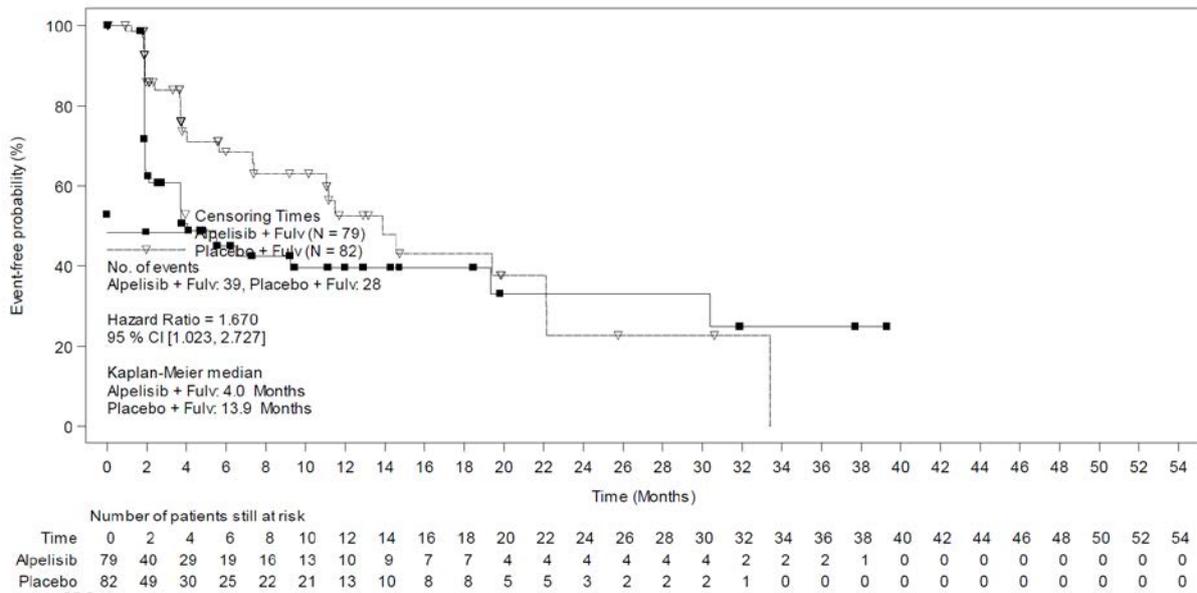


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für Appetitverlust, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

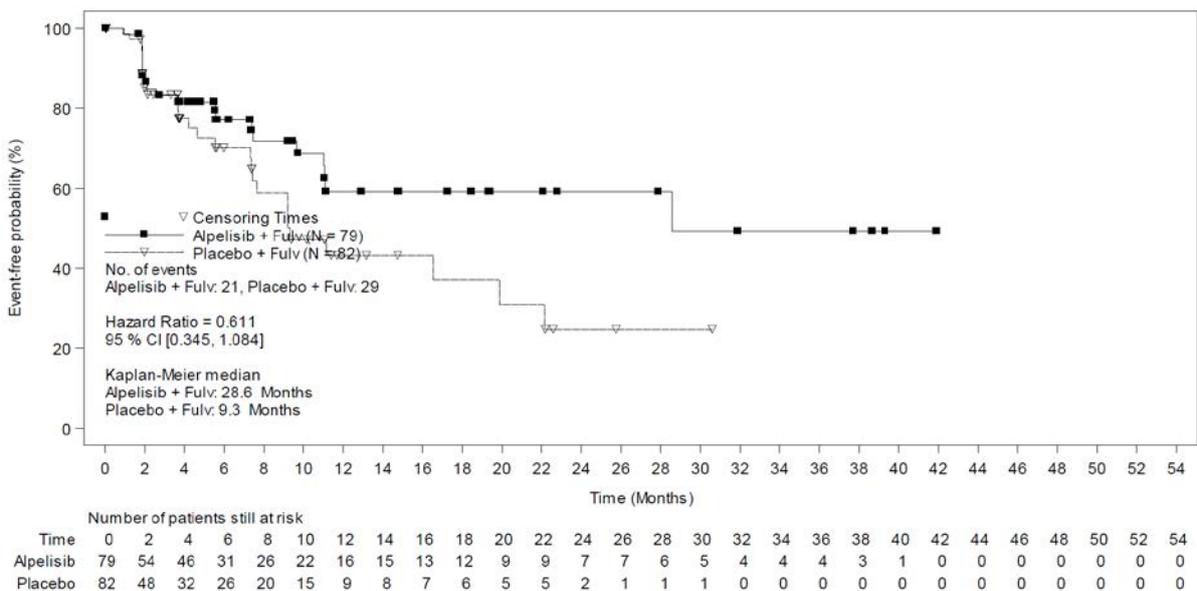


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für Obstipation, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

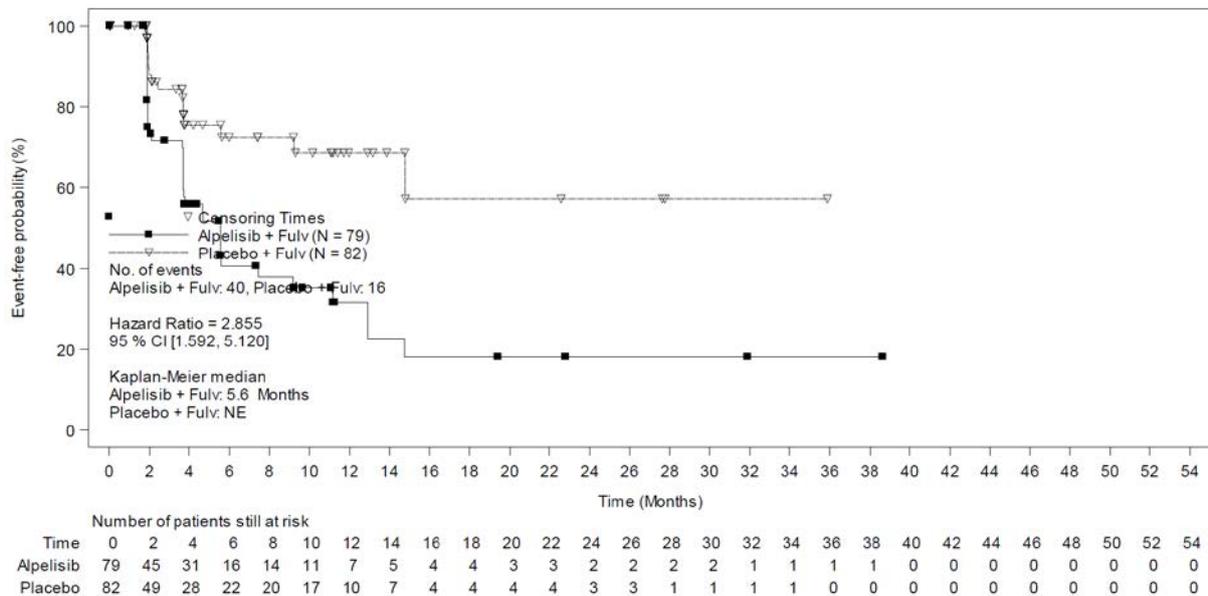


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

BPI-SF

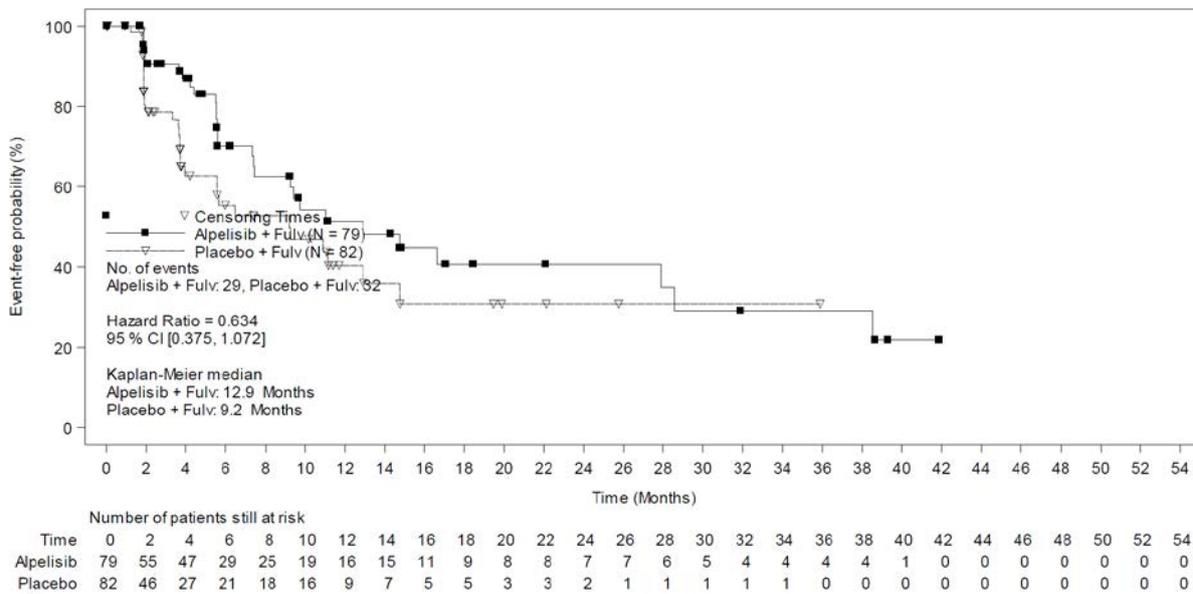


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für Stärkster Schmerz (BPI-SF), Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

EQ-5D-5L VAS

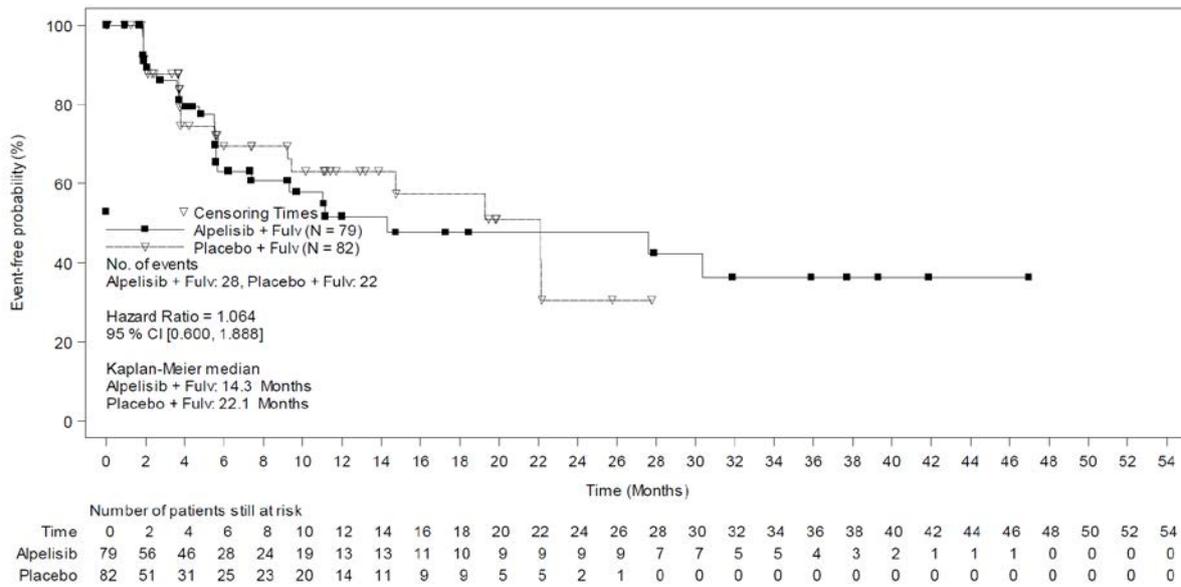


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS), Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

EORTC QLQ-C30 – Gesundheitsstatus und Funktionskalen

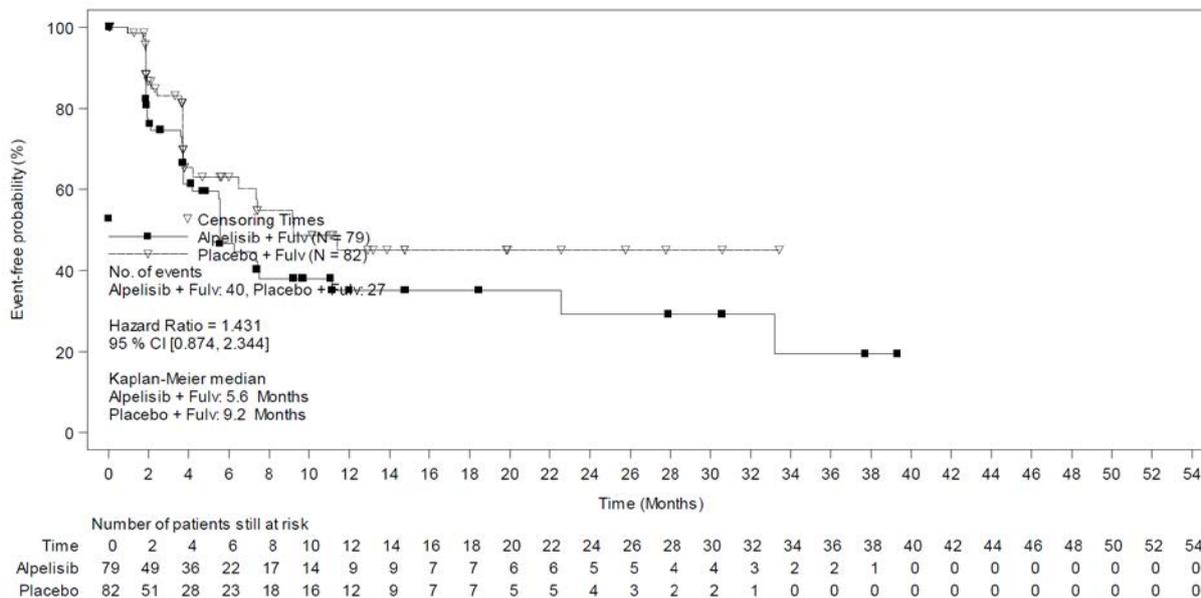


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Für das Subgruppenmerkmal Alter liegen zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

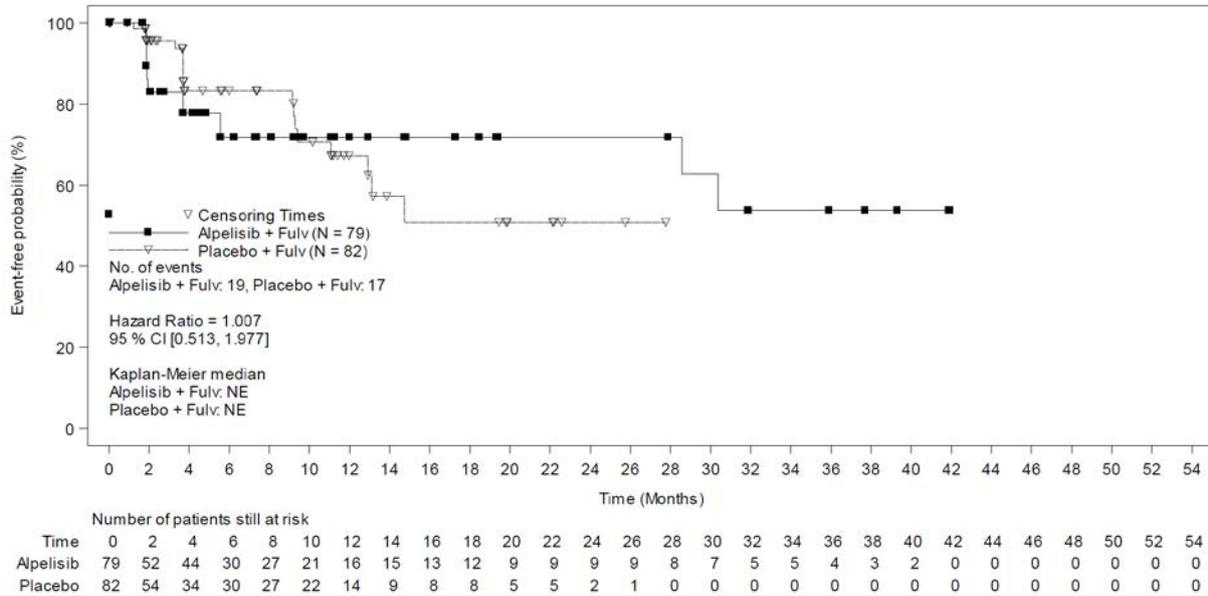


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für körperliche Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

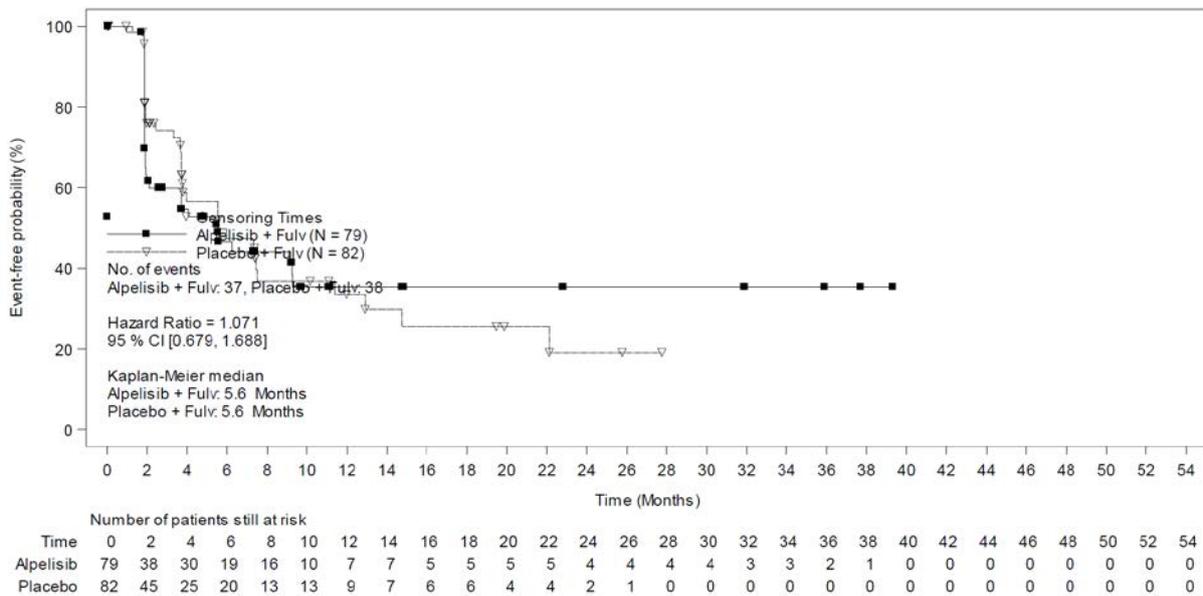


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für Rollenfunktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

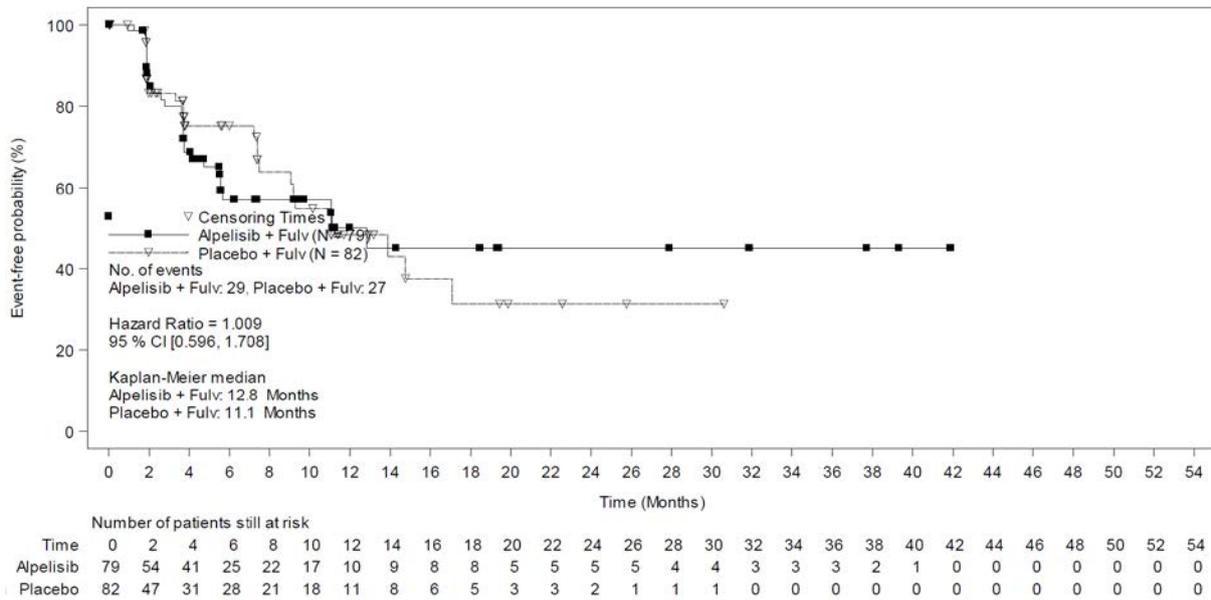


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für emotionale Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

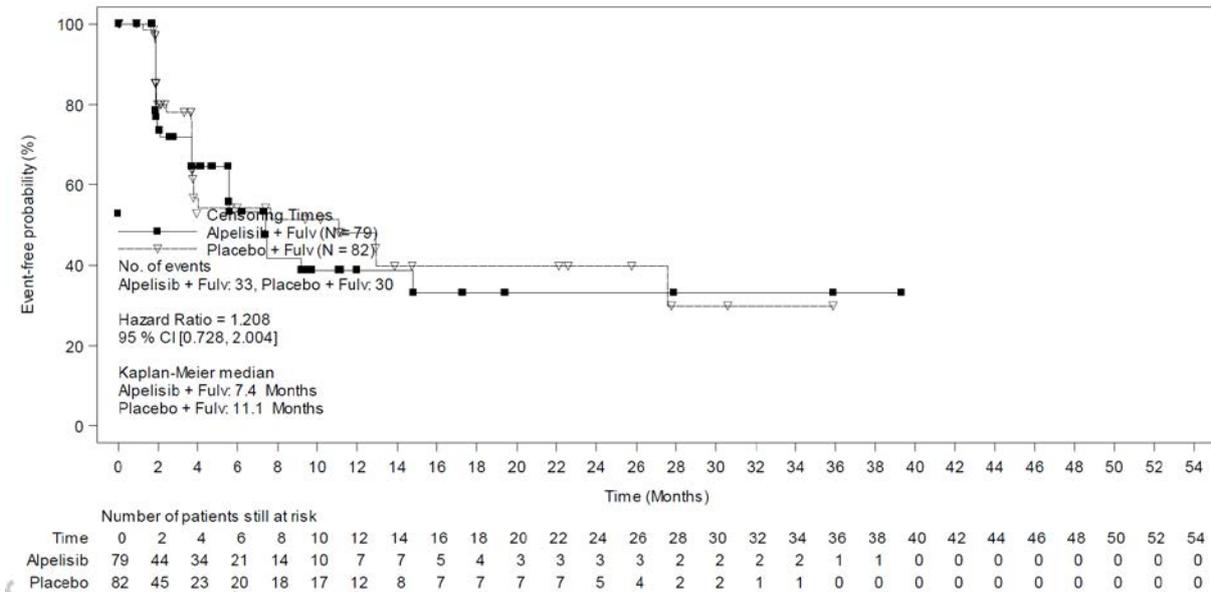


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für kognitive Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

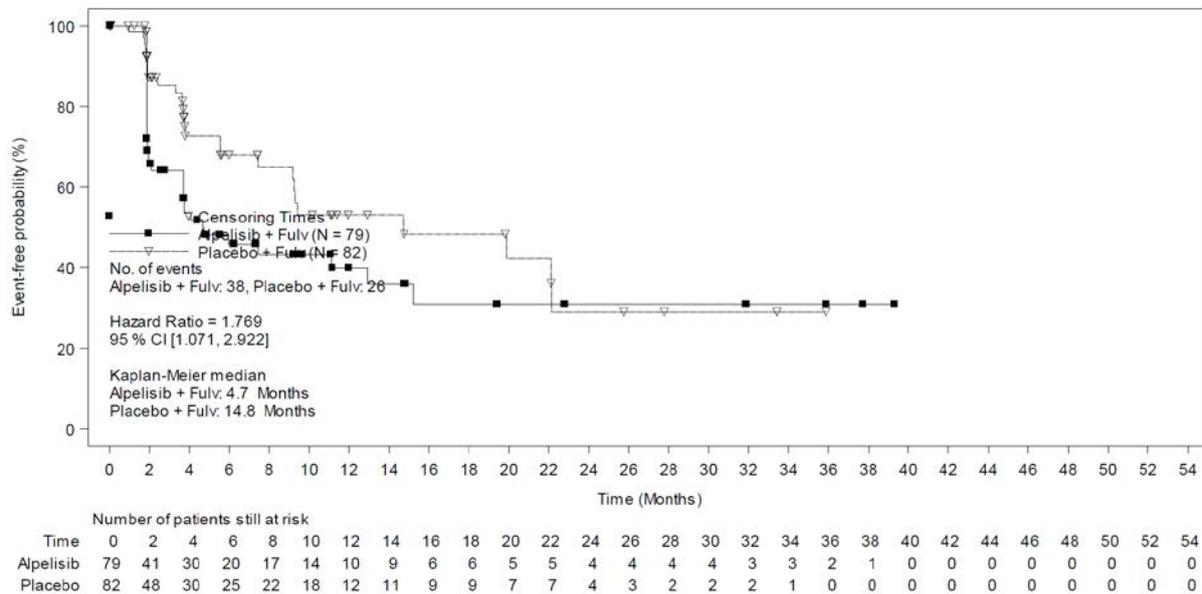


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für soziale Funktion, Zeit bis zur ersten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

B.2.2 Kaplan-Meier-Kurven zu den Nebenwirkungen

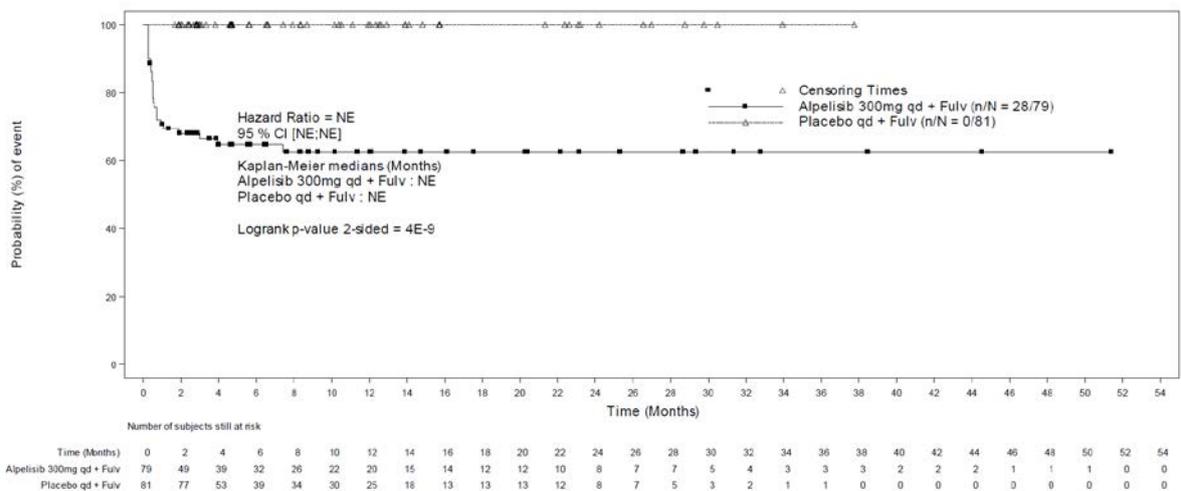


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für Hyperglykämie (SMQ, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

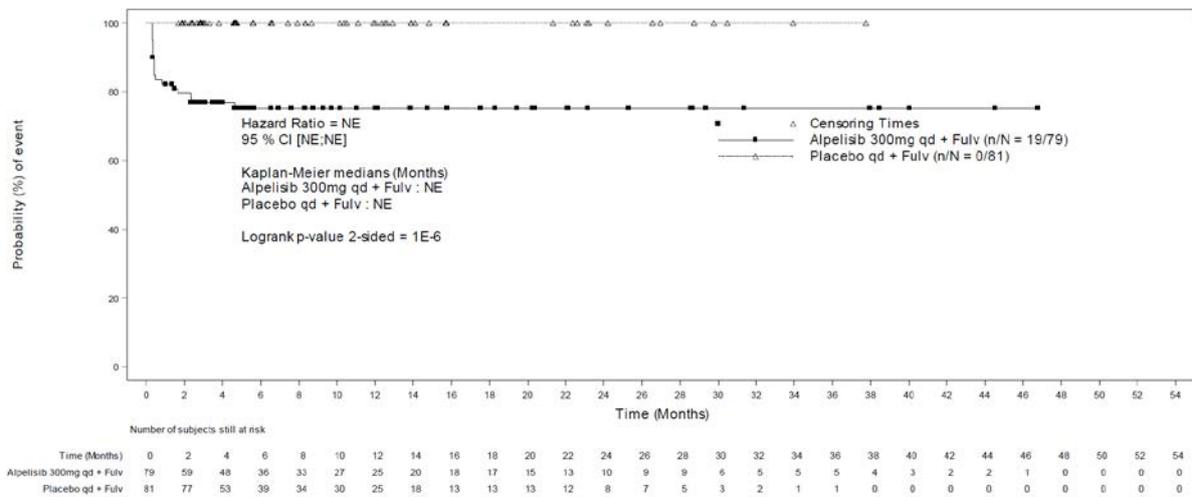


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für Hautausschlag (CMQ, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

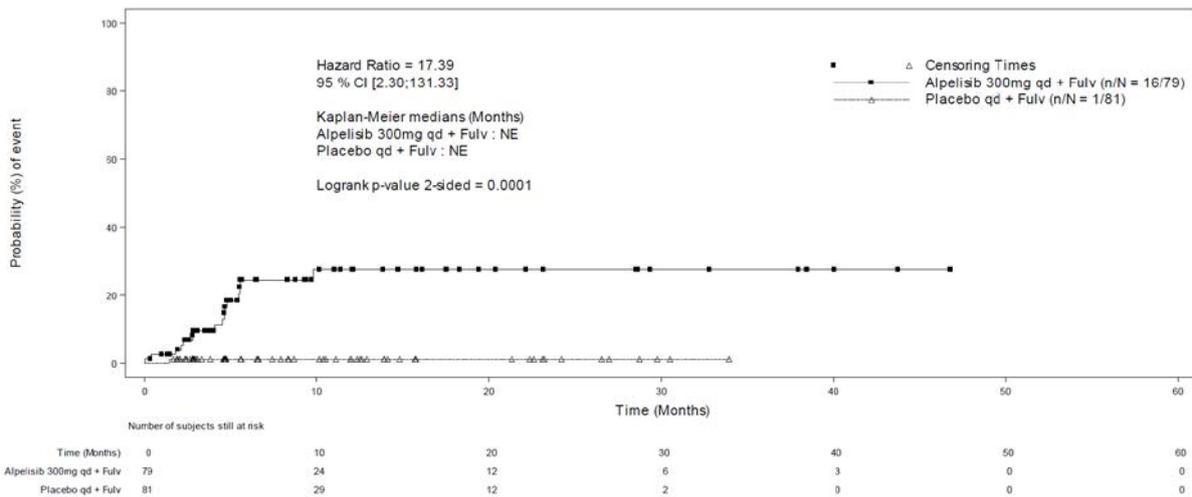


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für Alopezie (PT, UEs)– RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

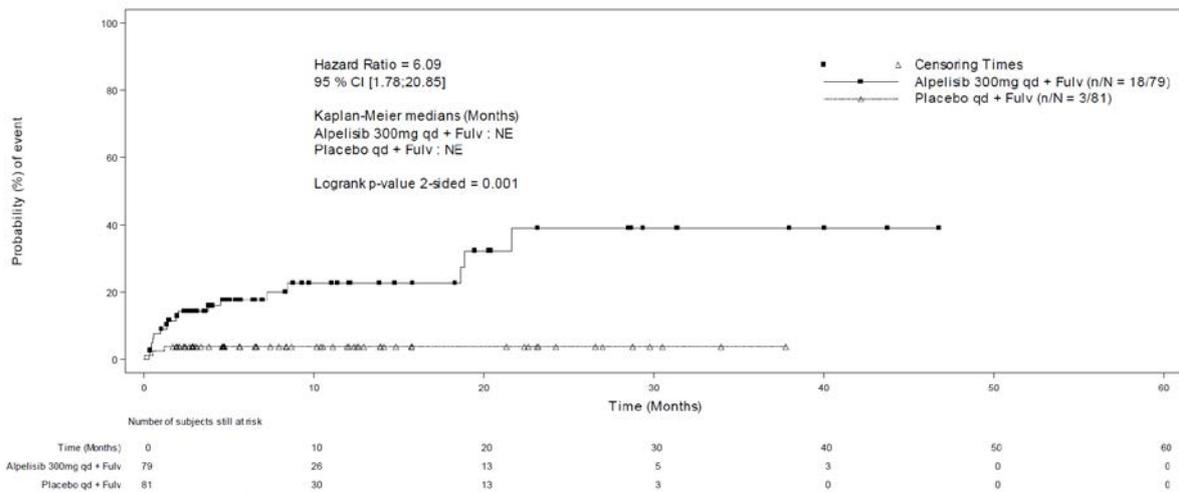


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für Pruritus (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

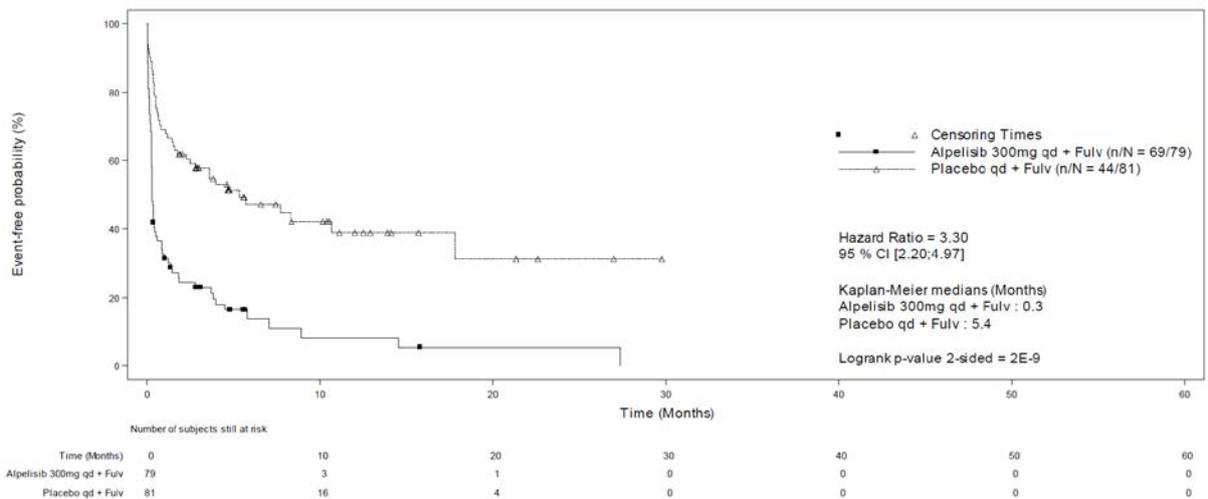


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

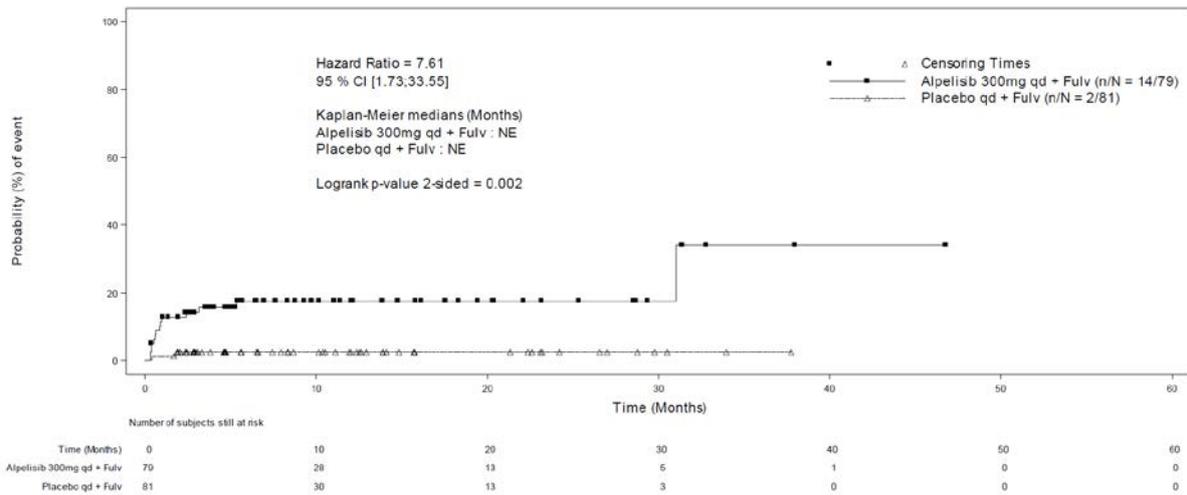


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für Schleimhautentzündung (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

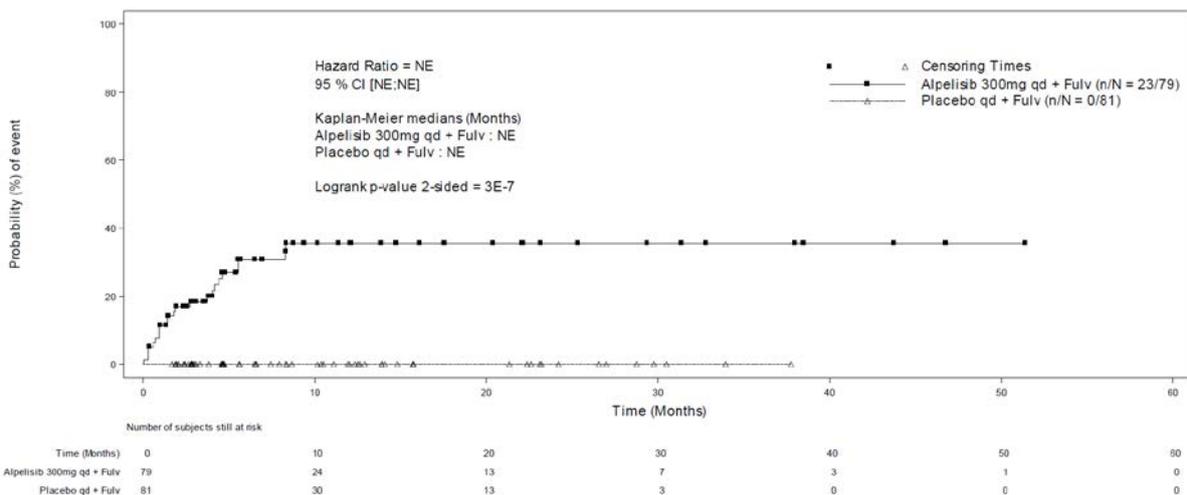


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für Gewicht erniedrigt (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

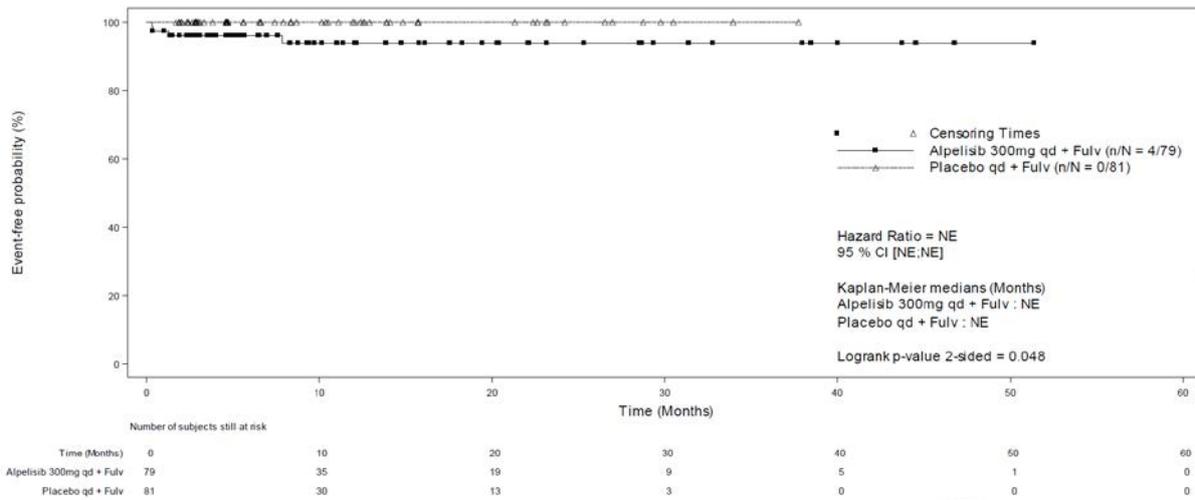


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für Stomatitis (PT, SUEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

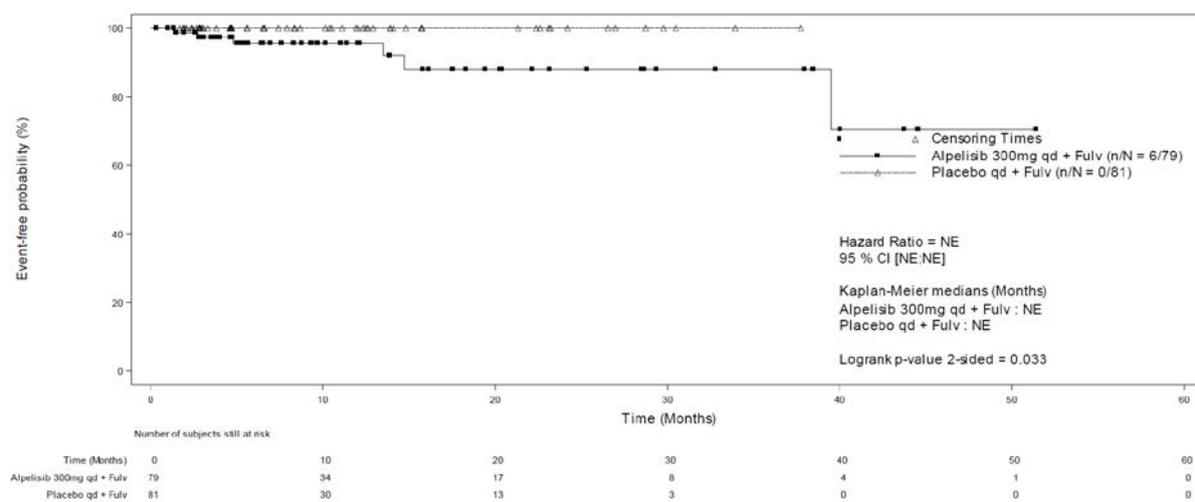


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, SUEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

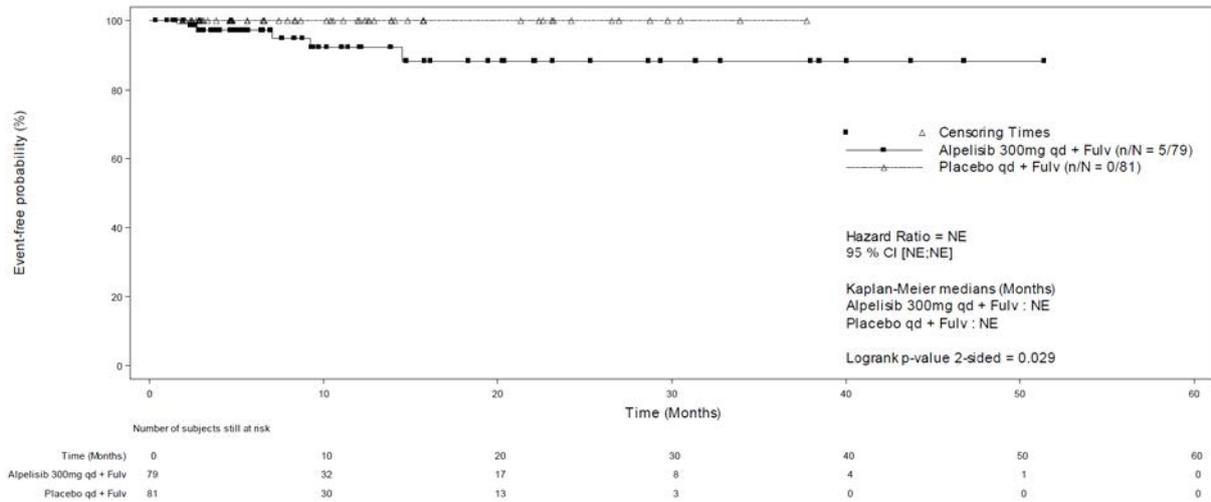


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

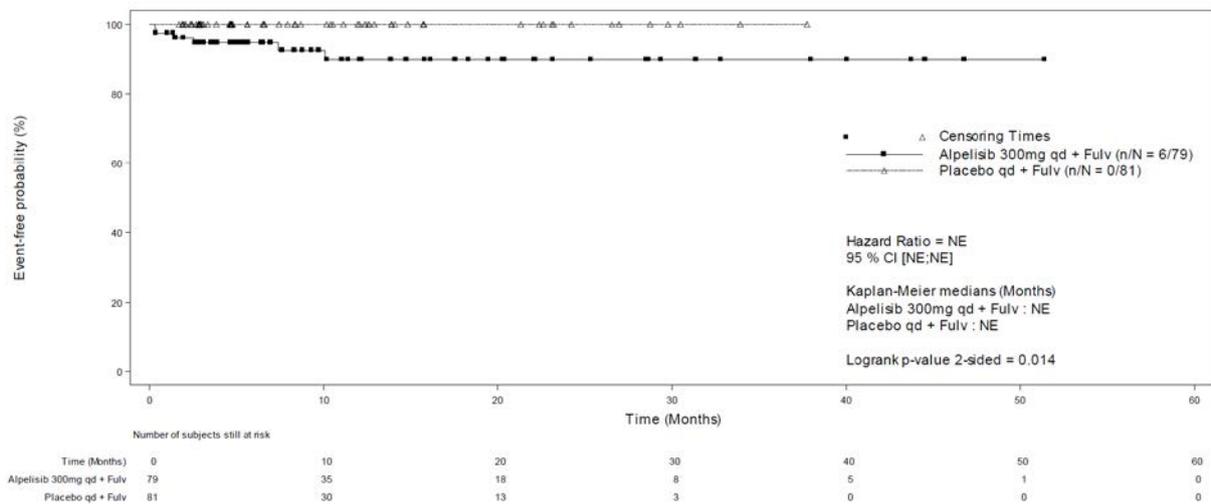


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

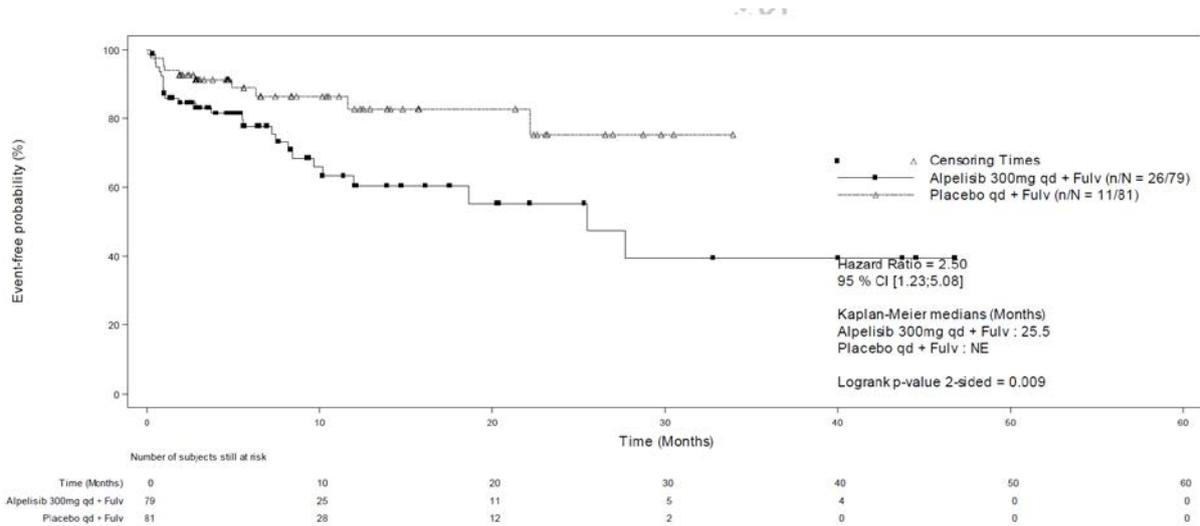


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für Untersuchungen (SOC, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

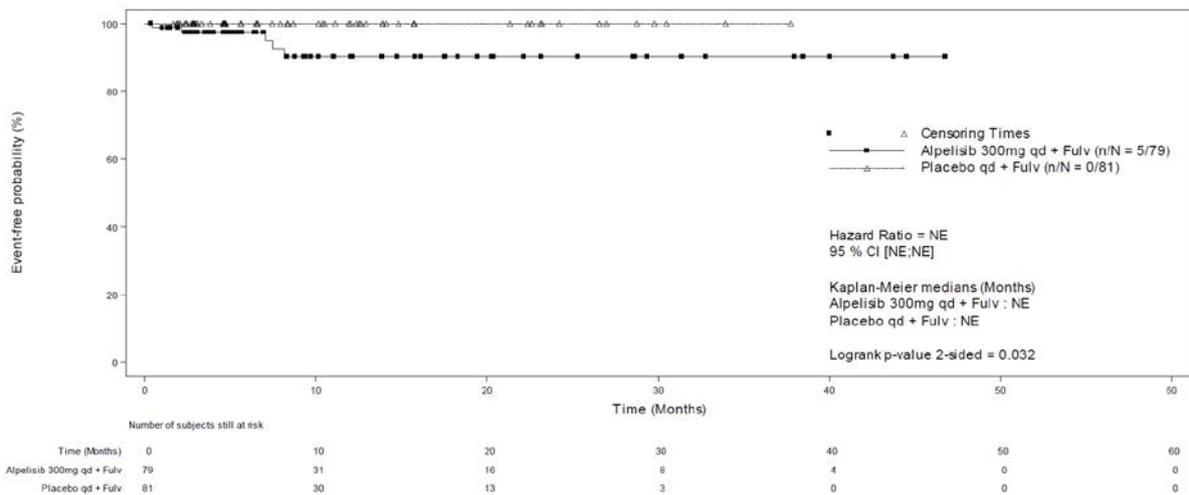


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für Hypokaliämie (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3 / 4) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad 3 / 4) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

C.1 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alpelisib + Fulvestrant N = 88	Placebo + Fulvestrant N = 89
SOC^b PT^b		
SOLAR-1		
Gesamtrate UEs	88 (100)	82 (92,1)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	15 (17,0)	14 (15,7)
Anaemie	11 (12,5)	6 (6,7)
Erkrankungen des Nervensystems	37 (42,0)	27 (30,3)
Geschmacksstörung	15 (17,0)	3 (3,4)
Kopfschmerz	17 (19,3)	11 (12,4)
Psychiatrische Störungen	19 (21,6)	7 (7,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (12,5)	5 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	26 (29,5)	31 (34,8)
Husten	11 (12,5)	10 (11,2)
Dyspnoe	7 (8,0)	13 (14,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	62 (70,5)	18 (20,2)
Alopezie	20 (22,7)	4 (4,59)
trockene Haut	15 (17,0)	3 (3,4)
Pruritus	11 (12,5)	4 (4,5)
Ausschlag	33 (37,5)	5 (5,6)
makuloeser Ausschlag	16 (18,2)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	21 (23,9)	15 (16,9)
Hypertonie	12 (13,6)	3 (3,4)
Herzerkrankungen	9 (10,2)	11 (12,4)
Augenerkrankungen	16 (18,2)	7 (7,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	76 (86,4)	40 (44,9)
Abdominalschmerz	12 (13,6)	6 (6,7)
Obstipation	6 (6,8)	10 (11,2)
Diarrhoe	51 (58,0)	10 (11,2)
Mundtrockenheit	11 (12,5)	3 (3,4)
Dyspepsie	13 (14,8)	2 (2,2)
Uebelkeit	42 (47,7)	16 (18,0)
Stomatitis	25 (28,4)	5 (5,6)
Erbrechen	23 (26,1)	11 (12,4)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alpelisib + Fulvestrant N = 88	Placebo + Fulvestrant N = 89
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54 (61,4)	37 (41,6)
Asthenie	16 (18,2)	9 (10,1)
Ermuedung	20 (22,7)	14 (15,7)
Schleimhautentzuendung	14 (15,9)	2 (2,2)
Oedem peripher	12 (13,6)	1 (1,1)
Fieber	11 (12,5)	6 (6,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	42 (47,7)	35 (39,3)
Nasopharyngitis	11 (12,5)	13 (14,6)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (13,6)	6 (6,7)
Untersuchungen	48 (54,5)	24 (27,0)
Aspartat-Aminotransferase erhoehrt	10 (11,4)	3 (3,4)
Kreatinin im Blut erhoehrt	13 (14,8)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	23 (26,1)	2 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	74 (84,1)	24 (27,0)
Appetit vermindert	27 (30,7)	8 (9,0)
Hyperglykaemie	60 (68,2)	6 (6,7)
Hypokaliaemie	12 (13,6)	2 (2,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	46 (52,3)	45 (50,6)
Arthralgie	9 (10,2)	16 (18,0)
Rueckenschmerzen	15 (17,0)	18 (20,2)
Myalgie	9 (10,2)	3 (3,4)
Schmerz in einer Extremitaet	6 (6,8)	12 (13,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 20.1 laut Angabe in Modul 4; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alpelisib + Fulvestrant N = 88	Placebo + Fulvestrant N = 89
SOLAR-1		
Gesamtrate SUEs	32 (36,4)	18 (20,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	3 (3,4)	7 (7,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (6,8)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (5,7)	5 (5,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (13,6)	2 (2,2)
Hyperglykaemie	9 (10,2)	0 (0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (5,7)	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 20.1 laut Angaben aus Modul 4; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Häufige schwere UEs^a (CTCAE Grad 3 / 4)– RCT, Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alpelisib + Fulvestrant N = 88	Placebo + Fulvestrant N = 89
SOLAR-1		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad 3 / 4)	71 (80,7)	33 (37,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (9,1)	6 (6,7)
Anaemie	5 (5,7)	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	3 (3,4)	6 (6,7)
Gastrointestinale Erkrankungen	13 (14,8)	4 (4,5)
Diarrhoe	8 (9,1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (9,1)	1 (1,1)
Gamma-glutamyltransferase erhöht	1 (1,1)	6 (6,7)
Hyperglykaemie	34 (38,6)	1 (1,1)
Gefaesserkrankungen	9 (10,2)	1 (1,1)
Hypertonie	7 (8,0)	1 (1,1)
Hypokalaemie	6 (6,8)	1 (1,1)
Lipase erhoeht	4 (4,5)	5 (5,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	25 (28,4)	0 (0)
Ausschlag	12 (13,6)	0 (0)
makuloeser Ausschlag	8 (9,1)	0 (0)
Untersuchungen	13 (14,8)	16 (18)
Gewicht erniedrigt	5 (5,7)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	42 (47,7)	7 (7,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (6,8)	2 (2,2)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten b. MedDRA-Version 20.1 laut Angaben aus Modul 4; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alpelisib + Fulvestrant N = 88	Placebo + Fulvestrant N = 89
SOLAR-1		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	25 (28,4)	6 (6,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (2,2)
Lymphopenie	0 (0)	1 (1,1)
Neutropenie	0 (0)	1 (1,1)
Herzerkrankungen	1 (1,1)	0 (0)
Herzstillstand	1 (1,1)	0 (0)
Augenerkrankungen	1 (1,1)	0 (0)
Xerophthalmia	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (10,2)	0 (0)
Ausschlag	5 (5,7)	0 (0)
Erythema multiforme	1 (1,1)	0 (0)
Follikulitis	1 (1,1)	0 (0)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (1,1)	0 (0)
Hautreaktion	1 (1,1)	0 (0)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (8,0)	0 (0)
Diarrhoe	3 (3,4)	0 (0)
Uebelkeit	2 (2,3)	0 (0)
Mundtrockenheit	1 (1,1)	0 (0)
Stomatitis	1 (1,1)	0 (0)
Erbrechen	1 (1,1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (3,4)	0 (0)
Ermuedung	2 (2,3)	0 (0)
Asthenie	1 (1,1)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	3 (3,4)	0 (0)
Abszess	2 (2,3)	0 (0)
Untersuchungen	1 (1,1)	3 (3,4)
Gewicht erniedrigt	1 (1,1)	0 (0)
Lipase erhoehrt	0 (0)	3 (3,4)

Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alpelisib + Fulvestrant N = 88	Placebo + Fulvestrant N = 89
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (11,4)	1 (1,1)
Hyperglykaemie	6 (6,8)	0 (0)
Appetit vermindert	3 (3,4)	0 (0)
Diabetes mellitus	1 (1,1)	0 (0)
Hypokalaemie	1 (1,1)	0 (0)
Hyperlipasaemie	0 (0)	1 (1,1)
interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	1 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (2,3)	0 (0)
Fraktur der Huefte	1 (1,1)	0 (0)
Strahlenbedingte Proktitis	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	1 (1,1)	0 (0)
akute Nierenschaedigung	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	1 (1,1)	1 (1,1)
Pneumonitis	1 (1,1)	0 (0)
Pneumonie	1 (1,1)	0 (0)
Dyspnoe	0 (0)	1 (1,1)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (1,1)
Gefaesserkrankungen	0 (0)	1 (1,1)
Thrombose	0 (0)	1 (1,1)
a. MedDRA-Version 20.1 laut Angaben aus Modul 4; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

C.2 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alpelisib + Fulvestrant N = 79	Placebo + Fulvestrant N = 81
SOC^b PT^b		
SOLAR-1		
Gesamtrate UEs	78 (98,7)	72 (88,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (15,2)	5 (6,2)
Anaemie	9 (11,4)	3 (3,7)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (45,6)	20 (24,7)
Geschmacksstörung	8 (10,1)	1 (1,2)
Kopfschmerz	14 (17,7)	11 (13,6)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (19,0)	10 (12,3)
Schlaflosigkeit	10 (12,7)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (11,4)	4 (4,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	26 (32,9)	21 (25,9)
Husten	9 (11,4)	8 (9,9)
Dyspnoe	9 (11,4)	9 (11,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	9 (11,4)	6 (7,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	61 (77,2)	16 (19,8)
Alopezie	16 (20,3)	1 (1,2)
trockene Haut	10 (12,7)	2 (2,5)
Pruritus	18 (22,8)	3 (3,7)
Ausschlag	34 (43,0)	6 (7,4)
Ausschlag makulo-papuloes	9 (11,4)	1 (1,2)
Gefaesserkankungen	16 (20,3)	15 (18,5)
Herzerkrankungen	5 (6,3)	9 (11,1)
Augenerkrankungen	14 (17,7)	7 (8,6)
Gastrointestinale Erkrankungen	69 (87,3)	44 (54,3)
Abdominalschmerz	8 (10,1)	6 (7,4)
Diarrhoe	45 (57,0)	9 (11,1)
Mundtrockenheit	8 (10,1)	2 (2,5)
Dyspepsie	10 (12,7)	5 (6,2)
Uebelkeit	40 (50,6)	19 (23,5)
Stomatitis	21 (26,6)	5 (6,2)
Erbrechen	23 (29,1)	6 (7,4)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alpelisib + Fulvestrant N = 79	Placebo + Fulvestrant N = 81
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55 (69,6)	44 (54,3)
Asthenie	15 (19,0)	14 (17,3)
Ermuedung	21 (26,6)	14 (17,3)
Schleimhautentzündung	14 (17,7)	2 (2,5)
Oedem peripher	11 (13,9)	8 (9,9)
Fieber	15 (19,0)	8 (9,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	37 (46,8)	22 (27,2)
Harnwegsinfektion	12 (15,2)	3 (3,7)
Untersuchungen	44 (55,7)	19 (23,5)
Alaninaminotransferase erhoecht	9 (11,4)	7 (8,6)
Aspartataminotransferase erhoecht	9 (11,4)	5 (6,2)
Kreatinin im Blut erhoecht	8 (10,1)	1 (1,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhoecht	12 (15,2)	7 (8,6)
Lipase erhoecht	9 (11,4)	4 (4,9)
Gewicht erniedrigt	23 (29,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	63 (79,7)	21 (25,9)
Appetit vermindert	31 (39,2)	5 (6,2)
Hyperglykaemie	53 (67,1)	9 (11,1)
Hypokaliaemie	8 (10,1)	2 (2,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	44 (55,7)	31 (38,3)
Arthralgie	15 (19,0)	13 (16,0)
Rueckenschmerzen	10 (12,7)	4 (4,9)
Schmerz in einer Extremitaet	9 (11,4)	4 (4,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 20.1 laut Angabe aus Modul 4; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. i.: nicht interpretierbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alpelisib + Fulvestrant N = 79	Placebo + Fulvestrant N = 81
SOLAR-1		
Gesamtrate SUEs	34 (43,0)	15 (18,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	4 (5,1)	2 (2,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (6,3)	0 (0)
Gastrointestinale Erkrankungen	8 (10,1)	1 (1,2)
Stomatitis	4 (5,1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (6,3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (7,6)	7 (8,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (13,9)	1 (1,2)
Hyperglykaemie	8 (10,1)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (7,6)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 20.1 laut Angabe aus Modul 4; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n .i.: nicht interpretierbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs^a (CTCAE Grad 3 / 4) – RCT, direkter Vergleich:
Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen,
Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alpelisib + Fulvestrant N = 79	Placebo + Fulvestrant N = 81
SOLAR-1		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad 3 / 4)	67 (84,8)	25 (30,9)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (5,1)	2 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	5 (6,3)	3 (3,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	20 (25,3)	0 (0)
Ausschlag	10 (12,7)	0 (0)
Ausschlag makulo-papuloes	7 (8,9)	0 (0)
Gastrointestinale Erkrankungen	13 (16,5)	2 (2,5)
Diarrhoe	5 (6,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (7,6)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	8 (10,1)	6 (7,4)
Untersuchungen	26 (32,9)	11 (13,6)
Alaninaminotransferase erhoehrt	4 (5,1)	1 (1,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhoehrt	7 (8,9)	5 (6,2)
Lipase erhoehrt	7 (8,9)	4 (4,9)
Gewicht erniedrigt	4 (5,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	34 (43,0)	6 (7,4)
Hyperglykaemie	28 (35,4)	0 (0)
Hypokalaemie	5 (6,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (8,9)	2 (2,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 20.1 laut Angabe aus Modul 4; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. i.: nicht interpretierbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alpelisib + Fulvestrant N = 79	Placebo + Fulvestrant N = 81
SOLAR-1		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	21 (26,6)	4 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (6,3)	0 (0)
Ausschlag	3 (3,8)	0 (0)
Erythem	1 (1,3)	0 (0)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (1,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (7,6)	1 (1,2)
Diarrhoe	3 (3,8)	0 (0)
Stomatitis	2 (2,5)	1 (1,2)
Dysphagie	1 (1,3)	0 (0)
Uebelkeit	1 (1,3)	0 (0)
Erbrechen	1 (1,3)	0 (0)
Mundschmerzen	0 (0)	1 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (5,1)	0 (0)
Schleimhautentzündung (mucosal inflammation)	2 (2,5)	0 (0)
Unerwünschte Arzneimittelwirkung	1 (1,3)	0 (0)
Ermüderung	1 (1,3)	0 (0)
Trockene Schleimhaut	1 (1,3)	0 (0)
Fieber	1 (1,3)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,3)	0 (0)
Ueberempfindlichkeit	1 (1,3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (1,3)
Pneumonie	0 (0)	1 (1,2)
Untersuchungen	5 (6,3)	1 (1,2)
Lipase erhöht	3 (3,8)	1 (1,2)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (1,3)	0 (0)
Glykosyliertes Haemoglobin erhöht	1 (1,3)	0 (0)
Amylase erhöht	0 (0)	1 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (6,3)	0 (0)
Hyperglykaemie	5 (6,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,3)	0 (0)
Osteonekrose des Kiefers	1 (1,3)	0 (0)

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, Zweit- und Folgelinientherapie im fortgeschrittenen Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alpelisib + Fulvestrant N = 79	Placebo + Fulvestrant N = 81
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,3)	1 (1,2)
Schwindelgefuehl	1 (1,3)	0 (0)
Rueckenmarkskompression	0 (0)	1 (1,2)
a. MedDRA-Version 20.1 laut Angabe aus Modul 4; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		