

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ^b mit einer PIK3CA-Mutation		
A1	postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
A2	Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erfolgte	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^c
B1	postmenopausale Frauen, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	eine weitere endokrine Therapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung^d oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist
B2	Männer, nach Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie als Monotherapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^c

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

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

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

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

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

Ergebnisse

Studienpool

Für die Nutzenbewertung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant ist die Studie SOLAR-1 relevant, in der die Kombination aus Alpelisib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant direkt verglichen wird. Die Studie SOLAR-1 ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geeignet, anhand von Teilpopulationen Aussagen zum Zusatznutzen von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant für die Fragestellungen A1 und B1 abzuleiten.