

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alpelisib (Piqray®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1)

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis.....	36
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	41
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	42
4.2 Methodik	58
4.2.1 Fragestellung	58
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	60
4.2.3 Informationsbeschaffung	64
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	64
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	64
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	65
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA	67
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	68
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	68
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	70
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	70
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	70
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	80
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	81
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	90
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	90
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	92
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	94
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA	95
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	98
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	112
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	113
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	114
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	114
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT	128

4.3.1.3.1.3	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT	138
4.3.1.3.1.4	Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – RCT	171
4.3.1.3.1.5	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT	188
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert als EORTC QLQ-C30 – RCT	198
4.3.1.3.1.7	Verträglichkeit – RCT	226
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	357
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (OS) – RCT	398
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben (PFS) – RCT	400
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – RCT	402
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: BPI-SF – RCT	415
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – RCT	419
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – RCT	424
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT	435
4.3.1.3.2.8	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT	479
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	498
4.3.2	Weitere Unterlagen	499
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	499
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	499
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	499
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	500
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	500
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	502
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	503
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	503
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	503
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	503
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	504
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	504
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	506
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	506
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	506
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	506
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	507
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	507
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	507
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	508
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	508

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	508
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	508
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	511
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	525
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	525
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	525
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	525
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	526
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	526
4.6	Referenzliste.....	527
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		537
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		541
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		544
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		546
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		564
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		599
Anhang 4-G : Separate Darstellungen zum 1. Datenschnitt, zu Subgruppenanalysen des 2. Datenschnitts und zum 3. Datenschnitt.....		617
Anhang 4-H : Separate Darstellung zu den Linear mixed effects model-Analysen (2. Datenschnitt)		618

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung..	44
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	51
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung..	63
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“	116
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-17: Erste antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation.....	122
Tabelle 4-18: „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“	128
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-22: „Tumoransprechen“ in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“	138
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-26: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zur „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30) in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)*	141
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Verschlechterung	142
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf* 151	
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	152
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	153
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	154
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	155
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	156
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	157
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	158
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*.....	159
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	160
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	161
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	162

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*.	163
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*..	164
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	165
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	166
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“	171
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-46: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)*	174
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Verschlechterung.....	175
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	180
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	181
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	182
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	183
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse* ...	184
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	185
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“	188
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-56: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zum Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)*	191
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Verschlechterung.....	192
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	195

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*	196
Tabelle 4-60: Operationalisierung „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“	198
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-62: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zur „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30) in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)	201
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Verschlechterung	202
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	210
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	211
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	212
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	213
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	214
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*	215
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)“ aus RCT: LMEM-Analyse*	216
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion)“ aus RCT: LMEM-Analyse*	217
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion)“ aus RCT: LMEM-Analyse*	218
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion)“ aus RCT: LMEM-Analyse*	219
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion)“ aus RCT: LMEM-Analyse*	220

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion)“ aus RCT: LMEM-Analyse*	221
Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Verträglichkeit“	226
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads.....	229
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse (SOC).....	231
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (SOC)..	240
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)	244
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse (PT).....	246
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) (PT).....	269
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PT).....	272
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten (SOC)	273
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten (PT).....	275
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtraten).....	277
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad 3/4)	282
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwerwiegende UE).....	286
Tabelle 4-90 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen: Parameter zur Demographie	359
Tabelle 4-91 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen: Therapiehistorie	360
Tabelle 4-92 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen: Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Metastasen.....	361
Tabelle 4-93 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen: Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression	362

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1) .	363
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1).....	365
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)	367
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)	369
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1) .	371
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1).....	374
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)	377
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)	380
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1).....	383
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1) .	384
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)	385
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1).....	386
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)	387
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1).....	389

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1).....	391
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1).....	393
Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	398
Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	400
Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	402
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	415
Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	419
Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	424
Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Ergebnisse der Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm.....	435
Tabelle 4-117: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu Merkmalen mit signifikantem Interaktionsterm.....	479
Tabelle 4-118: Übersicht zu Subgruppenanalysen bzgl. des Merkmals Baseline-ECOG-PS	491
Tabelle 4-119: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen.....	498
Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	500
Tabelle 4-121: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	500
Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	501
Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	501
Tabelle 4-124: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	502
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	504
Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	504
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	505

Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	505
Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	507
Tabelle 4-130: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	507
Tabelle 4-131: Ausmaß des Zusatznutzens Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	518
Tabelle 4-132: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	525
Tabelle 4-133: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase	538
Tabelle 4-134: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline	539
Tabelle 4-135: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials	540
Tabelle 4-136: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	541
Tabelle 4-137: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Studienregister „International Clinical Trials Registry Platform“ (ICTRP)	542
Tabelle 4-138: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Studienregister „EU Clinical Trials Register“ (EU-CTR).....	542
Tabelle 4-139: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Arzneimittelinformationssystem AMIS	542
Tabelle 4-140: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency	543
Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SOLAR-1.....	565
Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SOLAR-1.....	600

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie SOLAR-1 [96].....	108
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	120
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)	121
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019 (A) und 3. Datenschnitt 23. April 2020 (B)	126
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	132
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)	137
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	145
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	146
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	146
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	147
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	147
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	148
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	148
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	149

Abbildung 4-16: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	167
Abbildung 4-17: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/ Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019) .	167
Abbildung 4-18: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	168
Abbildung 4-19: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	168
Abbildung 4-20: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	169
Abbildung 4-21: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	169
Abbildung 4-22: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	170
Abbildung 4-23: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	170
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	176
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	177
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	177
Abbildung 4-27: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effect model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	186
Abbildung 4-28: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effect model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	186

Abbildung 4-29: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effect model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	187
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	193
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	193
Abbildung 4-32: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im mixed effect model für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Linear mixed effects model-Analyse (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	197
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	205
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	205
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	206
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	206
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	207
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	207
Abbildung 4-39: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – Veränderungen gegenüber Baseline im Verlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	222
Abbildung 4-40: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)...	223
Abbildung 4-41: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	223

Abbildung 4-42: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)...	224
Abbildung 4-43: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)...	224
Abbildung 4-44: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	225
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	290
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	290
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	291
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	291
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	292
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	292
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Psychiatrische Störungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	293
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	293
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	294
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des reproduktiven Systems und der Brust (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	294
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	295

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	295
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kardiale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	296
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	296
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ohren- und Labyrinth-Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	297
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	297
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	298
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	298
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	299
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	299
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	300
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	300
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	301
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	301
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	302

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	302
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	303
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	303
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	304
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	304
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	305
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	305
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	306
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	306
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	307
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	307
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	308
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	308
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Bauchschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	309

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	309
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alopezie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	310
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Anämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	310
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gelenkschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	311
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	311
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Asthenie/Schwäche (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	312
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Rückenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	312
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Serumkreatinin erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	313
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Husten (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	313
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Appetitabnahme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	314
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhoe (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	314
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Mundtrockenheit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	315
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Trockene Haut (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	315
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Geschmackssinnstörung (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	316

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspepsie/Verdauungsstörungen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	316
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspnoe (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	317
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fatigue (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	317
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	318
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kopfschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	318
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	319
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypertonie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	319
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypokaliämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	320
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schlaflosigkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	320
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schleimhautentzündung (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	321
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	321
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Periphere Ödeme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	322
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Juckreiz (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	322
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	323

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	323
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Makulopapulöser Hautausschlag (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	324
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stomatitis (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	324
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Harnwegsinfektion (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	325
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erbrechen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	325
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gewichtsabnahme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	326
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Obstipation (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	326
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Oberbauchschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	327
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aphthöse Ulzeration (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	327
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Zahnschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	328
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Nasopharyngitis (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	328
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektion des oberen Respirationstrakts (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	329
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lipase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	329
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Amylase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	330

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Extremitätenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	330
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Muskelspasmen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	331
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Myalgien (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	331
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Muskuloskelettale Schmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	332
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	332
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwindel (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	333
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ängstlichkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	333
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erythem (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	334
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lymphödem (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	334
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aufsteigende Hitze (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	335
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhoe (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	335
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	336
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	336
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypokaliämie (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	337

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lipase erhöht (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	337
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	338
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Makulopapulöser Hautausschlag (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	338
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gewichtsabnahme (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	339
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	339
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	340
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	340
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	341
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	341
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	342
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	342
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)	343
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	343
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	344

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	344
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	345
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	345
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pankreatitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	346
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pankreatitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	346
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	347
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	347
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	348
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	348
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	349
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	349
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	350
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	350

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019).....	351
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	399
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	399
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Vorherige Chemotherapie „adjuvant“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	401
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Vorherige Chemotherapie „neo-adjuvant“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	401
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Vorherige Chemotherapie „keine“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	402
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	405
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	406
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „ja“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	406
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „nein“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	407
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30.09.2019).	407
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30.09.2019).	408
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30.09.2019).	408

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Erstlinie, endokrin resistent“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	409
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Erstlinie, Endokrin sensitiv“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	409
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Zweitlinie, Progress nach (neo)adjuvanter Therapie und unter Erstlinie bei Metastasen“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	410
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Zweitlinie, Progress nach Therapie bei Metastasen“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	410
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „ja“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	411
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „nein“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	411
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Progesteron-Rezeptorstatus „positiv“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	412
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Progesteron-Rezeptorstatus „negativ“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	412
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus „beide positiv“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	413
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus „positiv/negativ“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	413
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30.09.2019).	414

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30.09.2019).	414
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	416
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	416
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	417
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	417
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	418
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	418
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „ja“ (Datenschnitt 30.09.2019)	420
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „nein“ (Datenschnitt 30.09.2019)	420
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Chemotherapie „Adjuvant“ (Datenschnitt 30.09.2019)	421
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Chemotherapie „Neoadjuvant“ (Datenschnitt 30.09.2019)	421

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Chemotherapie „Keine“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	422
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „ja“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	422
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „nein“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	423
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30. Sept.2019).....	427
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	427
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Tamoxifen-Therapie „ja“ (Datenschnitt 30. Sept.2019)	428
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Tamoxifen-Therapie „nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	428
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Erstlinie, endokrin resistent“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	429
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Erstlinie, Endokrin sensitiv“ (Datenschnitt 30.09.2019).....	429
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Zweitlinie, Progress nach (neo)adjuvanter Therapie und unter Erstlinie bei Metastasen“ (Datenschnitt 30.09.2019)...	430
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Zweitlinie, Progress nach Therapie bei Metastasen“ (Datenschnitt 30.09.2019)	430
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „Ja“ (Datenschnitt 30. Sept.2019)	431
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „Nein“ (Datenschnitt 30. Sept.2019)	431
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30. Sept.2019)	432
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	432
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30. Sept.2019).....	433
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	433
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungenmetastasen „nein“ (Datenschnitt 30. Sept.2019).....	434
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungenmetastasen „ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	434
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Art der Metastasen nur Knochen: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	442
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Art der Metastasen nur Knochen: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).	442
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Weiß“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	443
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Asiatisch“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	443
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Schwarz/afroamerikanisch“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	444

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Andere“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	444
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Psychiatrische Störungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Nur Knochenmetastasen: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	445
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Psychiatrische Störungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Nur Knochenmetastasen: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	445
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungenmetastasen: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	446
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungenmetastasen: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	446
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 0“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	447
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	447
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: E542K“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	448
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: E545X“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	448
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: H1047X“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	449
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Status: Primär resistent“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	449

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Status: Sekundär resistent“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	450
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Status: Sensitiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	450
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteronrezeptor-Status: positiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	451
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteronrezeptor-Status: negativ“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	451
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status: beide positiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	452
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status: positiv/negativ oder negativ/positiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	452
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 75 Jahre“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	453
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 75 Jahre“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	453
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	454
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	454
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	455

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Nordamerika“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	455
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	456
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit Tamoxifen: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	456
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit Tamoxifen: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	457
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	457
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	458
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika,, (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	458
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region Nordamerika“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	459
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	459
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	460
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	460
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	461
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „< 3 Metastasen“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	461

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „ ≥ 3 Metastasen“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	462
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 0“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	462
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	463
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	463
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	464
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	464
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	465
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	465
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	466
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	466
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 65 Jahre“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	467
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 65 Jahre“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	467

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	468
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	468
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	469
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	469
Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lebermetastasen: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	470
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lebermetastasen: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	470
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteron-Rezeptor-Status: positiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	471
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteron-Rezeptor-Status: negativ“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019).....	471
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status: beide positiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	472
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status: positiv/negativ oder negativ/positiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)	472
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (Datenschnitt 30. September 2019)	473

Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (Datenschnitt 30. September 2019)	473
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (Datenschnitt 30. September 2019).....	474
Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Nordamerika“ (Datenschnitt 30. September 2019).....	474
Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (Datenschnitt 30. September 2019)	475
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 75 Jahre“ (Datenschnitt 30. September 2019).....	475
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 75 Jahre“ (Datenschnitt 30. September 2019).....	476
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 30. September 2019).....	476
Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre Resistenz“ (Datenschnitt 30. September 2019).....	477
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (Datenschnitt 30. September 2019).....	477
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Anzahl Metastasen-Lokalisationen < 3“ (Datenschnitt 30. September 2019).....	478
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Anzahl Metastasen-Lokalisationen ≥ 3“ (Datenschnitt 30. September 2019).....	478

Abbildung 4-295: Flow-Chart der Studie SOLAR-1: Fokus auf Kohorte mit PIK3CA-Mutation (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)..... 596

Abbildung 4-296: Flow-Chart der Studie SOLAR-1: Fokus auf Kohorte mit PIK3CA-Mutation (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019) 597

Abbildung 4-297: Flow-Chart der Studie SOLAR-1: Fokus auf Kohorte mit PIK3CA-Mutation (3. Datenschnitt 23. April 2020)..... 598

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
AE	Adverse event (unerwünschtes Ereignis (s. UE))
AESI	Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AI	Aromataseinhibitor
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCRP	Breast cancer resistance protein
BPI-SF	Brief Pain Index – Short Form
BIRC	Blinded independent review committee (verblindetes unabhängiges Review-Komitee)
BYL719	Novartis interner Studiencode für Alpelisib
CBR	Clinical benefit rate (klinische Nutzenrate)
CDK	Cyclin dependent kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
CISH	Chromosome in situ hybridization
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete response (vollständiges Ansprechen)
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating Tumor DNA (Zirkulierende Tumor-DNA)
CYP	Cytochrom P450
DGGG	Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DFS	Disease-free survival (krankheitsfreies Überleben)
d. h.	das heißt

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
ECHO	Echokardiogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
EOT	End of treatment (Behandlungsende)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluorescent in situ hybridization
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor-positiv
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IHC	Immunohistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
IRT	Interactive Response Technology (beinhaltet „Interactive Voice Response System“ und „Interactive Web Response System“)
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LMEM	Linear mixed effects model
LLN	Lower limit of normal (Untere Grenze des Normwertes)
LS-Mean	Least Square Mean (adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Auswurfraction)
MBC	Metastatic Breast Cancer
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MCID	Minimal clinically important difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin (Ziel des Rapamycins im Säugetier)
MUGA	Multiple Gated Acquisition
NCCN	National Cancer Center Network
NCI	National Cancer Institut
NSAI	Nonsteroidal Aromatase Inhibitors = nicht-steroidale Aromatasehemmer
n.d.	nicht durchgeführt
n.e.	nicht erreicht
n.i.	nicht sinnvoll interpretierbar
n.i.A	n.i., da kein Ereignis im Alpelisib + Fulvestrant-Arm
n.i.P	n.i., da kein Ereignis im Placebo + Fulvestrant-Arm
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease (fortschreitende Erkrankung)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie

Abkürzung	Bedeutung
PgR	Progesteronrezeptor
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PIK3CA	Gen, welches die katalytische Untereinheit p110alpha von PI3K kodiert
PoC	Proof of Concept
PP	Per Protocol
PPS	Per-Protocol Set
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
qd	quaque die (einmal täglich)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Risk Ratio
SAE	Serious Adverse Event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (s. SUE))
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SEM	Standard error of the mean (Standardfehler des Mittelwertes)
StD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SISH	Silver-enhanced In Situ Hybridization
SMQs	Standardised MedDRA Queries
s. o.	siehe oben
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor-Node-Metastasis

Abkürzung	Bedeutung
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Obere Grenze des Normwertes)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Alpelisib (Piqray®) in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) [1] auf Grundlage der besten vorhandenen Evidenz zu beurteilen. Der Begriff „Fortschreiten“ im Sinne der Zulassung umfasst das Fortschreiten der Grunderkrankung sowohl nach einer adjuvanten Therapie als auch nach einer Therapie der metastasierten Erkrankung.

Da der zu erwartende Anteil der Männer in der Zielpopulation lediglich bei ca. 0,6 % liegt (s. Modul 3, Abschnitt 3.2.3) und zudem nur einer von 341 Patienten (0,3 %) in der Studie SOLAR-1 männlich war, wird nachfolgend in der Regel die Nomenklatur „Patientin“ bzw. „Patientinnen“ zur Beschreibung von beiden Geschlechtern verwendet.

Leicht abweichend zum letztendlich zugelassenen Anwendungsgebiet lautete das zum Zeitpunkt des gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV durchgeführten Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2019-B-010) angestrebte – und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mitgeteilte – Anwendungsgebiet: „Alpelisib wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, PIK3CA-mutierten, fortgeschrittenen Mammakarzinom mit Progression unter oder nach einer endokrin-basierten Therapie.“ Für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich daraus keine Konsequenzen, da das Anwendungsgebiet von Alpelisib auf das Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) eingegrenzt wurde. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt definiert [2]:

- Tamoxifen
oder
- Anastrozol
oder
- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung
oder
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (NSAI) gekommen ist.

Es ist anzumerken, dass die Zulassung von Fulvestrant einen Einsatz bei endokrin vorbehandelten Frauen nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vorsieht [3]. Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch feststellt, besteht diesbezüglich jedoch Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die auch auf eine vorangegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Aus diesem Grund sieht der G-BA in der vorliegenden besonderen Therapie- und Versorgungssituation einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall rechtfertigt, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen [2]. Dementsprechend werden in die vorliegende Nutzenbewertung auch Studien eingeschlossen, in denen Fulvestrant im Vergleichsarm bei Patientinnen eingesetzt wurde, die ausschließlich mit Aromatasehemmern vorbehandelt sind.

Die Bewertung erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (progressionsfreies Überleben (PFS), Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit*.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage der randomisierten kontrollierten klinischen Studie SOLAR-1 vorgenommen. Hierzu wurden alle Studien zu Alpelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden bzw. an denen Novartis finanziell beteiligt ist oder war. Um einen möglichst vollständigen Studienpool für die Nutzenbewertung zu generieren, wurde außerdem eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Zusätzlich wurde die Website des G-BA durchsucht und in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, das Suchportal „Clinical Data“ der EMA und die Studienregisterdatenbank des Arzneimittelinformationssystems (AMIS) nach laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen Studien mit Alpelisib im Indikationsgebiet Brustkrebs gesucht. Die Auswahl der relevanten Studien wurde anhand von prädefinierten Selektionskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die Kriterien in Tabelle 4-1 erfüllen.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie
E2	Intervention	Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gemäß der jeweiligen Fachinformation
E3	Vergleichstherapie	Eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen: <ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen - Anastrozol - Fulvestrant (für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen- oder AI-Behandlung) - Letrozol (für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) - Exemestan (für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) - Everolimus in Kombination mit Exemestan (für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen AI gekommen ist)
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben - Progressionsfreies Überleben - Krankheitssymptomatik - Gesundheitszustand - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Verträglichkeit
E5	Studientyp	RCT
Ausschlusskriterien		
A1	Studientyp	Tierexperimentelle Studien, in-vitro-Untersuchungen, gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen
A2	Dokumentationstyp	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News
Abkürzungen: AI, Aromataseinhibitor; HER, Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR, Hormonrezeptor; RCT, randomized controlled trial		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen (Evidenzstufe 1b). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde zudem das Verzerrungspotenzial der relevanten Studien beurteilt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV wurden dabei sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Da nur eine Studie eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie SOLAR-1, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit Progression unter oder nach einer endokrinen Aromatasehemmer-Therapie untersucht wurden.

Die Studie SOLAR-1 bildet in der Studienpopulation „PIK3CA-mutiert“ das Anwendungsgebiet gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab. Da das im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Fulvestrant für das Anwendungsgebiet der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, wurden die Ergebnisse der Studienpopulation mit PIK3CA-Mutation (nachfolgend als „Gesamtpopulation“ bezeichnet) für die Nutzenbewertung von Alpelisib herangezogen. Die „PIK3CA non-mutant“-Studienpopulation erfüllt das in Tabelle 4-1 dargestellte Einschlusskriterium E1 nicht, so dass deren Ergebnisse unberücksichtigt bleiben.

Zur SOLAR-1-Studie wurden drei Datenschnitte durchgeführt (12. Juni 2018, 30. September 2019 und 23. April 2020). Die Ergebnisse zum ersten Datenschnitt werden im Anhang 4-G dargestellt. Der zweite Datenschnitt beinhaltet nahezu vollständige Daten bzgl. PFS, patientenberichteten Endpunkten und Verträglichkeit, nachdem die Behandlung mit Alpelisib oder Placebo bei 318 von 341 Patientinnen (93,3 %) sowie Fulvestrant bei 308 von 341 Patientinnen (90,3 %) zu diesem Zeitpunkt beendet war. Bei 153 Todesfällen (44,9 %) ist der zweite Datenschnitt bzgl. Gesamtüberleben noch unreif. Die Auswertung zum dritten Datenschnitt erweitert die Datenbasis für die Analysen zum Gesamtüberleben, so dass die entsprechenden Ergebnisse im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 neben den Ergebnissen des zweiten Datenschnitts dargestellt werden. Zu den übrigen patientenrelevanten Endpunkten ergeben sich aufgrund der beim zweiten Datenschnitt bereits bei mehr als 90 % der Patientinnen abgeschlossenen Behandlung mit der Studienmedikation durch den kurzfristig vor der Dossier-Einreichung verfügbaren und im Anhang 4-G eingefügten dritten Datenschnitt im Vergleich zum zweiten Datenschnitt keine neuen Erkenntnisse.

Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (Tabelle 4-2), wobei die Auswertungen zur Krankheitssymptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Verträglichkeit aufgrund der im

Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber dem Placebo + Fulvestrant-Arm längeren Beobachtungszeiten auf Basis von Überlebenszeitanalysen durchgeführt wurden:

Gesamtüberleben (OS)

Die Ergebnisse der Studie SOLAR-1 zum OS waren beim zweiten Datenschnitt noch unreif mit 69 Sterbefällen (40,8 %) im Alpelisib + Fulvestrant-Arm (n = 169) und 84 Sterbefällen (48,8 %) im Vergleichsarm (n = 172). Bei einer Reduktion des Sterberisikos um 23 % wurde keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht (HR: 0,77 [95 % KI: 0,56; 1,06]; p = 0,11). Das mediane Gesamtüberleben war im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber dem Vergleichsarm um 9,4 Monate verlängert (40,6 vs. 31,2 Monate). Der dritte Datenschnitt ergab bzgl. des Medians zum Gesamtüberleben eine Differenz von 7,9 Monaten (39,3 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm versus 31,4 Monate im Placebo + Fulvestrant-Arm; HR: 0,86 [0,64; 1,15], p = 0,30) bei Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 36 Monaten von 54,8 % im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 45,3 % im Placebo-Arm.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS ist der primäre Endpunkt der SOLAR-1-Studie und ist als eigenständiger Endpunkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

So ergibt sich die Patienten- und Therapierelevanz des Endpunktes unter anderem direkt aus den Maßnahmen, die als unmittelbare Konsequenz der Progression getroffen werden müssen (z. B. die Beendigung der Behandlung). Mit dieser Begründung hat der G-BA auch eine Veränderung von Laborwerten der CTC/AE-Grade 3/4, die für die Patienten ebenfalls nicht unmittelbar spürbar ist, als patientenrelevant eingestuft [4]. In den Bewertungsverfahren zu Ribociclib haben IQWiG und G-BA unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, uneingeschränkt für die Bewertung herangezogen, obwohl diese maßgeblich durch veränderte Laborwerte bestimmt waren und somit die therapeutische Konsequenz (Therapieabbruch) auf Basis eines nicht spürbaren Ereignisses (veränderter Laborparameter) getroffen wird [5-7]. In Analogie hierzu muss somit auch eine radiologisch gemessene Progression, die in der Praxis aufgrund der Leitlinienempfehlung zum Therapiewechsel so gut wie immer in einem Therapieabbruch resultiert, als bewertungsrelevant angesehen werden.

Die Patientenrelevanz des PFS ergibt sich zudem aus den folgenden Zusammenhängen:

- Das PFS ist aus Sicht der Patientinnen ein relevanter Endpunkt. So stuften Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des PFS als zweitwichtigstes Behandlungsergebnis nach dem Gesamtüberleben ein [8]. Bereits das Wissen um eine drohende Krankheitsprogression kann zu Ängsten und Depressionen führen [9, 10]. Die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind somit für die Patientinnen als spürbare Linderung der Erkrankung erfahrbar.
- Patientinnen mit Erkrankungsprogression haben im Vergleich zu Patientinnen ohne Erkrankungsprogression massive Einbußen bei der Lebensqualität [11]. Die Befragung

von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem verlängerten PFS und einer besseren Lebensqualität [8, 12].

- Durch die mit der Bildgebung festgestellte Progression verliert die Patientin eine der wenigen (endokrin-basierten) Behandlungsoptionen. Mit jeder Therapielinie sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass eine nachfolgende antineoplastische Therapie eingeleitet werden kann [13]. Zudem nimmt die mediane Behandlungsdauer von Therapielinie zu Therapielinie ab, was als Zeichen für eine nachlassende Wirksamkeit gewertet werden kann [13].

In der SOLAR-1-Studie war das mediane PFS um 5,3 Monate von 5,7 Monaten im Vergleichsarm auf 11,0 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm signifikant verlängert. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos für Tod oder Progression unter Alpelisib + Fulvestrant um 36 % (HR: 0,64 [0,50; 0,81]; $p = 0,0002$).

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der Studie SOLAR-1 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über den Fragebogen BPI-SF erfasst. Bei den Zeiten bis zu einer anhaltend klinisch relevanten Verschlechterung wurden in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase des Krankheitsverlaufs noch keine bzw. eine nur schwach ausgeprägte Symptomatik aufweisen. Dementsprechend wurden in der SOLAR-1-Studie bei den Subgruppenanalysen zu Patientinnen mit einem Baseline-ECOG-Performance-Status (PS) 0 bei den Endpunkten zur Krankheitssymptomatik keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt. Dagegen zeigten sich für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1, der auf eine stärker ausgeprägte Tumorsymptomatik hinweist, unter Alpelisib + Fulvestrant gegenüber dem Vergleichsarm signifikante Verbesserungen bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Schmerzen (HR: 0,34 [0,15; 0,74]; $p = 0,005$), EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (HR nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Alpelisib + Fulvestrant-Arm]; $p = 0,024$), EORTC QLQ-C30 Obstipation (HR: 0,10 [0,01; 0,78]; $p = 0,007$) und BPI-SF Schmerz-Interferenz-Index (HR: 0,44 [0,19; 1,01]; $p = 0,043$).

Gesundheitszustand

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. In der Gesamtpopulation zeigten sich bei den Zeiten bis zu einer anhaltend klinisch relevanten Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Effektmodifikationen waren ebenso wie bei

der Krankheitssymptomatik durch das Merkmal Baseline-ECOG-PS festzustellen: Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 profitierten von Alpelisib + Fulvestrant durch gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verzögerte Zeiten bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der körperlichen Funktionsskala (HR 0,51 [0,26; 0,99], $p = 0,043$) und bei der Rollenfunktion (HR 0,44 [0,23; 0,83], $p = 0,009$).

Verträglichkeit

Bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Alpelisib + Fulvestrant (HR: 2,57 [2,01; 3,27]; $p < 0,001$ bzw. HR: 4,03 [2,95; 5,49]; $p < 0,001$ bzw. HR: 1,96 [1,19; 2,98]; $p < 0,001$ bzw. HR: 4,89 [2,46; 9,71]; $p < 0,001$). Diese Unterschiede waren zum einen maßgeblich durch transiente und reversible Hyperglykämien bedingt. Diese sind mit Standardmaßnahmen in der Regel oral therapierbar und verursachen als Laborbefunde bei den Patientinnen bei rechtzeitiger Therapie keine Beschwerden. Zum anderen traten häufig Hautreaktionen (Exanthem/Hautausschlag) und gastrointestinale Ereignisse auf. Auch diese sind in der Regel transient und gut behandelbar.

Die Nebenwirkungen von Alpelisib lassen sich durch ein entsprechendes Monitoring, therapeutische Maßnahmen und/oder Dosisreduktionen/-unterbrechungen gut kontrollieren [14]. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Alpelisib + Fulvestrant-Arm im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient, gut behandelbar und/oder nicht patientenrelevant eingestuft.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Therapie mit Alpelisib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant in der Gesamtpopulation zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung und bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 zu signifikanten Verbesserungen bei vier Parametern zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Schmerzen, EORTC QLQ-C30 Dyspnoe, EORTC QLQ-C30 Obstipation, BPI-SF Schmerz-Interferenz-Index). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch unerwünschte Ereignisse nicht beeinträchtigt und bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 in den Skalen zur körperlichen Funktion und zur Rollenfunktion signifikant verbessert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Phase-III-Studie SOLAR-1, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant

bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen Brustkrebs bei Fortschreiten der Erkrankung nach oder unter einer Aromatasehemmer-Therapie evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich:

Beim progressionsfreien Überleben zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Alpelisib + Fulvestrant bei einer Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 36 % gegenüber dem Vergleichsarm (HR: 0,64 [0,50; 0,81]; $p = 0,0002$). Dabei handelt es sich um eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV. Für die weiteren Morbiditäts-Endpunkte (Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation, da bei vielen Patientinnen aufgrund der fehlenden oder nur schwach ausgeprägten Symptomatik keine Verbesserungen zu erzielen waren. Dagegen zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Baseline-ECOG-PS: Bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 waren signifikante Vorteile für den Alpelisib + Fulvestrant-Arm bei den Parametern zur Krankheitssymptomatik EORTC QLQ-C30 Schmerzen (HR: 0,34 [0,15; 0,74]; $p = 0,005$), EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (HR nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Alpelisib + Fulvestrant-Arm]; $p = 0,024$), EORTC QLQ-C30 Obstipation (HR: 0,10 [0,01; 0,78]; $p = 0,007$) sowie BPI-SF Schmerz-Interferenz-Index (HR: 0,44 [0,19; 1,01]; $p = 0,043$) festzustellen. Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich in der Nutzenkategorie „**Morbidität**“ für die Gesamtpopulation ein **beträchtlicher Zusatznutzen** und für Patientinnen mit einem Baseline-ECOG-PS 1 ein **erheblicher Zusatznutzen** von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Nutzenkategorie Mortalität wurde in der Gesamtpopulation keine Signifikanz zugunsten von Alpelisib + Fulvestrant erreicht (Reduktion des Sterberisikos gemäß dem dritten Datenschnitt um 14 %; HR: 0,86 [0,64; 1,15]; $p = 0,30$). Das mediane Gesamtüberleben war im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber dem Vergleichsarm um 7,9 Monate verlängert (39,3 vs. 31,4 Monate). Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Alpelisib plus Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Dimension „**Mortalität**“ nicht belegt.

Bei den Lebensqualitätsparametern waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation festzustellen. Auch wenn der Zusatznutzen in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ daher als nicht belegt einzustufen ist, zeigen die Ergebnisse der SOLAR-1-Studie, dass die Lebensqualität unter der Behandlung mit der Alpelisib + Fulvestrant-Kombination auf einem vergleichbaren Niveau wie unter der Fulvestrant-Monotherapie gehalten wird und somit Vorteile der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie in der Dimension „Morbidität“ nicht mit Einbußen bei der Lebensqualität einhergehen.

Für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 war in der körperlichen Funktionsskala (HR 0,51 [0,26; 0,99], $p = 0,043$) und bei der Rollenfunktion (HR 0,44 [0,23; 0,83], $p = 0,009$) ein Effekt nachweisbar. Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich für Patientinnen mit einem Baseline-ECOG-PS 1 in der Nutzenkategorie „**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Für die Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie „unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ ergaben sich jeweils statistisch signifikante Nachteile von Alpelisib + Fulvestrant. Diese waren maßgeblich durch transiente und reversible Hyperglykämien, gastrointestinale Störungen und Exantheme/Hautausschläge bedingt, bei denen mit prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen jeweils Reduktionen von Häufigkeit und Schwere erreicht werden können. Die unerwünschten Ereignisse führten im Vergleich zu Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar und/oder nicht patientenrelevant eingestuft und rechtfertigen daher **keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens**.

Fazit

Der Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) ergibt sich aus der Verzögerung der Krankheitsprogression. Zugleich belegen die vorgelegten Daten, dass die Nebenwirkungen von Alpelisib + Fulvestrant nicht mit einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind. In der Gesamtschau verbleiben somit überwiegend positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit für die Gesamtpopulation im Indikationsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen. Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 profitierten von Alpelisib + Fulvestrant darüber hinaus durch signifikante Vorteile gegenüber Fulvestrant bei der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wobei hier der Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit als **erheblich** einzustufen ist.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019 und 3. Datenschnitt 23. April 2020)		
Gesamtüberleben (OS)	Gesamtpopulation: <u>2. Datenschnitt:</u> Median (Monate): 40,6 vs. 31,2 HR: 0,77 [0,56; 1,06]; p = 0,11 <u>3. Datenschnitt:</u> Median (Monate): 39,3 vs. 31,4 HR: 0,86 [0,64; 1,15]; p = 0,30	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: <u>2. Datenschnitt:</u> Median (Monate): 29,6 vs. 25,2 HR: 0,73 [0,44; 1,22]; p = 0,226 <u>3. Datenschnitt:</u> Median (Monate): 29,7 vs. 25,2 HR: 0,77 [0,47; 1,23]; p = 0,271	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Gesamtpopulation: Median (Monate): 11,0 vs. 5,7 HR: 0,64 [0,50; 0,81]; p = 0,0002 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 9,2 vs. 3,7 HR: 0,59 [0,38; 0,90]; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung** Fatigue	Gesamtpopulation: Median (Monate): 27,6 vs. 25,0 HR: 1,04 [0,71; 1,52]; p = 0,873	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 12,9 HR: 0,60 [0,31; 1,16]; p = 0,117	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,83 [0,12; 5,94]; p = 0,855	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1:	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,00 [0,00; n.i.A]; p = 0,488	
Schmerzen	Gesamtpopulation: Median (Monate): 33,2 vs. n.e. HR: 0,83 [0,53; 1,31]; p = 0,427	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 35,9 vs. 9,2 HR: 0,34 [0,15; 0,74]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Dyspnoe	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,37 [0,10; 1,44]; p = 0,135	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,00 [0,00; n.i.A]; p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Schlaflosigkeit	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,78 [0,39; 1,54]; p = 0,439	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,74 [0,25; 2,14]; p = 0,571	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,01 [0,45; 2,30]; p = 0,975	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,77 [0,18; 3,31]; p = 0,724	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,49 [0,18; 1,33]; p = 0,151	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,10 [0,01; 0,78]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Diarrhoe	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,62 [0,15; 17,92]; p = 0,692	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,177	Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – Zeit bis zur Verschlechterung*** Stärkster Schmerz	Gesamtpopulation: Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 1,08 [0,68; 1,70]; p = 0,735	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 38,7 vs. 14,8 HR: 0,65 [0,29; 1,45]; p = 0,278	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz-Schweregrad-Index	Gesamtpopulation: Median (Monate): 24,9 vs. n.e. HR: 1,00 [0,68; 1,49]; p = 0,966	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 38,7 vs. 9,2 HR: 0,51 [0,26; 1,01]; p = 0,050	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz-Interferenz-Index	Gesamtpopulation: Median (Monate): 41,5 vs. n.e. HR: 0,90 [0,60; 1,37]; p = 0,639	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. 11,2 HR: 0,44 [0,19; 1,01]; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung§ 7 Punkte-Kriterium	Gesamtpopulation: Median (Monate): 30,4 vs. 18,4 HR: 0,93 [0,65; 1,34]; p = 0,671	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 17,3 vs. 14,8 HR: 1,07 [0,55; 2,11]; p = 0,864	Zusatznutzen nicht belegt
10 Punkte-Kriterium	Gesamtpopulation: Median (Monate): 33,1 vs. 22,1 HR: 0,82 [0,56; 1,19]; p = 0,268	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 35,9 vs. 14,8 HR: 0,87 [0,43; 1,76]; p = 0,694	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ- C30) – Zeit bis zur Verschlechterung^{§§} Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Gesamtpopulation: Median (Monate): 19,4 vs. 20,0 HR: 1,04 [0,74; 1,48]; p = 0,839	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 11,5 HR: 0,68 [0,36; 1,31]; p = 0,244	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 30,4 vs. 24,9 HR: 0,77 [0,52; 1,13]; p = 0,179	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 7,5 HR: 0,51 [0,26; 0,99]; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Rollenfunktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 22,1 vs. 25,0 HR: 0,84 [0,58; 1,22]; p = 0,360	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 19,5 vs. 3,7 HR: 0,44 [0,23; 0,83]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Emotionale Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 24,9 vs. 26,9 HR: 0,99 [0,68; 1,44]; p = 0,943	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 19,5 vs. 12,0 HR: 0,54 [0,27; 1,05]; p = 0,059	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 31,9 vs. 25,6 HR: 0,83 [0,56; 1,24]; p = 0,375	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 33,1 vs. 14,3 HR: 0,61 [0,30; 1,28]; p = 0,191	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Soziale Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 30,4 vs. 30,4 HR: 1,15 [0,77; 1,71]; p = 0,517	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 14,8 HR: 0,59 [0,28; 1,26]; p = 0,162	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Gesamtpopulation: Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 4,03 [2,95; 5,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 3,54 [2,13; 5,87]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Gesamtpopulation: Median (Monate): 27,3 vs. n.e. HR: 1,96 [1,29; 2,98]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,3 vs. n.e. HR: 2,12 [1,02; 4,43]; p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[†] führten	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,89 [2,46; 9,71]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 3,70 [1,20; 11,39]; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) Hyperglykämie	Gesamtpopulation: Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 10,96 [6,57; 18,29]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 0,5 vs. n.e. HR: 11,91 [4,98; 28,51]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Exanthem/Hautausschlag	Gesamtpopulation: Median (Monate): 1,2 vs. n.e. HR: 9,84 [5,71; 16,96]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 3,8 vs. n.e. HR: 21,25 [5,03; 89,89]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwere kutane Reaktionen	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,081	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: nicht berechnet (kein Ereignis)	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen	Gesamtpopulation: Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 4,16 [1,82; 9,52]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 3,42 [0,69; 16,99]; p = 0,109	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,73 [0,16; 19,15]; p = 0,651	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,363	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gastrointestinale Toxizität	Gesamtpopulation: Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 3,97 [2,86; 5,50]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 3,13 [1,78; 5,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Pankreatitis	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,97 [0,46; 2,04]; p = 0,932	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,51 [0,12; 2,17]; p = 0,357	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Osteonekrose des Kiefers	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,39 [0,97; 19,88]; p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens[‡]
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,62 [0,03; 11,34]; p = 0,746	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>† Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung. Abbrüche der Studienmedikationen wegen unerwünschter Ereignisse: Alpelisib + Fulvestrant-Arm 26,0 % Alpelisib und 3,6 % Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant-Arm 5,8 % Placebo und 1,8 % Fulvestrant.</p> <p>‡ Überwiegend nicht-schwere Osteonekrose des Kiefers (CTCAE-Grad 1/2). CTCAE-Grad 3/4-Ereignisse lagen bei 4 von 11 Kieferosteonekrosen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm vor (kein signifikanter Unterschied versus Placebo + Fulvestrant: p = 0,067). Alle 11 Osteonekrosen des Kiefers traten bei Patientinnen auf, die mit Bisphosphonaten oder Denosumab vor/nach Einleitung der Alpelisib-Therapie behandelt worden waren. Daher wurde in die Fachinformation u. a. ein Passus aufgenommen, wonach Vorsicht geboten ist, wenn Alpelisib und Bisphosphonate oder Denosumab entweder gleichzeitig oder sequenziell verwendet werden.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status ; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis; n.i.A, nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Alpelisib + Fulvestrant-Arm; n.i.P, nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Placebo + Fulvestrant-Arm; OS, Overall survival; PFS, Progression-free survival; SOC, System Organ Class; VAS, Visual analogue scale</p>		

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Alpelisib (Piqray®) in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) auf Grundlage der besten vorhandenen Evidenz zu beurteilen.

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie dabei wie folgt definiert [2]:

- Tamoxifen *oder*
- Anastrozol *oder*
- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*

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

Es ist anzumerken, dass die Zulassung von Fulvestrant einen Einsatz bei endokrin vorbehandelten Patientinnen nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vorsieht [3]. Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch feststellt, besteht diesbezüglich jedoch Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die auch auf eine vorangegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Aus diesem Grund sieht der G-BA in der vorliegenden besonderen Therapie- und Versorgungssituation einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall rechtfertigt, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen [2]. Dementsprechend werden in die vorliegende Nutzenbewertung auch Studien eingeschlossen, in denen Fulvestrant im Vergleichsarm bei Patientinnen eingesetzt wurde, die ausschließlich mit Aromatasehemmern vorbehandelt sind.

Leicht abweichend zum letztendlich zugelassenen Anwendungsgebiet lautete das zum Zeitpunkt des gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV durchgeführten Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2019-B-010) angestrebte – und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mitgeteilte – Anwendungsgebiet: „Alpelisib wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, PIK3CA-mutierten, fortgeschrittenen Mammakarzinom mit Progression unter oder nach einer endokrin-basierten Therapie.“ Für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich daraus keine Konsequenzen, da das Anwendungsgebiet von Alpelisib auf das Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) eingegrenzt wurde.

Die Bewertung erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (progressionsfreies Überleben (PFS), Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit*.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Entsprechend den Vorgaben (s. o.) und den Standards der evidenzbasierten Medizin wurden zur Definition der Kriterien für den Einschluss von Studien, die für die Nutzenbewertung von Alpelisib relevant sind, folgende Aspekte berücksichtigt:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientyp
- Dokumentationstyp

Die festgelegten Kriterien richten sich nach der oben formulierten Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alpelisib.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch festhält, wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden, in dem eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht mehr indiziert ist [2].

Intervention

Die Intervention ist Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Alpelisib einmal täglich 300 mg (2 Filmtabletten zu 150 mg) [1]. Fulvestrant soll entsprechend den Angaben der Fachinformation verabreicht werden.

Vergleichstherapie

Studienkomparator können eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen sein (vgl. Abschnitt 4.2.1):

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

Endpunkte

Als Zielgrößen zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die nach der Verfahrensordnung des G-BA den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (als therapiebedingte Morbidität) zuzuordnen sind. Für das vorliegende Dossier werden daher folgende Endpunkte definiert:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Krankheitssymptomatik

- Gesundheitszustand

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3/4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Auf Patientenrelevanz und Validität der entsprechenden Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 näher eingegangen.

Studientyp

Für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung ist eine Evaluation anhand von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) möglich und praktisch durchführbar. Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen bevorzugt RCTs in die Nutzenbewertung einbezogen werden [15, 16]. Bei Verfügbarkeit mindestens einer geeigneten RCT werden deshalb Studien niedrigerer Evidenzstufe (nicht randomisierte vergleichende Studien, nicht vergleichende Studien, Fallserien oder Fallberichte) aus der Bewertung ausgeschlossen [15]. Tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Untersuchungen sowie gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen bleiben ebenfalls unberücksichtigt.

Dokumentationstyp

Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar sind, werden aus der Bewertung ausgeschlossen, da bei Fehlen umfassender Informationen Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit der Studie nicht bewertet werden können. Ausgeschlossen werden außerdem Sekundärpublikationen, die über die in den Studienberichten/Originalpublikationen dargestellten Daten hinaus keine neuen Informationen enthalten, sowie Übersichtsarbeiten und andere Publikationen, die unsystematisch Ergebnisse anderer Studien berichten, kommentieren oder zusammenfassen.

Zusammenfassende Übersicht

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie
E2	Intervention	Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gemäß der jeweiligen Fachinformation
E3	Vergleichstherapie	Eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen: <ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen - Anastrozol - Fulvestrant (für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen- oder AI-Behandlung) - Letrozol (für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) - Exemestan (für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) - Everolimus in Kombination mit Exemestan (für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen AI gekommen ist)
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben - Progressionsfreies Überleben - Krankheitssymptomatik - Gesundheitszustand - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Verträglichkeit
E5	Studientyp	RCT
Ausschlusskriterien		
A1	Studientyp	Tierexperimentelle Studien, in-vitro-Untersuchungen, gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen
A2	Dokumentationstyp	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News
Abkürzungen: AI, Aromataseinhibitor; HER, Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR, Hormonrezeptor; RCT, randomized controlled trial		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte

kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche zielte darauf ab, alle Publikationen zu Alpelisib im Indikationsbereich „Brustkrebs“ zu erfassen.

Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Suche wurde dabei so sensitiv wie möglich gehalten. So wurde weder eine Beschränkung in Bezug auf eine definierte Vergleichstherapie noch auf den Zeitpunkt der Veröffentlichung oder der Sprache vorgenommen.

In den Datenbanken EMBASE und MEDLINE wurde mit Hilfe des validierten Filters nach Wong et al. [17] eine Einschränkung hinsichtlich randomisierter kontrollierter Studien vorgenommen. Die Suche wurde am 29.07.2019 durchgeführt und am 19.06.2020 aktualisiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR,

www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Recherche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Um die Sensitivität der Suche so hoch wie möglich zu halten, wurden die Suchbegriffe auf „Alpelisib“ und Synonyme des Wirkstoffnamens beschränkt. Beschränkungen der Recherchestrategien auf die Indikation oder die Studienphase wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Recherche wurde am 29.07.2019 durchgeführt und am 19.06.2020 aktualisiert.

Ebenso wurden Suchen nach relevanten Treffern zum Arzneimittel Alpelisib in der Studienregisterdatenbank AMIS und im Clinical Data Suchportal der EMA am 24.06.2020 durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Website des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Website immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Die Webseite des G-BA wurde am 24. Juni 2020 mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studien durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffen gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Liste der Treffer wurde zunächst auf Basis von Titel und Abstract und auf Grundlage der prädefinierten Selektionskriterien (Tabelle 4-3) von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Publikationen, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen.

Die Volltexte der potenziell relevanten Studien wurden ebenfalls anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diskutiert und im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie sowohl unter allgemeinen (endpunktübergreifenden) als auch endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Dazu wurde vornehmlich der Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) sowie das Studienprotokoll und verfügbare Volltextpublikationen herangezogen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen Methodik ab (siehe grauer Kasten in diesem Abschnitt 4.2.4).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden dem Studienprotokoll bzw. dem Studienbericht entnommen und sind zusammen mit der Darstellung des Patientenflusses (Flow-Chart) in Anhang 4-E dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Im Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulation sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1 zu der für die Bewertung relevanten Studie SOLAR-1 dargestellt.

In der Studie SOLAR-1 wurden in das Kollektiv mit PIK3CA-Mutation 340 postmenopausale Patientinnen und ein Mann eingeschlossen. Die weitere Beschreibung der Patientenpopulation umfasst demographische Charakteristika wie Alter und ethnische Zugehörigkeit, Region, Gewicht, sowie krankheitsspezifische Daten zur Erfassung der Krankheitsschwere. Dazu wurde der physische Zustand der Patientinnen und ihre Möglichkeit zur Teilnahme am alltäglichen Leben mit Hilfe des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status und das Tumorstadium entsprechend der TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation angegeben. Weitere erfasste Charakteristika betrafen den histologischen Differenzierungsgrad des Tumors, Zahl und Lokalisation von Metastasen, Zeit seit initialer Diagnose des Primärtumors, Zeit zwischen initialer Diagnose und erster Progression, Rezeptorstatus (HR, HER2) sowie Vorbehandlungen.

Endpunkte

Als patientenrelevant werden Effekte der Interventionen verstanden, die die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben der Patientin betreffen [16]. In die Nutzenbewertung wurden patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen, die dazu geeignet sind, Aussagen hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, des Überlebens ohne Fortschreiten der Grunderkrankung, der Verbesserung bzw. der Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität zu treffen.

Dabei wurden die folgenden in der für die Bewertung relevanten Studie SOLAR-1 erhobenen Endpunkte als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Krankheitssymptomatik
 - Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)
- Gesundheitszustand
 - Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire (EQ-5D VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
 - Hyperglykämie
 - Exanthem/Hausausschlag
 - Schwere kutane Reaktionen
 - Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen
 - Pneumonitis
 - Gastrointestinale Toxizität
 - Pankreatitis
 - Osteonekrose des Kiefers

Die Patientenrelevanz der oben genannten Endpunkte begründet sich dabei wie im Folgenden ausgeführt.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) ist definiert als der Zeitraum von Studienbeginn bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Es besteht allgemeiner Konsens, dass das Gesamtüberleben einen direkt patienten- und bewertungsrelevanten Endpunkt darstellt [16, 18-21].

Speziell in der Onkologie ist das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und auch in einem Rapid Report des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird eine Verlängerung des Gesamtüberlebens als herausragendes Therapieziel beschrieben [22].

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgte mittels Bildgebung entsprechend den Vorgaben von European Medicines Agency (EMA) [18, 23] und Food and Drug Administration (FDA) [21] anhand der standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien, Version 1.1 [24].

Die wiederholte Bildgebung zum frühzeitigen Erkennen einer Progression vor Auftreten von Symptomen gehört zum Behandlungsstandard beim fortgeschrittenen Mammakarzinom. Beispielsweise wird in den Onkopedia-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) im Abschnitt *„HR positives Mammakarzinom, endokrine Therapie bei Fernmetastasen“* folgendes angegeben: *„Das Ansprechen auf die Systemtherapie wird alle 2 bis 3 Monate, d. h. nach jeweils 2-3 Zyklen, mittels klinischer Untersuchung, Bestimmung geeigneter Laborparameter und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert.“* [25]

Der G-BA beschreibt in seinen Empfehlungen für *„Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs“* die Bedeutung der Kontrolluntersuchungen wie folgt: *„Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können“* [26]. Das Ergebnis der Bildgebung ist für die Patientin relevant, da sich hieraus eine von drei möglichen Konsequenzen ergibt: Entweder die Fortführung der bisherigen Therapie oder die Notwendigkeit zum Wechsel auf die nächstfolgende Therapielinie oder die Erkenntnis, dass eine antineoplastische Therapie nicht mehr sinnvoll ist.

Jede dokumentierte Progression vergegenwärtigt der Patientin das Scheitern der aktuellen Therapielinie und damit das Fortschreiten der Tumorerkrankung mit nachteiligen Folgen für die Prognose. Die Wahrscheinlichkeit, nach dem Scheitern einer Therapie eine erneute Hormon- oder Chemotherapie einleiten zu können, verringert sich mit jeder Therapielinie. Daten des prospektiven Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) zeigen einen Anstieg des

Anteils der verstorbenen Patientinnen von 14,2 % vor Beginn der zweiten Therapielinie auf 24,5 %, 32,3 % und 40,6 % vor Beginn der dritten, vierten und fünften Therapielinie [13]. Das möglichst lange Verbleiben in der ersten oder zweiten Therapielinie ist auch in Anbetracht der folgenden Feststellung der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) von Bedeutung: *„Insbesondere in frühen Therapielinien ist das Hinauszögern einer Krankheitsprogression von Bedeutung, da viele Patientinnen noch asymptomatisch sind.“* [27]

Prof. Dr. med. Michael Lux (Leitender Oberarzt der Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen) berichtete über seine Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag: *„Jedes Fortschreiten der Erkrankung ist eine psychische Belastung und wird von dem Patienten als Katastrophe erlebt. Aus diesem Grund wird eine verlängerte Zeit bis zur Progression von ihm als erheblicher Vorteil wahrgenommen.“* [28] Die Patientenrelevanz des PFS wurde auch von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) in Anbetracht von Erkenntnissen aus einer Präferenzstudie [8] bestätigt [12]: *„In einer Befragung von 282 Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom konnten Hurvitz et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Verlängerung des PFS und einer verbesserten Lebensqualität zeigen [8]. Dies deckt sich mit den Erfahrungen in praxis bei der Behandlung metastasierter Brustkrebspatientinnen. [...]“* Zudem zeigen Daten aus dem deutschen PRAEGNANT-Register, dass Patientinnen mit Erkrankungsprogression im Vergleich zu Patientinnen ohne Erkrankungsprogression massive Einbußen bei der Lebensqualität haben [11]. Andere Untersuchungen verdeutlichen, dass bereits das Wissen um eine drohende Krankheitsprogression zu Ängsten und Depressionen führen kann [9, 10].

Das PFS wird durch das IQWiG regelhaft dann nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen, wenn die Erfassung auf Basis bildgebender Verfahren erfolgt [29]. In der klinischen Versorgung hat eine Progression jedoch die oben beschriebenen direkten und unmittelbaren Konsequenzen, die sowohl als therapie relevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden (z. B. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zusätzliche Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen, Wechsel der Therapie). Solche therapeutischen Konsequenzen sind auch dann patienten- und bewertungsrelevant, wenn sie auf Basis eines nicht direkt spürbaren Ereignisses getroffen werden. Tatsächlich hat der G-BA bei der Nutzenbewertung von Eribulin mit eben dieser Begründung die Patientenrelevanz einer Grad 3/4-Neutropenie festgestellt: Auch wenn diese nicht per se symptomatisch sei, so habe sie doch unmittelbare Konsequenzen für die Patientin, zu denen unter anderem Maßnahmen zählten, die zwingend ergriffen werden müssten, wie z. B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen, die Anwendung von Granulozyten-stimulierenden Faktoren, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z. B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen [4]. Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang, dass eine Progression für die betroffenen Patientinnen eine erheblich größere Bedeutung hat als eine Neutropenie. Denn im Gegensatz zu einer reversiblen Verminderung der Neutrophilenzahl kann eine Progression nicht durch eine einfache Dosisanpassung oder Therapieunterbrechung rückgängig gemacht werden.

Da eine Verlängerung der krankheitsfreien Zeit in anderen Indikationen für den Patienten bzw. die Patientin als wertvoll anerkannt ist [30], weist analog dazu ein zusätzliches Intervall ohne Progression der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen patientenrelevanten Nutzen auf. Das mediane PFS wurde in der SOLAR 1-Studie durch Alpelisib im Median um 5,3 Monate von 5,7 auf 11,0 Monate verlängert. Der in den ASCO-Empfehlungen zur klinisch bedeutsamen PFS-Verlängerung angegebene Zielwert von 4 Monaten wird somit übertroffen [31]. Dies führt zu einer direkten Patientenrelevanz, da Patientinnen mit Metastasen ohne eine wirksame Therapie in diesem langen Zeitraum spürbare symptomatische Verschlechterungen entwickeln können. Direkte Auswirkungen hat dies für Patientinnen, bei denen Folgetherapien entweder ohne Wirkung bleiben oder nicht mehr eingeleitet werden.

In Anbetracht dieser Erkenntnisse ist nachvollziehbar, dass die Messung des PFS als Endpunkt bei einer Vielzahl von onkologischen Indikationen zum Standard gehört. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) spricht dem progressionsfreien Überleben in ihrer Leitlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ per se eine direkte Patientenrelevanz zu: „*Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient*“ [18]. Dementsprechend wird im vorliegenden Dossier der primäre Endpunkt der SOLAR-1-Studie PFS als patientenrelevanter Endpunkt in die Nutzenbewertung einbezogen.

Krankheitssymptomatik

Eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik entspricht einem direkt für den Patienten wahrnehmbaren klinischen Nutzen der Therapie [21]. Erkrankungssymptome können zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands, zu Beeinträchtigungen der Alltagsfunktionen und zu Einbußen bei der Lebensqualität führen. Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt.

Daten zu patientenberichteten Endpunkten wurden in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie SOLAR-1 in regelmäßigen Abständen bis zum Zeitpunkt der Progression erhoben [32, 33]. Nach dem Behandlungsende wurden Evaluationen zu patientenberichteten Endpunkten nur fortgesetzt, wenn die Therapie aus anderen Gründen als Tod, „Loss-to-Follow-up“, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Krankheitsprogression beendet wurde. Andere Gründe waren insbesondere Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Da die Beobachtungsdauer für patientenberichtete Zielgrößen aufgrund der Verzögerung der Krankheitsprogression unter der Therapie mit Alpelisib im Interventionsarm relevant länger war als im Vergleichsarm, müssen unterschiedliche Beobachtungsdauern bei der Bewertung berücksichtigt werden. Die Auswertung erfolgte daher auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung. Diese Operationalisierung berücksichtigt die variablen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen und stellt somit ein adäquates Verfahren für die Schätzung des zugehörigen Effektmaßes dar [34-36]. Darüber hinaus wird aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung (chronische Verschlechterung, keine Heilung) eher von einer Verschlechterung patientenberichteter Zielgrößen ausgegangen, weshalb der Endpunkt über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen wird [35, 37]. Zur Erhebung der

Krankheitssymptomatik wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der BPI-SF herangezogen.

EORTC QLQ-C30

Der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC ist spezifisch für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und validiert [38-40]. Zusätzlich zu den Items, die die Lebensqualität abfragen (s. u.), umfasst der EORTC QLQ-C30 einige Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten erfassen [38]. „Finanzielle Schwierigkeiten“ bilden kein Symptom ab und hängen u. a. von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des Lebensstandards ab, weshalb die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nach Einschätzung des IQWiG nicht als gewährleistet angesehen werden kann [41]. Dementsprechend wird das Item „finanzielle Schwierigkeiten“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für den Fragebogen wurde von Osoba et al. [42] eine minimale klinisch relevante Differenz (MCID, minimal clinically important difference) abgeleitet. Dementsprechend wird eine Veränderung von 5–10 Punkten von den Patienten als „gering“ empfunden, eine Veränderung von 10–20 Punkten als „moderat“ und eine Veränderung von mehr als 20 Punkten als „sehr groß“.

Bei dem Fragebogen QLQ-C30 der EORTC handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das die Lebensqualität adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen darzustellen vermag. Auch das IQWiG und der G-BA bestätigen, dass das Instrument als valide und für die Bewertung der Lebensqualität relevant angesehen wird [35, 36, 43, 44]. Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurden dabei – gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA – die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen und die Einzelsymptome der Messung der Krankheitssymptome dienten. Eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der jeweiligen Skala wurde dabei als klinisch relevant eingestuft [42, 44].

Entsprechend der Modulvorlage werden zu den mittels einer Skala erhobenen EORTC QLQ-C30-Endpunkten auch die Werte im Studienverlauf angegeben sowie „Linear mixed-effects-model“ (LMEM)-Analysen durchgeführt, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigen.

BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form)

Schmerz ist ein häufiges Symptom bei Brustkrebspatientinnen, das sich direkt auf die Lebensqualität auswirkt [45]. Die Quantifizierung des Schmerzausmaßes und der Auswirkungen auf das Leben der Patientinnen ist damit direkt patientenrelevant.

Der BPI-SF ist ein Instrument, das spezifisch zur Schmerzbewertung bei Krebspatienten entwickelt wurde [46]. Der Fragebogen besteht aus 11 verschiedenen Fragen (Items), die zwei Dimensionen abbilden: Schmerzintensität (einschließlich des Items stärkster Schmerz) und Schmerzbeeinträchtigung. Die Schmerzintensität (Item 3-6) erfasst den stärksten Schmerz, geringsten Schmerz, durchschnittlichen Schmerz und momentanen Schmerz. Die Ergebnisse

der 4 Items werden zu einem Index des Schmerzschweregrades (*pain severity index*) aggregiert. Item 3, welches den stärksten Schmerz der letzten 24 Stunden quantifiziert, wird zusätzlich separat als Kategorie dargestellt. Die Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten durch Schmerzen (Items 9a-g) wird über Skalen zur allgemeinen Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normalen Belastung, Beziehung mit anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude abgebildet. Die Ergebnisse aller 7 Items werden zu einem Index der Schmerzbeeinträchtigung (*pain interference index*) aggregiert. Alle Fragen werden über Skalen von 0 („keine Beeinträchtigung“) bis 10 („vollständige Beeinträchtigung“) erhoben.

Der BPI-SF ist ein etabliertes, in mehreren Ländern und Sprachen validiertes Instrument, um das Schmerzausmaß sowie dessen Auswirkungen auf die Ausübung von Tätigkeiten des alltäglichen Lebens zu bewerten [46, 47]. Die kurze Form des Fragebogens wurde explizit für den deutschen Gebrauch validiert [48]. Der G-BA bestätigt, dass der BPI-SF ein valides Instrument zur Darstellung des Schmerzes darstellt und patientenrelevant ist [49-51]. Für die Kategorie „stärkster Schmerz“ wurde im Rahmen einer Studie mit Brustkrebspatientinnen eine Veränderung um ≥ 2 Punkte als klinisch relevanter Schwellenwert (MCID) festgelegt [52, 53], der auch von IQWiG und G-BA bereits als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung akzeptiert wurde [54, 55]. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der Items „stärkster Schmerz“, „Schmerz-Schweregrad-Index“ und „Schmerz-Interferenz-Index“ basierend auf der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 2 Punkte dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Entsprechend der Modulvorlage werden zu den mit einer Skala erhobenen drei BPI-SF-Endpunkten auch die Werte im Studienverlauf angegeben sowie „Linear mixed-effects-model“ (LMEM)-Analysen durchgeführt, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigen.

Gesundheitszustand

Der aktuelle Gesundheitszustand ist für die Patientin direkt erfahrbar und deshalb ein Endpunkt mit unmittelbarer Patientenrelevanz.

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens (EQ-5D-5L, Version 4.0), einem indikationsübergreifenden Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes enthält [56]. Die fünf Dimensionen weisen jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, mäßige und extreme Probleme) auf, deren Kombination 243 mögliche Gesundheitszustände abbilden. Diese werden mit Hilfe einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz in einen Lebensqualitätsindex transformiert [57]. Da die Bewertung des Gesundheitszustandes somit nicht durch die Patientin selbst, sondern durch Dritte vorgenommen wird, schließen G-BA und IQWiG den Indexwert im Allgemeinen nicht in die Nutzenbewertung mit ein (z. B. [58-60]), weshalb auch im vorliegenden Fall davon abgesehen wurde.

Die visuelle Analogskala erfasst den aktuellen durch den Patienten bewerteten Gesundheitszustand auf einer Skala von 0–100 [57]. Als validiertes Erhebungsinstrument wird sie regelhaft zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen in onkologischen Studien eingesetzt [56, 61]. Auch das IQWiG bestätigt, dass die EQ-5D VAS grundsätzlich valide ist und die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sind [36, 62]. Das Instrument wird durch den G-BA und das IQWiG im Allgemeinen der Morbidität zugeordnet [62].

Analog zur Operationalisierung der Krankheitssymptomatik erfolgte die Auswertung des Gesundheitszustandes auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung. Eine klinisch relevante Differenz wurde von Pickart et al. mit Hilfe eines ankerbasierten Verfahrens bestimmt, wobei sowohl der ECOG-Performance-Status als auch FACT-G-Quintile als Anker dienten [63]. Da die Beurteilung des ECOG-Status durch den behandelnden Arzt und nicht durch die Patientin selbst erfolgt, wurde insbesondere die Validierung mittels FACT-G als relevant erachtet, auf Basis derer die Autoren eine MCID von 7 Punkten ableiten. Zusätzlich bestimmen die Autoren über einen verteilungsbasierten Ansatz ein Responsekriterium von 10 Punkten [63]. Da grundsätzlich ankerbasierte Verfahren zur Bestimmung eines Responsekriteriums zu bevorzugen sind [64], wurde ein Schwellenwert von 7 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen. Zusätzlich wurde im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers eine Sensitivitätsanalyse basierend auf dem Relevanzkriterium von 10 Punkten dargestellt. Im Gegensatz zu Bewertungen des IQWiG wurde die Verwendung der beiden Responsekriterien vom G-BA jedoch im Rahmen anderer Nutzenbewertungen akzeptiert und wird daher nachfolgend in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen [50, 65-67].

Entsprechend der Modulvorlage werden zu dem mittels VAS erhobenen patientenberichteten Endpunkt auch die Werte im Studienverlauf angegeben sowie eine „Linear mixed effects model“ (LMEM)-Analyse durchgeführt, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant eingestuftem Endpunkt [19]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist darüber hinaus eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebserkrankter Patienten. Sie spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie auf das Patientenbefinden und den Alltag wider [22]. Der Nachweis einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestaltet sich laut G-BA dann als schwierig, wenn z. B. die Behandlung auf die Verhinderung späterer Ereignisse abzielt, z. B. wenn für die Hinauszögerung der Progression eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen in Kauf genommen wird [68, 69]. Gleichzeitig ist bei der Behandlung des metastasierten Brustkrebs, die nicht mehr auf eine Heilung abzielt [70], die Lebensqualität der wesentliche Fokus der Therapie. Ein wichtiges Therapieziel ist der Erhalt des Lebensqualitätsniveaus. Dementsprechend ist die adäquate Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in solchen Therapie-settings von hoher Relevanz, um eine dauerhafte Verschlechterung durch die Therapie auszuschließen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung mit Hilfe des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Dieser enthält neben den oben beschriebenen Symptomskalen eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) und fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden. Analog zur Operationalisierung der Krankheitssymptomatik erfolgte die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verringerung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde [35, 71]. Dieser Schwellenwert für eine minimale klinisch relevante Differenz wurde bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA akzeptiert [72-75].

Entsprechend der Modulvorlage werden zu den mittels einer Skala erhobenen EORTC QLQ-C30-Endpunkten auch die Werte im Studienverlauf angegeben sowie „Linear mixed effects model“ (LMEM)-Analysen durchgeführt, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse können einen direkten Einfluss auf den spürbaren Gesundheitszustand haben und damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant sein. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten, unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität), wobei Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse Kriterien zur Differenzierung darstellen. In Kombination mit den Wirksamkeitsendpunkten dient die Dokumentation unerwünschter Ereignisse der Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der für die Bewertung relevanten Studie SOLAR-1 erfolgte gemäß internationalen Standards und ist somit valide. Die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Interventionsarm war relevant länger als im Kontrollarm (mediane Behandlungsdauer beim zweiten Datenschnitt: Alpelisib 5,5 Monate und Fulvestrant 8,3 Monate im Interventionsarm versus Placebo 4,6 Monate und Fulvestrant 5,5 Monate im Kontrollarm). Daher wurden gemäß der Vorgehensweise des IQWiG Auswertungen basierend auf Time-to-Event-Analysen erstellt [34, 35, 76-78].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde neben der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen⁵ sowie der Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, auch unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads jeweils nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung betrachtet. Diese umfassen unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm, schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3/4 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von jeweils $\geq 5\%$ in

⁵ Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind.

mindestens einem Studienarm, alle unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten sowie unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse (AESI). Zusätzlich gilt für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad, dass diese im Falle des Auftretens bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm dargestellt werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, entfällt auch die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Stabilität der Ergebnisse bezüglich methodischer Faktoren im Rahmen meta-analytischer Untersuchungen.

Für den primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ liegen die nachfolgend aufgeführten Sensitivitätsanalysen nur zum ersten Datenschnitt vor und werden deshalb nicht vollumfänglich dargestellt bzw. in die Nutzenbewertung einbezogen:

- Bestimmung des PFS durch ein unabhängiges radiologisches Komitee (BIRC) für etwa 50 % der Patientenpopulation

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

- Analyse unter Verwendung des Per-Protocol-Sets anstelle des Full-Analysis-Sets
- Verwendung anderer Zensierungsregeln
- Logrank-Test und Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierung
- Stratifiziertes multivariates Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung nach Baseline-Variablen⁹
- Mit „actual event“¹⁰- und „backdating“¹¹-Analysen wurde der Einfluss von fehlenden radiologischen Scans auf das Gesamtergebnis untersucht
- Zensierung bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ gemessen mittels der VAS-Skala des EQ-5D wurde bei der Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, im Rahmen derer anstelle des Relevanzkriteriums von 7 Punkten ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde. Während der Schwellenwert von 7 Punkten auf einer ankerbasierten Validierung beruht, resultiert der Wert von 10 Punkten aus einem verteilungsbasierten Ansatz (siehe Abschnitt 4.2.5.2) [63].

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

⁹ Baseline-ECOG-PS (0 vs. 1), Knochenmetastasen bei Baseline (ja vs. nein), Anzahl der vorherigen Therapielinien im jeglichen Setting (Erstlinie vs. Zweitlinie) und Region

¹⁰ Anders als bei der Primäranalyse wurde ein Progressionsevent auch dann gezählt, wenn es nach zwei oder mehr fehlenden Tumorevaluationen auftrat.

¹¹ Wie bei der „actual event“-Analyse wurden alle Progressionsevents gezählt, auch wenn vorangegangene Evaluationen fehlten. Im Unterschied zur „actual event“-Analyse wurden die Ereignisse nach fehlenden Evaluationen aber rückdatiert.

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

A priori geplante Subgruppenanalysen

Für das progressionsfreie Überleben wurden die für den Fall einer Signifikanz der Primäranalyse a priori geplanten Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen dargestellt:

Demographie:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Ethnie (weiß vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. andere)
- Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)
- Baseline-ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)

- Endokriner Status auf Basis der letzten endokrinen Therapie (primär resistent vs. sekundär resistent vs. sensitiv) mit Definitionen wie folgt [79]:¹²
 - Primär resistent: Rezidiv < 24 Monate während einer endokrinen Therapie im adjuvanten Setting oder Progression < 6 Monate während einer endokrinen Therapie im metastasierten Setting vs.
 - Sekundär resistent: Rezidiv ≥ 24 Monate während einer endokrinen Therapie im adjuvanten Setting oder Rezidiv < 12 Monate nach Ende der endokrinen Therapie im adjuvanten Setting oder Progression ≥ 6 Monate während einer endokrinen Therapie im metastasierten Setting vs.
 - Endokrin sensitiv: Rezidiv ≥ 12 Monate nach Ende einer endokrinen Therapie im adjuvanten Setting oder Progression ≥ 12 Monate nach Ende einer endokrinen Therapie im metastasierten Setting

Therapiehistorie

- Endokriner Status und Therapielinie:
 - (a) rezidiert mit Progression > 12 Monate seit Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung vs.
 - (b) rezidiert mit Progression > 12 Monate seit Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und mit dann nachfolgendem Progress mit Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapie der metastasierten Erkrankung vs.
 - (c) rezidiert mit Progression unter einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie oder ≤ 12 Monate seit Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung vs.
 - (d) neu diagnostizierter fortgeschrittener Brustkrebs, dann Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapielinie
- Therapielinie: Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit Definitionen wie folgt:
 - Erste endokrine Therapie (s. Gruppen (a) und (c) bzgl. „Endokriner Status und Therapielinie“): Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression mehr als 12 Monate nach Abschluss der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung bzw. Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis einer Progression unter einer (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 12 Monaten seit Abschluss der (neo-)

¹² Definitionen zur primären Resistenz und zur sekundären Resistenz entsprechen den Definitionen der European Society of Medical Oncology (ESMO)

adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung vs.

- Zweite endokrine Therapie (s. Gruppen (b) und (d) bzgl. „Endokriner Status und Therapielinie“): Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression mehr als 12 Monate seit Abschluss der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und dann nachfolgender Progress mit dokumentiertem Nachweis der Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapie der metastasierten Erkrankung bzw. neu diagnostizierter fortgeschrittener Brustkrebs und dann Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapielinie
 - Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein)
 - Vorherige Chemotherapie basierend auf dem letzten Setting vor Studieneinschluss (adjuvant vs. neoadjuvant vs. keine vorherige Chemotherapie)
 - Vorherige Therapie mit Tamoxifen in jeglichem Setting (ja vs. nein)

Charakteristika zur Erkrankung

- Anzahl Metastasen-Lokalisationen (< 3 vs. ≥ 3)
- Viszerale Erkrankung (ja vs. nein)
- Art der Metastasen: Lunge und/oder Leber (ja vs. nein)
- Art der Metastasen: Lunge (ja vs. nein)
- Art der Metastasen: Leber (ja vs. nein)
- Art der Metastasen: nur Knochen (ja vs. nein)
- Östrogen-Rezeptor-Status (positiv vs. negativ)
- Progesteron-Rezeptor-Status (positiv vs. negativ)
- Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status (beide positiv vs. positiv/negativ oder negativ/positiv)
- PIK3CA-Mutation (E542K vs. E545X vs. H1047X)
- PIK3CA-Mutation nach Lokalisation: Exon 9 (helikale Domäne) vs. Exon 20 (Kinase-Domäne)
- PTEN: Verlust der Expression (ja vs. nein)

Wenn bei der Analyse des Gesamtüberlebens (OS) eine statistische Signifikanz erreicht wurde, folgten auch zum OS

- die oben bzgl. PFS aufgeführten Subgruppenanalysen und
- das oben bzgl. PFS aufgeführte multivariate Cox-Regressionsmodell und der Logrank-Test.

Für die sicherheitsrelevanten Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UEs), UEs mit Kausalzusammenhang und SUEs (jeweils nach SOC, PT und maximalem CTCAE-Grad) waren im Studienprotokoll Analysen des Effekts in den folgenden präspezifizierten Subgruppen vorgesehen:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Ethnie (weiß vs. asiatisch vs. schwarz/afroamerikanisch vs. andere)

Zur gezielten Beantwortung der Frage, ob die Hyperglykämie als Nebenwirkung bei Patientinnen mit vorbestehender Blutzucker-Stoffwechselstörung gehäuft auftritt, wurde eine Subgruppenanalyse nach Hyperglykämie-Diagnosestatus bei Baseline zum AESI Hyperglykämie vorab geplant. Die Unterteilung in drei Subgruppen erfolgte gemäß Definitionen der American Diabetes Association (ADA) aus dem Jahre 2017 [80]: Diabetes (Nüchtern-Plasmaglukose $\geq 7,0$ mmol/l oder 126 mg/dl oder HbA1c 6,5 %) vs. Prädiabetes (Nüchtern-Plasmaglukose $5,6 - < 7,0$ mmol/l oder 100 – 125 mg/dl oder HbA1c $5,7 - < 6,5$ %) vs. Normal (Nüchtern-Plasmaglukose $< 5,6$ mmol/l oder < 100 mg/dl und HbA1c $< 5,7$ %). Diese Subgruppenanalyse bezieht sich nicht auf Faktoren, welche gemäß Vorgabe des G-BA hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation im Dossier berücksichtigt werden sollen. Dennoch sind diesbezügliche Ergebnisse zum 2. Datenschnitt am Ende des Abschnitts 4.3.1.3.1.7 dargestellt. Zum Merkmal Geschlecht wurden keine Interaktionstests und Subgruppenanalysen durchgeführt, da nur ein männlicher Patient mit PIK3CA-Mutation in die SOLAR-1-Studie eingeschlossen wurde.

Im Abschnitt 4.3.1.3.2 und im Anhang 4-G sind alle a priori geplanten Subgruppenanalysen dargestellt.

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Um die Vorgaben des G-BA zu erfüllen, wurden darüber hinaus für die weiteren in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte – sofern noch nicht a priori geplant – *post hoc* die a priori zum Endpunkt PFS geplanten Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)
- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

- Verträglichkeit

Diese Analysen finden sich ebenfalls im Abschnitt 4.3.1.3.2 und im Anhang 4-G des vorliegenden Nutzendossiers.

Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen

Die in diesem Abschnitt und im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Vorgaben für die Methodik und Darstellung von Subgruppenanalysen wurden eingehalten. Da die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebietes nur auf der Population „mit PIK3CA-Mutation“ basiert, werden die Subgruppenanalysen nicht zum gesamten Studienkollektiv der SOLAR-1-Studie, die auch Patientinnen ohne PIK3CA-Mutation einschloss, durchgeführt.

Für die auf Ereigniszeitanalysen basierenden Endpunkte wurden jeweils die Zahl der Patientinnen mit einem Ereignis in den beiden Behandlungsgruppen, die mediane Zeit bis zum interessierenden Ereignis sowie das Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Zahlen in eckigen Klammern hinter der HR) berichtet. Bei binären Zielgrößen wurden neben den Anzahlen und Anteilen pro Behandlungsgruppe auch das relative Risiko angegeben und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (Zahlen in eckigen Klammern) berechnet.

Bewertung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen sind in Zulassungsstudien präspezifiziert, um potenzielle Effektmodifikationen aufzudecken. Insbesondere die nicht a priori geplanten Subgruppenanalysen sind aus verschiedenen methodischen Gründen als problematisch anzusehen [81, 82]. So ist bei der oftmals fehlenden Stratifizierung nach dem Subgruppenmerkmal die zufällige Verteilung durch die Randomisierung in Subgruppen in der Regel nicht gewährleistet. Außerdem reicht die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen häufig nicht aus, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken. Zu berücksichtigen ist grundsätzlich das Problem des multiplen Testens: Aufgrund der steigenden Zahl an statistischen Tests können zufällig signifikante Ergebnisse entstehen [16, 81, 83-85]. Aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit kann dies auf jeden 20. Interaktionstest zutreffen, wenn der p-Wert zur Interaktion mit $< 0,05$ definiert wird. Entsprechend der Vorgehensweise des G-BA in früheren Bewertungsverfahren sollten deshalb u. a. Effektmodifikationen durch Subgruppenmerkmale, für die bei lediglich einem der untersuchten Endpunkte ein positiver Interaktionstest (d. h. Interaktions-p-Wert $< 0,05$) auftrat, im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt werden [72, 86, 87]. Bei der Interpretation der Ergebnisse für post hoc definierte Subgruppen ist außerdem zu beachten, dass diese auch nach Auffassung des IQWiG nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet und interpretiert werden kann [16].

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹³. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁴ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁵ und Rücker (2012)¹⁶ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁷.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{18, 19, 20}

¹³ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁴ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁵ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁶ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁷ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁸ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁹ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

²⁰ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CBYL719C2301 SOLAR-1	ja	ja	abgeschlossen	Randomisierungszeitraum: 03. Sept. 2015 bis 21. Juli 2017 Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 12. Juni 2018 2. Datenschnitt: 30. Sept. 2019 3. Datenschnitt: 23. April 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Alpelisib + Fulvestrant • Placebo + Fulvestrant

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-4 entspricht zum Zeitpunkt 19. Juni 2020 dem aktuellen Stand der Informationen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

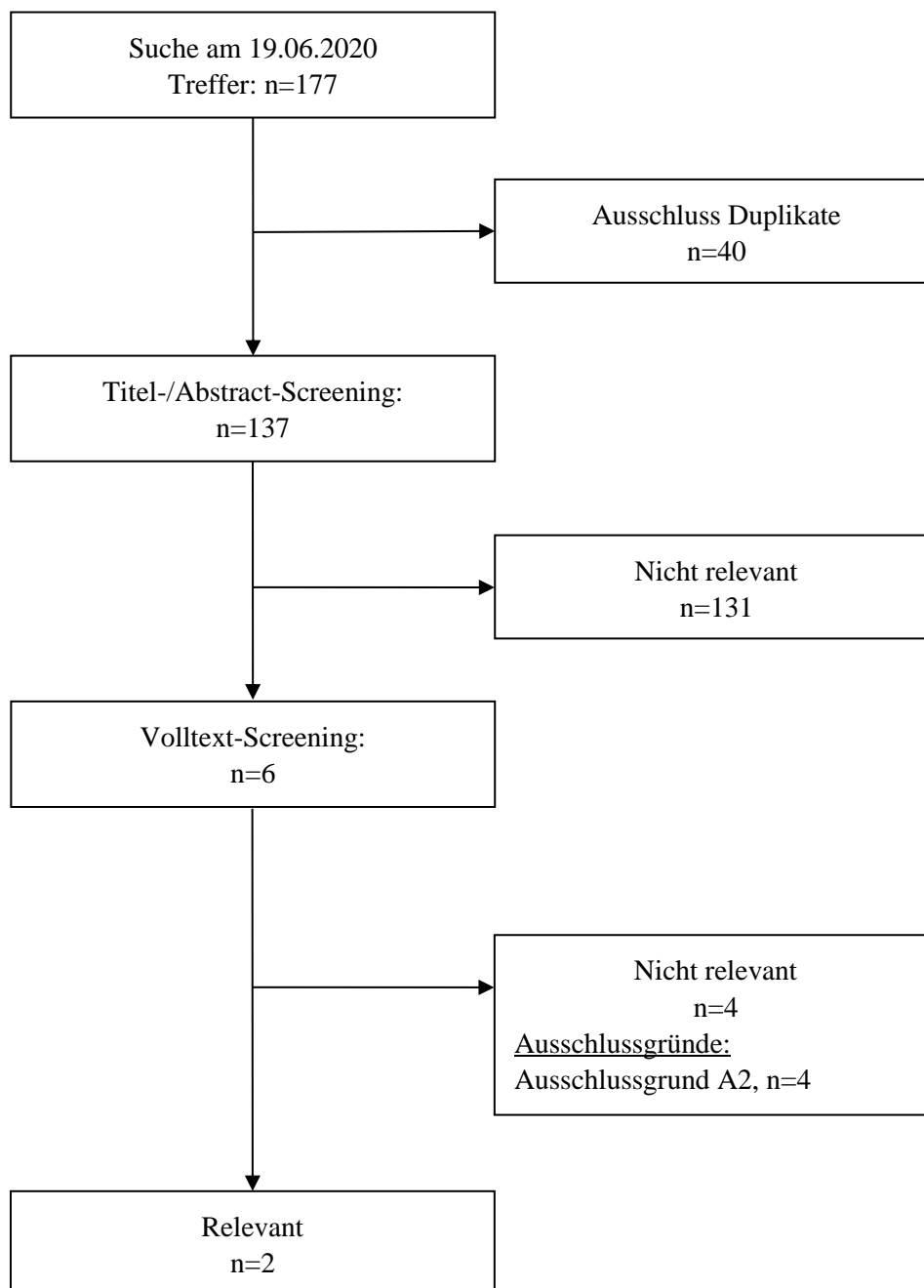


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE und das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 29.07.2019 durchgeführt und am 19.06.2020 aktualisiert. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Insgesamt wurden 177 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 137 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien. Über dieses systematische Vorgehen wurden zwei relevante Treffer identifiziert (Andre et al. 2019 [88], Rugo et al. 2020 [14]). Dabei handelt es sich jeweils um Publikationen zu den Studienergebnissen der Studie SOLAR-1, die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Vier Treffer waren Studienregistereinträge zur SOLAR-1-Studie, die von beiden Reviewern als Sekundärpublikationen eingestuft wurden, da diese über die im Studienbericht und in den Originalpublikationen dargestellten Daten hinaus keine neuen Informationen enthalten konnten (Ausschlussgrund A2).

Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm Abbildung 4-1 dokumentiert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SOLAR-1	ClinicalTrials.gov: NCT02437318 [89] EU-CTR: EudraCT 2015-000340-42 [90] ICTRP: CTRI/2016/06/007016 [91] PER-044-15 [92] NCT02437318 [93]	ja	ja	abgeschlossen, finaler Datenschnitt vom 23. April 2020
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche erfolgte am 29.07.2019 in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal und wurde am 19.06.2020 aktualisiert. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Suche ergab insgesamt 134 Treffer (davon 56 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 14 Treffer im EU-CTR und 64 Treffer im ICTRP Search Portal). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien blieb nur die Studie SOLAR-1 übrig mit jeweils einem Treffer in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU-CTR sowie drei Treffern im ICTRP Search Portal. Die SOLAR-1-Studie ist bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet und liegt der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

Eine Recherche der AMIS-Datenbank und des Suchportals „Clinical Data“ der EMA wurde am 24.06.2020 durchgeführt. Die Suche ergab keine Treffer.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche auf der Website des G-BA ergab keine weiteren Treffer. Stand der Tabelle: 24.06.2020.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
SOLAR-1	ja	ja	nein	ja [32]	ja ClinicalTrials.gov: NCT02437318 [89] EU-CTR: EudraCT 2015-000340-42 [90] ICTRP: CTRI/2016/06/007016 [91] PER-044-15 [92] NCT02437318 [93]	ja [88], [14]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SOLAR-1	Randomisierte (1:1), doppelblinde, Placebo-kontrollierte, internationale, multizentrische Phase III-Studie	Postmenopausale Frauen und Männer mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor- Rezeptor-2(HER2)- negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinom mit Progression unter oder nach einer Therapie mit einem Aromatasehemmer	Anzahl der randomisierten Patientinnen (n = 572) - <u>mit</u> PIK3CA- Mutation (n = 341): Alpelisib+Fulvestrant n=169 vs. Placebo+Fulvestrant n=172 - <u>ohne</u> PIK3CA- Mutation* (n = 231): Alpelisib+Fulvestrant n=115 vs. Placebo+Fulvestrant n=116	<u>Behandlungsphase:</u> Bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität, Tod oder Beendigung der Studie aus jeglichem anderen Grund <u>Primärer Endpunkt</u> PFS: 232, 271 und 273 Ereignisse bei den Datenschnitten vom 12.06.2018, 30.09.2019 und 23.04.2020 <u>Zentraler sekundärer</u> <u>Endpunkt OS:</u> 92, 153 und 181 Ereignisse bei den drei o. g. Datenschnitten <u>Safety-Follow-Up:</u> 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation, 90-Tage Safety-update mit Datenschnitt vom 30.10.2018	Multinational (34 Länder) Kohorte <u>mit</u> PIK3CA-Mutation: Beginn 04.08.2015 (erste Patientin, erste Visite); Randomisierungs- zeitraum 03.09.2015 bis 21.07.2017 Studie abgeschlossen, finaler Datenschnitt vom 23.04.2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) in der Kohorte <u>mit</u> PIK3CA-Mutation; Progressionen mittels RECIST 1.1- Kriterien erfasst. <u>Patientenrelevante</u> <u>sekundäre Endpunkte</u> <u>zur Kohorte mit</u> <u>PIK3CA-Mutation:</u> Gesamtüberleben (OS) Sicherheit Patientenberichtete Zielgrößen: EORTC QLQ-C30, EQ-5D, BPI-SF
*Patientinnen ohne PIK3CA-Mutation sind nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes von Alpelisib und somit nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung. Abkürzungen: BPI-SF, brief pain index short form; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HER, Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR, Hormonrezeptor; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumor						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Begleitmedikation
SOLAR-1	Alpelisib (300 mg oral qd) kontinuierlich + Fulvestrant (500 mg intramuskuläre Injektion) am Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus, anschließend am Tag 1 jedes weiteren 28-Tage- Zyklus	Placebo (oral qd) kontinuierlich + Fulvestrant (500 mg intramuskuläre Injektion) am Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus, anschließend am Tag 1 jedes weiteren 28-Tage- Zyklus	Therapien von UEs, Tumorsymptomen, Begleiterkrankungen und supportive Therapien, sofern nicht gemäß Anhang 1 zum Studienprotokoll verboten, wie z. B. andere Prüfmedikationen oder andere antineoplastische Therapien. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zulässige Begleitmedikation (Beispiele):</u> Bisphosphonate/Denosumab unabhängig von der Indikation • Orale Antidiabetika (entsprechend der ADA-Guidance) bei Studienteilnehmern, die eine Hyperglykämie während der Studie entwickeln. • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren (entsprechend ASCO-Guidelines) • Antazida • Kortikosteroide, wobei ein engmaschiges Monitoring bzgl. Hyperglykämien durchgeführt werden sollte. • Palliative Strahlentherapie (lokal) zur Analgesie oder bei lytischen Läsionen mit Frakturgefahr. Studienteilnehmer sollten möglichst eine Tumorbewertung bzgl. der lokalen Läsion(en) vor der Bestrahlung erhalten. <p><u>Mit Vorsicht zu verwendende Begleitmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Substrate von Cytochrom P450 (Kategorien CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A) • Bestimmte Medikamente mit möglichem oder konditionalem Risiko, das QT-Intervall zu verlängern und/oder Torsades de Pointes induzieren können (als Begleitmedikation nicht zulässig waren Medikamente mit diesbezüglich bekanntem Risiko). • BCRP-Inhibitoren • Therapeutische Warfarin-Dosierungen oder andere Cumarinderivat-Antikoagulanzen
Abkürzungen: ADA, American Diabetes Association; ASCO, American Society of Clinical Oncology; BCRP, breast cancer resistance protein; CYP, Cytochrom P450; qd, quaque die (1x täglich); QT-Intervall, Zeit zwischen Kammerkomplex und T-Welle; UEs, unerwünschte Ereignisse			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	SOLAR-1 (FAS-Kohorte* <u>mit</u> PIK3CA-Mutation)			
	Gesamtpopulation		Subgruppe: Baseline-ECOG-PS 1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)	Alpelisib + Fulvestrant (N = 56)	Placebo + Fulvestrant (N = 58)
DEMOGRAPHIE				
Geschlecht (n, %)				
Weiblich	168 (99,4)	172 (100)	56 (100)	58 (100)
Männlich	1 (0,6)	0	0	0
Alter (in Jahren)				
Mittelwert (± StD)	62,7 (10,22)	64,0 (9,99)	63,7 (9,89)	66,0 (11,24)
Median (Bereich)	63,0 (25 – 87)	64,0 (38 – 92)	63,0 (41 – 83)	68,0 (38 – 89)
Q1-Q3	57-70	57-71	57-71	62-73
Alter nach Kategorie (n, %)				
18 bis < 65 Jahre	95 (56,2)	89 (51,7)	30 (53,6)	21 (36,2)
65 bis < 85 Jahre	73 (43,3)	80 (46,5)	26 (46,4)	35 (60,3)
≥ 85 Jahre	1 (0,6)	3 (1,7)	0	2 (3,4)
Ethnie (n, %)				
Weiß	117 (69,2)	109 (63,4)	42 (75,0)	36 (62,1)
Asiatisch	34 (20,1)	40 (23,3)	9 (16,1)	10 (17,2)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,6)	3 (1,7)	0	0
Nativ amerikanisch (Indianer, Alaska)	1 (0,6)	2 (1,2)	1 (1,8)	2 (3,4)
Andere	8 (4,7)	10 (5,8)	1 (1,8)	4 (6,9)
Unbekannt	8 (4,7)	8 (4,7)	3 (5,4)	6 (10,3)
Region (n, %)				
Europa	86 (50,9)	87 (50,6)	31 (55,4)	32 (55,2)
Nordamerika	19 (11,2)	24 (14,0)	4 (7,1)	10 (17,2)
Asien	32 (18,9)	38 (22,1)	9 (16,1)	10 (17,2)
Lateinamerika	14 (8,3)	17 (9,9)	4 (7,1)	6 (10,3)
Andere	18 (10,7)	6 (3,5)	8 (14,3)	0
Gewicht (kg)				
Mittelwert (± StD)	69,2 (15,66)	68,2 (16,81)	71,9 (16,94)	70,4 (17,91)
Median (Bereich)	67,6 (38 – 120)	66,0 (36 – 125)	70,0 (43 – 117)	71,4 (36 – 125)
Q1-Q3	59,0-78,5	55,2-79,1	60,0-79,5	56,0-81,0
Größe (cm)				
Mittelwert (± StD)	159,5 (7,20)	158,7 (7,35)	159,4 (8,05)	158,5 (7,73)
Median (Bereich)	159,0 (138 – 178)	159,0 (140 – 176)	159,5 (138 – 174)	160,0 (140 – 176)
Q1-Q3	154,5-164,0	153,2-164,0	153,5-164,6	153,0-163,4
Fehlt	0	1 (0,6)	0	1 (1,7)
Body Mass Index (kg/m²)				
Mittelwert (± StD)	27,2 (5,62)	27,0 (5,77)	28,3 (6,33)	28,2 (6,53)
Median (Bereich)	26,5 (15 – 46)	26,1 (17 – 52)	27,2 (15 – 46)	28,7 (17 – 52)
Q1-Q3	23,2-30,3	22,4-30,4	23,8-30,7	23,2-31,3
	0	1 (0,6)	0	1 (1,7)
ECOG-Performance-Status (n, %)				
0	112 (66,3)	113 (65,7)	0	0
1	56 (33,1)	58 (33,7)	56 (100)	58 (100)
Fehlt	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0

Charakteristikum	SOLAR-1 (FAS-Kohorte* <u>mit</u> PIK3CA-Mutation)			
	Gesamtpopulation		Subgruppe: Baseline-ECOG-PS 1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)	Alpelisib + Fulvestrant (N = 56)	Placebo + Fulvestrant (N = 58)
KRANKHEITSVERLAUF				
Primäre Krebslokalisation (n, %)				
Brust	169 (100)	172 (100)	56 (100)	58 (100)
Details zur Tumorhistologie (n, %)				
Invasives duktales Karzinom	115 (68,0)	98 (57,0)	41 (73,2)	29 (50,0)
Invasives lobuläres Karzinom	22 (13,0)	26 (15,1)	7 (12,5)	5 (8,6)
Adenokarzinom	15 (8,9)	24 (14,0)	2 (3,6)	12 (20,7)
Papillär-serös	0	2 (1,2)	0	1 (1,7)
Papillär	0	2 (1,2)	0	0
Duktales Carcinoma in situ	1 (0,6)	0	0	0
Undifferenziertes Karzinom	1 (0,6)	0	0	0
Inflammatorisches Karzinom	1 (0,6)	0	1 (1,8)	0
Lobuläres Carcinoma in situ	1 (0,6)	0	0	0
Andere	13 (7,7)	14 (8,1)	5 (8,9)	10 (17,2)
Nicht zutreffend	0	6 (3,5)	0	1 (1,7)
Histologischer Grad (n, %)				
Gut differenziert	23 (13,6)	20 (11,6)	8 (14,3)	8 (13,8)
Moderat differenziert	83 (49,1)	77 (44,8)	26 (46,4)	24 (41,4)
Schlecht differenziert	46 (27,2)	40 (23,3)	16 (28,6)	16 (27,6)
Nicht differenziert	1 (0,6)	4 (2,3)	1 (1,8)	0
Unbekannt ¹	16 (9,5)	31 (18,0)	5 (8,9)	10 (17,2)
Stadium bei initialer Diagnose (n, %)				
Stadium 0	1 (0,6)	0	0	0
Stadium I	21 (12,4)	21 (12,2)	8 (14,3)	4 (6,9)
Stadium II	67 (39,6)	73 (42,2)	18 (32,1)	29 (50,0)
Stadium III	42 (24,9)	50 (29,1)	15 (26,8)	14 (24,1)
Stadium IV	35 (20,7)	25 (14,5)	15 (26,8)	11 (19,0)
Unbekannt	1 (0,6)	0	0	0
Fehlt	2 (1,2)	3 (1,7)	0	0
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (n, %)				
Stadium III	1 (0,6)	7 (4,1)	1 (1,8)	2 (3,4)
Stadium IV	168 (99,4)	165 (95,9)	55 (98,2)	56 (96,6)
Zeit seit initialer Diagnose des Primärtumors (n, %)				
< 6 Monate	1 (0,6)	0	1 (1,8)	0
≥ 6 Monate	168 (99,4)	172 (100)	55 (98,2)	58 (100)
Zeit seit initialer Diagnose des Primärbrusttumors (Monate)				
Mittelwert (± StD)	84,0 (66,44)	79,5 (65,49)	73,2 (54,63)	72,7 (71,28)
Median	65,6	62,4	59,2	50,9
(Bereich)	(5,3 – 378,2)	(7,5 – 399,8)	(5,3 – 229,9)	(7,8 – 399,8)
Zeit zwischen initialer Diagnose und dem ersten Rezidiv/der ersten Progression (Monate)				
Mittelwert (± StD)	69,8 (57,43)	65,3 (56,17)	63,5 (48,50)	61,5 (63,90)
Median	56,6	50,7	47,8	44,1
(Bereich)	(0,4–343,2)	(1,1 – 390,1)	(2,8 – 221,0)	(3,7 – 390,1)

Charakteristikum	SOLAR-1 (FAS-Kohorte* <u>mit</u> PIK3CA-Mutation)			
	Gesamtpopulation		Subgruppe: Baseline-ECOG-PS 1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)	Alpelisib + Fulvestrant (N = 56)	Placebo + Fulvestrant (N = 58)
Fortsetzung KRANKHEITSVERLAUF				
Zeit seit letztem Rezidiv/letzter Progression bei zuletzt (neo)-adjuvanter Therapie (n, %) < 12 Monate	79 (46,7)	78 (45,3)	25 (44,6)	20 (34,5)
Zeit seit letztem Rezidiv/letzter Progression (Monate) bei zuletzt (neo)-adjuvanter Therapie n Mittelwert (± StD) Median (Bereich)	79 1,8 (1,22) 1,6 (0,5 – 9,2)	78 1,8 (1,27) 1,6 (0,6 – 10,1)	25 1,8 (0,61) 1,6 (1,1 – 3,4)	20 1,8 (0,65) 1,7 (0,9 – 3,3)
Zeit seit letztem Rezidiv/letzter Progression, wenn zuletzt fortgeschrittene Erkrankung therapiert (n, %) > 3 Monate 1 bis ≤ 3 Monate < 1 Monat unbekannt	15 (8,9) 49 (29,0) 25 (14,8) 0	10 (5,8) 67 (39,0) 15 (8,7) 1 (0,6)	6 (10,7) 16 (28,6) 8 (14,3) 0	5 (8,6) 24 (41,4) 8 (13,8) 1 (1,7)
Zeit seit letztem Rezidiv/letzter Progression (Monate), wenn zuletzt fortgeschrittene Erkrankung therapiert n Mittelwert (± StD) Median (Bereich)	89 1,8 (1,23) 1,4 (0,1 – 8,3)	92 1,8 (0,92) 1,6 (0,5 – 5,0)	30 1,9 (1,05) 1,6 (0,6 – 5,1)	37 1,8 (0,95) 1,5 (0,5 – 4,0)
Art der Läsionen bei Baseline (n, %) Nur Zielläsionen nach RECIST 1.1 Nur nicht-messbare Läsionen Sowohl Zielläsionen nach RECIST 1.1 als auch nicht-messbare Läsionen	19 (11,2) 43 (25,4) 107 (63,3)	17 (9,9) 36 (20,9) 119 (69,2)	7 (12,5) 19 (33,9) 30 (53,6)	5 (8,6) 13 (22,4) 40 (69,0)
HER2-Rezeptorstatus (n, %) Negativ	169 (100)	172 (100)	56 (100)	58 (100)
Östrogen-Rezeptorstatus (n, %) Positiv Negativ	167 (98,8) 2 (1,2)	172 (100) 0	56 (100) 0	58 (100) 0
Progesteron-Rezeptorstatus (n, %) Positiv Negativ Unbekannt	120 (71,0) 46 (27,2) 3 (1,8)	132 (76,7) 38 (22,1) 2 (1,2)	36 (64,3) 19 (33,9) 1 (1,8)	46 (79,3) 12 (20,7) 0
Östrogen-/Progesteron-Rezeptorstatus (n, %) Mindestens eins von beiden positiv Beide positiv	169 (100) 118 (69,8)	172 (100) 132 (76,7)	56 (100) 36 (64,3)	58 (100) 46 (79,3)

Charakteristikum	SOLAR-1 (FAS-Kohorte* <u>mit</u> PIK3CA-Mutation)			
	Gesamtpopulation		Subgruppe: Baseline-ECOG-PS 1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)	Alpelisib + Fulvestrant (N = 56)	Placebo + Fulvestrant (N = 58)
Fortsetzung KRANKHEITSVERLAUF				
Metastasen (Lokalisation) (n, %)				
Knochen	131 (77,5)	121 (70,3)	48 (85,7)	47 (81,0)
Nur Knochen (keine anderen Organe)	42 (24,9)	35 (20,3)	19 (33,9)	13 (22,4)
Viszeral	93 (55,0)	100 (58,1)	24 (42,9)	32 (55,2)
Lunge	57 (33,7)	68 (39,5)	16 (28,6)	20 (34,5)
Leber	49 (29,0)	54 (31,4)	14 (25,0)	20 (34,5)
Andere viszeral	3 (1,8)	1 (0,6)	0	0
Lymphknoten	56 (33,1)	65 (37,8)	15 (26,8)	21 (36,2)
Haut	4 (2,4)	6 (3,5)	1 (1,8)	3 (5,2)
Brust	1 (0,6)	3 (1,7)	0	1 (1,7)
ZNS	0	2 (1,2)	0	2 (3,4)
Andere	25 (14,8)	18 (10,5)	7 (12,5)	7 (12,1)
Keine	0	1 (0,6)	0	0
Anzahl an Metastasen-Lokalisationen (n, %)				
0	0	1 (0,6)	0	0
1	63 (37,3)	52 (30,2)	26 (46,4)	16 (27,6)
2	58 (34,3)	60 (34,9)	15 (26,8)	24 (41,4)
3	24 (14,2)	42 (24,4)	9 (16,1)	14 (24,1)
4	19 (11,2)	10 (5,8)	4 (7,1)	2 (3,4)
≥ 5	5 (3,0)	7 (4,1)	2 (3,6)	2 (3,4)
VORHERIGE ANTINEOPLASTISCHE THERAPIE				
Jegliche Krebstherapie (n, %)				
Ja	169 (100)	172 (100)	56 (100)	58 (100)
Operation (n, %)				
Ja	147 (87,0)	151 (87,8)	48 (85,7)	48 (82,8)
Nein	22 (13,0)	21 (12,2)	8 (14,3)	10 (17,2)
Strahlentherapie (n, %)				
Ja	118 (69,8)	128 (74,4)	42 (75,0)	41 (70,7)
Nein	51 (30,2)	44 (25,6)	14 (25,0)	17 (29,3)
Chemotherapie-Setting (n, %)²				
Keine	68 (40,2)	65 (37,8)	25 (44,6)	30 (51,7)
Adjuvant	78 (46,2)	86 (50,0)	23 (41,1)	23 (39,7)
Neoadjuvant	25 (14,8)	29 (16,9)	9 (16,1)	8 (13,8)
Therapeutisch	0	1 (0,6)	0	0
kein Chemotherapie-Setting als Arzneimitteltherapie (n, %)²				
Adjuvant	125 (74,0)	126 (73,3)	41 (73,2)	38 (65,5)
Neoadjuvant	4 (2,4)	3 (1,7)	1 (1,8)	0
Palliativ	1 (0,6)	0	1 (1,8)	0
Therapeutisch	81 (47,9)	83 (48,3)	28 (50,0)	32 (55,2)
Art der letzten Therapie (n, %)				
Chemotherapie	0	1 (0,6)	0	0
Endokrine Therapie	116 (68,6)	115 (66,9)	34 (60,7)	32 (55,2)
Zielgerichtete Therapie	5 (3,0)	4 (2,3)	4 (7,1)	1 (1,7)
Strahlentherapie	45 (26,6)	43 (25,0)	18 (32,1)	19 (32,8)
Operation	9 (5,3)	14 (8,1)	3 (5,4)	7 (12,1)
Andere	2 (1,2)	1 (0,6)	1 (1,8)	1 (1,7)

Charakteristikum	SOLAR-1 (FAS-Kohorte* <u>mit</u> PIK3CA-Mutation)			
	Gesamtpopulation		Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)	Alpelisib + Fulvestrant (N = 56)	Placebo + Fulvestrant (N = 58)
Fortsetzung VORHERIGE ANTINEOPLASTISCHE THERAPIE				
Setting der letzten Therapie (n, %)				
Adjuvant	75 (44,4)	73 (42,4)	24 (42,9)	17 (29,3)
Palliativ	24 (14,2)	25 (14,5)	11 (19,6)	14 (24,1)
Therapeutisch	62 (36,7)	60 (34,9)	18 (32,1)	21 (36,2)
Nicht zutreffend	9 (5,3)	14 (8,1)	3 (5,4)	7 (12,1)
Andere	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (1,8)	0
Bestes Ansprechen der letzten Therapie (n, %)				
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (0,6)	0	0	0
Partielles Ansprechen (PR)	19 (11,2)	12 (7,0)	7 (12,5)	5 (8,6)
Stabile Erkrankung (SD)	33 (19,5)	35 (20,3)	11 (19,6)	11 (19,0)
Krankheitsprogression (PD)	47 (27,8)	47 (27,3)	13 (23,2)	10 (17,2)
Non-CR/Non-PD	0	2 (1,2)	0	1 (1,7)
Unbekannt	4 (2,4)	5 (2,9)	0	3 (5,2)
Nicht zutreffend ³	70 (41,4)	74 (43,0)	27 (48,2)	28 (48,3)
Setting der Studienbehandlung (n, %)				
Erste endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium ⁴	88 (52,1)	89 (51,7)	28 (50,0)	26 (44,8)
Zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium ⁵	79 (46,7)	82 (47,7)	28 (50,0)	32 (55,2)
Andere	2 (1,2)	1 (0,6)	0	0
LETZTE VORHERIGE ENDOKRINE THERAPIE				
Aromatasehemmer (n, %)				
Gesamt	165 (97,6)	168 (97,7)	54 (96,4)	56 (96,6)
Letrozol	99 (58,6)	94 (54,7)	39 (69,6)	29 (50,0)
Anastrozol	54 (32,0)	65 (37,8)	14 (25,0)	25 (43,1)
Exemestan	20 (11,8)	19 (11,0)	5 (8,9)	6 (10,3)
Anti-Östrogen-Therapie (n, %)				
Gesamt	25 (14,8)	29 (16,9)	10 (17,9)	8 (13,8)
Tamoxifen	23 (13,6)	29 (16,9)	9 (16,1)	8 (13,8)
Fulvestrant	1 (0,6)	0	1 (1,8)	0
Andere	1 (0,6)	0	0	0
Setting der letzten endokrinen Therapie (n, %)				
Adjuvant	88 (52,1)	89 (51,7)	29 (51,8)	26 (44,8)
Neoadjuvant	2 (1,2)	2 (1,2)	1 (1,8)	0
Palliativ	1 (0,6)	0	1 (1,8)	0
Therapeutisch	80 (47,3)	83 (48,3)	26 (46,4)	32 (55,2)
CDK4/6-Inhibitor (n, %)				
Ja ⁶	9 (5,3)	11 (6,4)	5 (8,9)	3 (5,2)
Nein	160 (94,7)	161 (93,6)	51 (91,1)	55 (94,8)

Charakteristikum	SOLAR-1 (FAS-Kohorte* <u>mit</u> PIK3CA-Mutation)			
	Gesamtpopulation		Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)	Alpelisib + Fulvestrant (N = 56)	Placebo + Fulvestrant (N = 58)
PATIENTENDISPOSITION BEIM 2. DATENSCHNITT (30. Sept. 2019)				
Stand der Behandlung (n, %)				
Gesamt	169 (100)	172 (100)	56 (100)	57 (87,3)
Behandlung laufend	22 (13,0)	11 (6,4)	6 (10,7)	2 (3,4)
Behandlung beendet	147 (87,0)	160 (93,0)	50 (89,3)	55 (94,8)
Keine Behandlung	0	1 (0,6)	0	1 (1,7)
Primärer Grund für Behandlungsende (n, %)				
Progression der Erkrankung	111 (65,7)	138 (80,2)	32 (57,1)	46 (79,3)
Entscheidung Patient/Betreuer	18 (10,7)	6 (3,5)	6 (10,7)	3 (5,2)
Entscheidung Prüfarzt	6 (3,6)	6 (3,5)	5 (8,9)	2 (3,4)
Unerwünschtes Ereignis	5 (3,0)	3 (1,7)	4 (7,1)	1 (1,7)
Tod	3 (1,8)	4 (2,3)	2 (3,6)	2 (3,4)
Protokollabweichung	4 (2,4)	3 (1,7)	1 (1,8)	1 (1,7)
* FAS-Kohorte umfasst alle randomisierten Patientinnen und entspricht der ITT-Population				
¹ Dies schließt Patientinnen ein, deren histologischer Grad bestimmt wurde, jedoch ohne bekanntes Resultat				
² Patientinnen konnten in mehreren Therapiesettings behandelt worden sein. Die Angaben beziehen sich auf die letzte Arzneimitteltherapie, welche vor Randomisierung gestartet wurde. Setting und bestes Ansprechen waren „Nicht zutreffend“, wenn die letzte Therapie eine Operation war (Biopsie-Eingriffe bleiben unberücksichtigt).				
³ Nicht zutreffend, wenn die letzte Therapie eine Strahlentherapie war.				
⁴ Aufgrund der Einschlusskriterien folgt daraus, dass zuvor ein Rezidiv unter oder nach einer endokrinen (neo-)adjuvanten Therapie aufgetreten ist.				
⁵ Aufgrund der Einschlusskriterien folgt daraus, dass die Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapie im fortgeschrittenen Stadium aufgetreten ist.				
⁶ Nicht beschränkt auf letzte endokrine Therapie.				
Abkürzungen: CR, complete response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HER, human epidermal growth factor receptor; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; StD, Standardabweichung				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

SOLAR-1 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Alpelisib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant. Untersucht wurden postmenopausale Frauen und ein Mann mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, bei denen unter oder nach einer Aromatasehemmer-Therapie eine Progression aufgetreten war. Insgesamt wurden 572 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, wobei 341 Patientinnen der Kohorte mit PIK3CA-Mutation und 231 Patientinnen der Kohorte ohne PIK3CA-Mutation zuzuordnen waren. In beiden Kohorten erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 1:1 zur Therapie mit Alpelisib plus Fulvestrant oder Placebo plus Fulvestrant (Abbildung 4-2). Die Randomisierung erfolgte jeweils für die beiden Patientenpopulationen mit bzw. ohne PIK3CA-Mutation unter Bildung der folgenden Strata: vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie (ja vs. nein) sowie Vorhandensein von Lungen und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein).

Nachdem 92 Patientinnen randomisiert worden waren, wurde mit dem Amendment Nr. 1 die Kohorte ohne PIK3CA-Mutation nur noch mit einem sekundären Proof-of-Concept-Ziel untersucht, da Daten aus einer Phase 1-Studie zu Alpelisib [94] und aus einer Phase 3-Studie zu einem anderen PI3K-Inhibitor (Buparlisib) [95] darauf hinwiesen, dass diese Patientinnen einen geringeren Nutzen vom PI3K-Inhibitor haben als Patientinnen mit PIK3CA-Mutation. Dementsprechend erfolgte die Auswertung des primären Studienziels (PFS) und des zentralen sekundären Studienziels (OS) nur noch auf Basis der Kohorte mit PIK3CA-Mutation. PFS und OS wurden in der Kohorte ohne PIK3CA-Mutation nur noch als sonstige sekundäre Wirksamkeitsvariable untersucht.

Da Patientinnen mit einem Mammakarzinom ohne PIK3CA-Mutation nicht zur Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes gehören, werden diese in Tabelle 4-11 und nachfolgend nicht mehr berücksichtigt. Sämtliche nachfolgenden Ergebnisdarstellungen in diesem Dossier beziehen sich auf die Kohorte mit PIK3CA-Mutation.

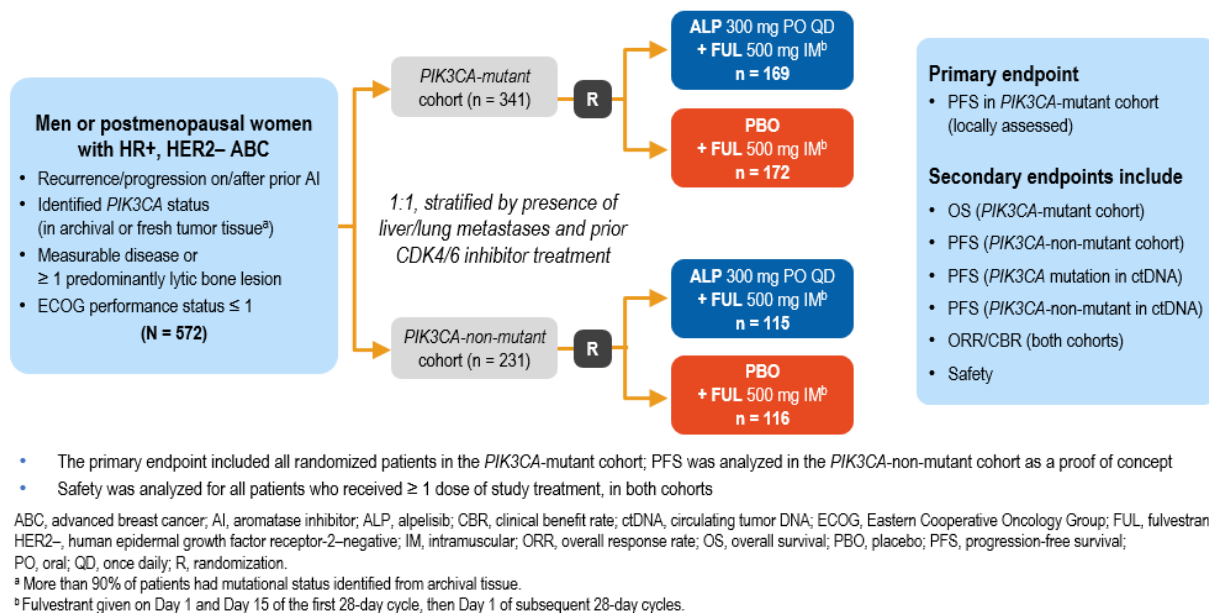


Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie SOLAR-1 [96]

Im Interventionsarm der Studie erhielten 169 Patientinnen Alpelisib-Filmtabletten in einer Dosis von 300 mg pro Tag. Im Vergleichsarm (172 Patientinnen) wurde Placebo ebenfalls täglich oral verabreicht. Außerdem erhielten die Patientinnen beider Studienarme Fulvestrant in einer Dosis von 500 mg als zwei aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen am Tag 1 und am Tag 15 des ersten 28-tägigen Zyklus sowie anschließend am Tag 1 jedes weiteren 28-tägigen Zyklus. Die Dosierung von Fulvestrant entspricht damit den Vorgaben in der Fachinformation [3]. Zusätzlich konnten die Patientinnen beider Behandlungsarme Begleitmedikamente wie Bisphosphonate/Denosumab, orale Antidiabetika (entsprechend der ADA-Guidance [80]), hämatopoetische Wachstumsfaktoren (entsprechend ASCO-Guidelines [97]), Antazida, Kortikosteroide (engmaschiges Monitoring bzgl. Hyperglykämien) oder eine palliative lokale Strahlentherapie erhalten.

Die Studienmedikation wurde ab der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, zum Tod oder bis zur Beendigung der Studie aus jeglichem anderen Grund verabreicht. Aufgrund dieses individualisierten Vorgehens findet sich im Studiendesign keine Zeitangabe zur geplanten Behandlungsdauer. Eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) und wurde durch den Prüfarzt mittels lokaler radiologischer Untersuchung erhoben. Zusätzlich zur Einschätzung durch den Prüfarzt fand eine Evaluation zum PFS durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) anhand eines Audit-Samples von ca. 50 % der Patientinnen statt. Die Erhebungen mittels Bildgebung erfolgten in beiden Studienarmen nach den gleichen Vorgaben

und nach dem gleichen Zeitplan, um eine systematische Verzerrung zu verhindern. Der zentrale sekundäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte beziehen sich auf die Sicherheit, die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Erfassung patientenberichteter Zielgrößen erfolgte mit Hilfe verschiedener standardisierter, validierter Erhebungsinstrumente (EORTC QLQ-C30, BPI-SF und EQ-5D).

Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen erfolgten nach der Randomisierung in den ersten 18 Monaten der Studie alle 8 Wochen (± 7 Tage) und im Anschluss daran alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression. Nach dem Behandlungsende wurden diese Evaluationen nur fortgesetzt, wenn die Therapie aus anderen Gründen als Tod, „Loss-to-Follow-up“, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Krankheitsprogression beendet wurde. Daten zum Überleben und zur Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Therapielinie wurden auch nach dem Behandlungsende für alle Patientinnen erhoben. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod oder einem anderen im Protokoll definierten Abbruchgrund durchgeführt. Zur Untersuchung der Sicherheit/Verträglichkeit erfolgte eine Nachbeobachtung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung.

Insgesamt wurden 341 Patientinnen mit PIK3CA-Mutation in die beiden Studienarme (Alpelisib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant) randomisiert: Im Alpelisib + Fulvestrant-Arm wurden 169 Patientinnen eingeschlossen und im Placebo + Fulvestrant-Arm 172 Patientinnen (Full Analysis Set [FAS]-Population = ITT-Population). Mit Ausnahme von einer Patientin im Placebo + Fulvestrant-Arm erhielten alle Patientinnen mindestens eine Dosis der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation (Sicherheitspopulation). Bei 144 Patientinnen (85,2%) im Alpelisib-Arm und 148 Patientinnen (86,0%) im Placebo-Arm lag beim ersten Datenschnitt keine relevante Protokollverletzung vor (Per-Protokoll-Population). Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Charts für die drei Datenschnitte dargestellt (Abbildung 4-295, Abbildung 4-296 und Abbildung 4-297).

Die Basischarakteristika der Patientinnen mit PIK3CA-Mutation waren zu Studienbeginn in beiden Studienarmen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1 ausgeglichen (s. Tabelle 4-11 [32, 88]). In den Alpelisib + Fulvestrant-Arm wurden 168 Frauen und ein Mann randomisiert und in den Placebo + Fulvestrant-Arm ausschließlich 172 Frauen, wobei 56 Frauen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 58 Frauen im Placebo + Fulvestrant-Arm der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1 zuzuordnen waren.

In der Gesamtpopulation lag das mediane Alter der Patientinnen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm bei 63,0 Jahren und im Placebo + Fulvestrant-Arm bei 64,0 Jahren. Ungefähr 2/3 der Patientinnen beider Behandlungsarme hatten eine weiße Hautfarbe und mehr als 60% der Patientinnen stammten aus Europa oder Nordamerika. Weder in Bezug auf den Krankheitsverlauf noch in Bezug auf die Vorbehandlung waren wesentliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Die Diagnose des Primärbrusttumors lag für Patientinnen des Alpelisib + Fulvestrant-Arms im Median 65,6 Monate und für Patientinnen

des Placebo + Fulvestrant-Arms im Median 62,4 Monate zurück. Ca. 1/3 der Patientinnen hatte nur eine Metastasen-Lokalisation, bei einem weiteren Drittel der Patientinnen wurden zwei Metastasen-Lokalisationen festgestellt. Besonders häufig waren Knochenmetastasen festzustellen (bei mehr als 70 % der Patientinnen) gefolgt von viszeralen Metastasen (bei 55,0 % bzw. 58,1 % der Patientinnen). 68,6 % bzw. 66,9 % der Patientinnen hatten zuletzt eine endokrine Therapie erhalten. Eine Strahlentherapie war bei 26,6 % bzw. 25,0 % die zuletzt durchgeführte Therapie. Das Setting der letzten Therapie war bei 44,4 % bzw. 42,4 % der Patientinnen adjuvant. Insgesamt spiegeln die Krankheits-Charakteristika das fortgeschrittene Stadium bei Patientinnen der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext wider. Dies trifft auch für die Subgruppe der Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 zu.

Die Studie erreichte ihren präspezifizierten primären Wirksamkeitsendpunkt zum Zeitpunkt der Primäranalyse (1. Datenschnitt 12. Juni 2018), nachdem 232 PFS-Ereignisse in der Population mit PIK3CA-Mutation ca. 35 Monate ab Randomisierung der ersten Patientin eingetreten waren. Zum PFS waren vorab zwei Interimsanalysen nach 97 und 185 Ereignissen und die finale Analyse nach 243 Ereignissen geplant. Beim zweiten Datenschnitt am 30. September 2019, d. h. 50 Monate nach Randomisierung der ersten Patientin, waren 271 PFS-Ereignisse eingetreten und beim finalen 3. Datenschnitt am 23. April 2020 zwei weitere PFS-Ereignisse (insgesamt 273 PFS-Ereignisse).

Entsprechend der Studienplanung wurde beim 1. Datenschnitt vom 12. Juni 2018 auch die erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben (OS) durchgeführt, da das Ergebnis für die primäre Analyse (PFS) signifikant war. Bei der ersten OS-Analyse waren 92 Todesfälle eingetreten (ca. 52 % der in der Planung für die finale OS-Analyse zugrunde gelegten 178 Ereignisse). Eine weitere Interimsanalyse für das Gesamtüberleben war nach ca. 151 Todesfällen geplant und erfolgte beim 2. Datenschnitt vom 30. September 2019 auf Basis von 153 Todesfällen. Im Studienprotokoll nicht vorgesehen war das „90-day Safety-Update“ mit Datenschnitt vom 20. Oktober 2018, welches zunächst der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA im Rahmen des dortigen Zulassungsverfahrens vorgelegt wurde. Im Verlauf des europäischen Zulassungsverfahrens war bereits der reifere 2. Datenschnitt vom 30. September 2020 verfügbar, wobei hier das Verträglichkeitsprofil von Alpelisib + Fulvestrant mit den Sicherheitsdaten der beiden vorangehenden Datenschnitte übereinstimmte. Dementsprechend werden Daten zu dem nicht vorab geplanten „90-day Safety-Update“ vom 20. Oktober 2018 in diesem Dossier nicht dargestellt und die Ergebnisse zum ersten Datenschnitt im Anhang 4-G zu diesem Modul präsentiert.

Der zweite Datenschnitt beinhaltet nach dem Ende der Behandlung mit Alpelisib oder Placebo bei 318 von 341 Patientinnen (93,3 %) sowie Fulvestrant bei 308 von 341 Patientinnen (90,3 %) nahezu vollständige Daten bzgl. des primären Endpunkts PFS, der patientenberichteten Endpunkte und der Verträglichkeit, war jedoch bei 153 Todesfällen (44,9 % von 341 eingeschlossenen Patientinnen) noch unreif bzgl. des Gesamtüberlebens. Die finale OS-Analyse war gemäß Studienplanung nach 178 Todesfällen vorgesehen. Dieses Ziel wurde mit 181 Todesfällen beim dritten Datenschnitt vom 23. April 2020 erreicht. Die finalen OS-Ergebnisse werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt. Da beim zweiten Datenschnitt bereits

mehr als 90 % der Patientinnen die Behandlung mit der Studienmedikation abgeschlossen hatten, sind durch den dritten Datenschnitt keine neuen Erkenntnisse zu den übrigen patientenrelevanten Endpunkten zu erwarten, so dass diese aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit nicht zusammen mit den Ergebnissen des zweiten Datenschnitts sondern separat im Anhang 4-G vollständig dargestellt werden.

Relevanz der Studie SOLAR-1 für die vorliegende Nutzenbewertung

Die Studie SOLAR-1 entspricht den im Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die für die Nutzenbewertung von Alpelisib herangezogen werden sollen. In Übereinstimmung mit diesen Kriterien wurden in der Studie SOLAR-1 Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinom mit Progression unter oder nach einer Therapie mit einem Aromatasehemmer untersucht. Gemäß Anwendungsgebiet wird Alpelisib + Fulvestrant bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Monotherapie eingesetzt. In der SOLAR-1-Studie waren 5,3 % der Patientinnen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 6,4 % der Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm mit einem CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt (Tabelle 4-11) und hatten somit abweichend vom Anwendungsgebiet möglicherweise keine endokrine Monotherapie in der Vorgeschichte. Dies beeinträchtigt die Relevanz der Studie SOLAR-1 für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht, da der Anteil dieser Patientinnen gering war und sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren“ zeigten. Die Interaktionstests zu diesem Merkmal waren beim zweiten und beim dritten Datenschnitt lediglich bzgl. der Krankheitssymptomatik BPI-SF stärkster Schmerz ($p = 0,039$ und $0,047$) und des unerwünschten Ereignisses Exanthem/Hautausschlag (jeweils $p = 0,036$) signifikant (s. Tabelle 4-117 und Anhang 4-G).

Die im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Therapie mit Fulvestrant entspricht einer der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Therapieoptionen [2]. Wie bereits einleitend erwähnt, sieht die Zulassung von Fulvestrant den Einsatz des Medikaments bei endokrin vorbehandelten Frauen ausschließlich nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor [3]. Gemäß der Feststellung des G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch besteht diesbezüglich jedoch eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die auch auf eine vorangegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Aus diesem Grund sieht der G-BA in der vorliegenden besonderen Therapie- und Versorgungssituation einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, Fulvestrant auch bei Patientinnen nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern als Vergleich zu berücksichtigen [2].

Da das im Vergleichsarm der SOLAR-1-Studie eingesetzte Fulvestrant der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Alpelisib gemäß Festlegungen durch den G-BA entspricht, erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens im vorliegenden Nutzendossier auf Basis der Ergebnisse zur Gesamtpopulation mit PIK3CA-Mutation und aufgrund von einigen

signifikanten Ergebnissen bei den Interaktions- und Subgruppenanalysen auch zur Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ (ebenfalls nur Patientinnen mit PIK3CA-Mutation).

Für Männer mit einem HR-positiven/HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs gibt es derzeit keine zugelassene Therapie. Allerdings wird Fulvestrant in der Onkopedia-Leitlinie zum Mammakarzinom des Mannes als eine mögliche Therapieoption bei fortgeschrittenem, Östrogen-positivem Brustkrebs empfohlen [98] und ist deshalb auch bei diesen Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu Alpelisib plus Fulvestrant.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SOLAR-1 auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie handelt es sich um eine internationale multizentrische Studie. 216 von 341 Patientinnen (63,3 %) stammten aus europäischen oder nordamerikanischen Ländern, deren medizinische Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. 226 von 341 Patientinnen (66,3 %) hatten eine weiße Hautfarbe. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Ethnie“ (weiß vs. asiatisch vs. schwarz/afroamerikanisch andere), und auch für die Subgruppe der in Europa behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Dies trifft auch für die Ergebnisse zur Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ zu, in der 77 von 114 Patientinnen (67,5 %) aus europäischen oder nordamerikanischen Ländern stammten und 78 von 114 Patientinnen (68,4 %) eine weiße Hautfarbe hatten.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SOLAR-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen. Es handelt sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt, sowohl Patientin als auch Arzt waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie SOLAR-1 daher als „niedrig“ eingestuft, siehe Tabelle 4-141 im Anhang 4-E für eine detaillierte Beschreibung der Studienmethodik und Anhang 4-F für eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	PFS	Krankheits-symptomatik:		Gesundheits-zustand:	Gesundheits-bezogene Lebens-qualität:	Verträglichkeit
			EORTC QLQ-C30	BPI-SF			
SOLAR-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: 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, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; PFS, progressionsfreies Überleben; VAS, Visual analogue scale

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunkzebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war.

Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
SOLAR-1	<p>Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod der Patientin ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum letzten Zeitpunkt, an dem die Patientin nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts).</p> <p>Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden die Patientinnen zur weiteren Nachbeobachtung hinsichtlich des Gesamtüberlebens alle 12 Wochen \pm 1 Woche kontaktiert („survival follow-up“, ggf. auch früher bei Notwendigkeit zum Survival-Update aus Sicherheitsgründen oder regulatorischen Notwendigkeiten). Informationen zum Gesamtüberleben wurden so lange erhoben bis die Patientin verstarb, „lost to follow-up“ war oder die Einverständniserklärung zum Survival follow-up zurückzog. Nach Erreichen der finalen Anzahl der OS-Ereignisse oder bei Studienende aus anderen Gründen wird das Survival follow-up beendet.</p>
Abkürzung: OS, overall survival (Gesamtüberleben)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SOLAR-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip, und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Todesfälle sind grundsätzlich objektive Ereignisse, die von äußeren Einflüssen nicht maßgeblich verzerrt sind. Der Endpunkt ist durch Dokumentation des Todesdatums präzise und leicht zu messen, die Erhebung ist nicht durch Verzerrungen beeinflusst [21, 99].

In der Studie SOLAR-1 wurde ein Behandlungswechsel vom Placebo- in den Alpelisib-Arm ausgeschlossen.

Damit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ insgesamt als „niedrig“ einzustufen.

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	69 (40,8)	84 (48,8)
Zensiert	100 (59,2)	88 (51,2)
- Kein Todesereignis	83 (49,1)	70 (40,7)
- Lost to follow-up	17 (10,1)	18 (10,5)
Hazard Ratio [95 %-KI]*	0,77 (0,56; 1,06)	
p-Wert**	0,11	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95 %-KI]†	40,61 [32,20; n.e.]	31,24 [26,78; n.e.]
Perzentil [95 %-KI]‡		
25 %-Quantil	18,86 [15,34; 25,63]	16,33 [12,78; 21,45]
75 %-Quantil	n.e. [41,46; n.e.]	46,16 [46,16; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	87,60 [81,44; 91,82]	83,60 [76,99; 88,45]
Monat 24	69,07 [61,22; 75,64]	63,31 [55,33; 70,25]
Monat 36	56,83 [48,16; 64,59]	44,51 [35,57; 53,06]
Monat 48	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	30 (53,6)	35 (60,3)
Hazard Ratio [95 %-KI]*	0,73 (0,44; 1,22)	
p-Wert**	0,226	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95 %-KI]†	29,6 [18,14; 41,46]	25,2 [18,60; 30,52]
3. Datenschnitt 23. April 2020		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	87 (51,5)	94 (54,7)
Zensiert	82 (48,5)	78 (45,3)
- Kein Todesereignis	64 (37,9)	61 (35,5)
- Lost to follow-up	18 (10,7)	17 (9,9)
Hazard Ratio [95 %-KI]*	0,86 [0,64; 1,15]	
p-Wert**	0,30	

Gesamtüberleben	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95 %-KI] [†]	39,26 [34,10; 44,85]	31,44 [26,78; 41,30]
Perzentil [95 %-KI] [‡]		
25 %-Quantil	18,86 [15,34; 25,63]	16,33 [12,78; 21,45]
75 %-Quantil	50,43 [46,78; n.e.]	NE [46,65; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	87,60 [81,44; 91,82]	83,60 [76,99; 88,45]
Monat 24	69,07 [61,22; 75,64]	62,67 [54,68; 69,65]
Monat 36	54,80 [46,56; 62,30]	45,34 [37,35; 52,98]
Monat 48	34,97 [24,86; 45,25]	32,00 [21,73; 42,73]
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	35 (62,5)	38 (65,5)
Hazard Ratio [95 %-KI]*	0,77 (0,47; 1,23)	
p-Wert**	0,271	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95 %-KI] [†]	29,7 [18,14; 41,46]	25,2 [18,60; 30,82]
<p>*Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein). ** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach vorheriger Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) und dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein). [†] Median und 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt. [‡] Perzentil und zugehöriges Konfidenzintervalle berechnet vom „PROC LIFETEST-Output“ unter Verwendung der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) Abkürzungen: n.e., nicht erreicht; KI, Konfidenzintervall</p>		

Beim zweiten Datenschnitt betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer zum OS in der Gesamtpopulation 29,2 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 26,8 Monate im Placebo + Fulvestrant-Arm sowie in der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ im Alpelisib + Fulvestrant-Arm 25,4 Monate und im Placebo + Fulvestrant-Arm 21,7 Monate. Bzgl. Gesamtüberleben zeichnete sich in der Gesamtpopulation ein Vorteil für die Alpelisib + Fulvestrant-Gruppe ab, ohne jedoch eine statistische Signifikanz im Vergleich zur Placebo + Fulvestrant-Gruppe bei einer HR von 0,77 [95 %-KI: 0,56; 1,06; p = 0,11] zu erreichen (Tabelle 4-16). Die Separierung der Kaplan-Meier-Kurven nach ca. 20 Monaten hielt bis zum Monat 40 an (Abbildung 4-4). Im Alpelisib + Fulvestrant-Arm wurde beim zweiten Datenschnitt ein medianes Gesamtüberleben von 40,6 Monaten erreicht im Vergleich zu 31,2 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm. Dies entspricht einer nicht signifikanten medianen Überlebenszeitverlängerung um 9,4 Monate.

Der dritte Datenschnitt ergab nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer zum OS von 34,1 Monaten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 28,1 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm in der Gesamtpopulation bzgl. des Medians zum Gesamtüberleben eine Differenz von 7,9 Monaten (39,3 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm versus 31,4 Monate im Placebo + Fulvestrant-Arm; $p = 0,30$) (Abbildung 4-4). Die Überlebenschance nach 36 Monaten war im Alpelisib + Fulvestrant-Arm höher als im Placebo-Arm (54,8 % versus 45,3 %). In der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1 lag die zwischen den Behandlungsarmen nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 27,2 Monaten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 21,7 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm festgestellte Differenz der Mediane zum Gesamtüberleben bei 4,5 Monaten (29,7 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm versus 25,2 Monate im Placebo + Fulvestrant-Arm; $p = 0,271$).

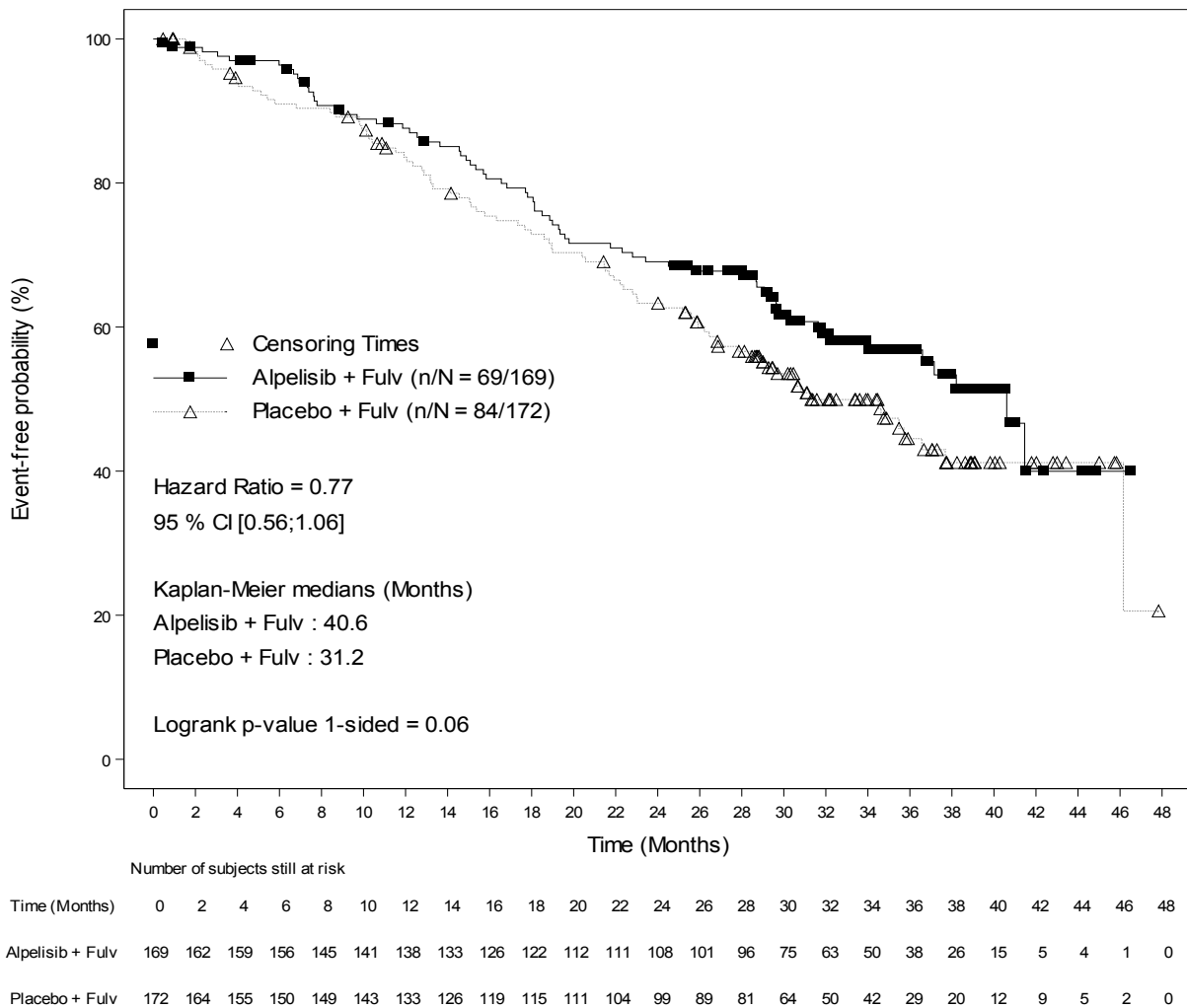


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)

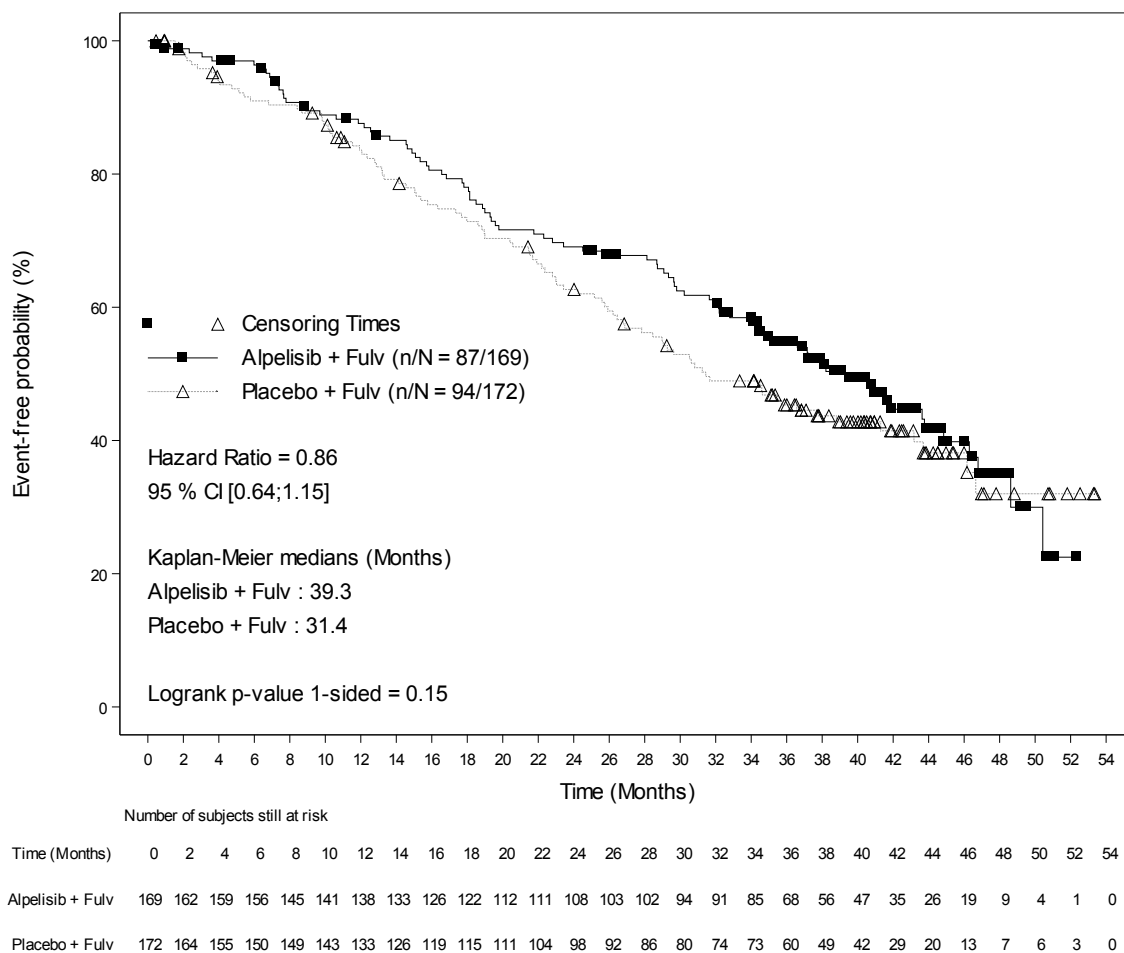


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Zusammenfassung

Das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation war beim zweiten und beim dritten Datenschnitt der SOLAR-1-Studie im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber dem Placebo + Fulvestrant-Arm im Median um 9,4 bzw. 7,9 Monate verlängert bei einer Steigerung der 36-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 44,5 % auf 56,8 % bzw. 45,3 % auf 54,8 %, ohne dass jedoch eine statistische Signifikanz erreicht wurde ($p = 0,11$ bzw. $p = 0,30$). In der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ zeigte sich ein ähnlicher Trend zugunsten von Alpelisib + Fulvestrant. Daher ergibt sich für die Gesamtpopulation und die Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ jeweils ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben unter Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zur alleinigen Fulvestrant-Therapie bei postmenopausalen Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs und PIK3CA-Mutation. Dies war möglich, da der durch die PFS-Verlängerung erreichte Vorteil für Alpelisib + Fulvestrant in der nachfolgenden Therapielinie – wie im nächsten Abschnitt dargestellt – aufrechterhalten werden konnte:

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)

In der SOLAR-1-Studie wurden die nachfolgenden antineoplastischen Therapien einschließlich des jeweiligen Zeitpunkts der Progression unter diesen Therapien dokumentiert. Da weniger Patientinnen unter Alpelisib + Fulvestrant eine Progression erlitten oder die Studienmedikation aus anderen Gründen abbrechen, war hier die Anzahl der Patientinnen mit einer Folgetherapie geringer als im Vergleichsarm (Tabelle 4-17). Im Alpelisib + Fulvestrant-Arm benötigten etwas weniger Patientinnen eine nachfolgende Chemotherapie (ggf. in Kombination mit einer anderen Therapie) als im Placebo + Fulvestrant-Arm (3. Datenschnitt: 58/116 (50,0 %) vs. 75/134 (56,0 %)). Dagegen war der Anteil der endokrin-basierten Folgetherapien im Alpelisib + Fulvestrant-Arm höher als im Placebo + Fulvestrant-Arm (3. Datenschnitt: 57/116 (49,1 %) vs. 56/134 (41,8 %)). Dies kann mit dem höheren Anteil an Patientinnen, die die Alpelisib + Fulvestrant-Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abbrechen und deshalb nicht als endokrin-resistent einzustufen waren, erklärt werden.

Tabelle 4-17: Erste antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation

Folgetherapien	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zahl der Patientinnen mit Therapieabbruch	m = 147	m = 160
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Insgesamt	114 (77,6)	131 (81,9)
Chemotherapie	37 (25,2)	48 (30,0)
Chemotherapie und andere	20 (13,6)	28 (17,5)
Hormontherapie	20 (13,6)	20 (12,5)
Hormontherapie und zielgerichtete Therapie/andere	36 (24,5)	32 (20,0)
Zielgerichtete Therapie	1 (0,7)	2 (1,3)
Andere	0	1 (0,6)
3. Datenschnitt 23. April 2020		
Zahl der Patientinnen mit Therapieabbruch	m = 148	m = 164
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Insgesamt	116 (78,4)	134 (81,7)
Chemotherapie	38 (25,7)	49 (29,9)
Chemotherapie und andere	20 (13,5)	26 (15,9)
Hormontherapie	20 (13,5)	21 (12,8)
Hormontherapie und zielgerichtete Therapie/andere	37 (25,0)	35 (21,3)
Zielgerichtete Therapie	1 (0,7)	2 (1,2)
Andere	0	1 (0,6)

Folgetherapien	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 172)
Abkürzungen: m: Anzahl an Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben. Diese Zahl wurde als Nenner genutzt.; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population		

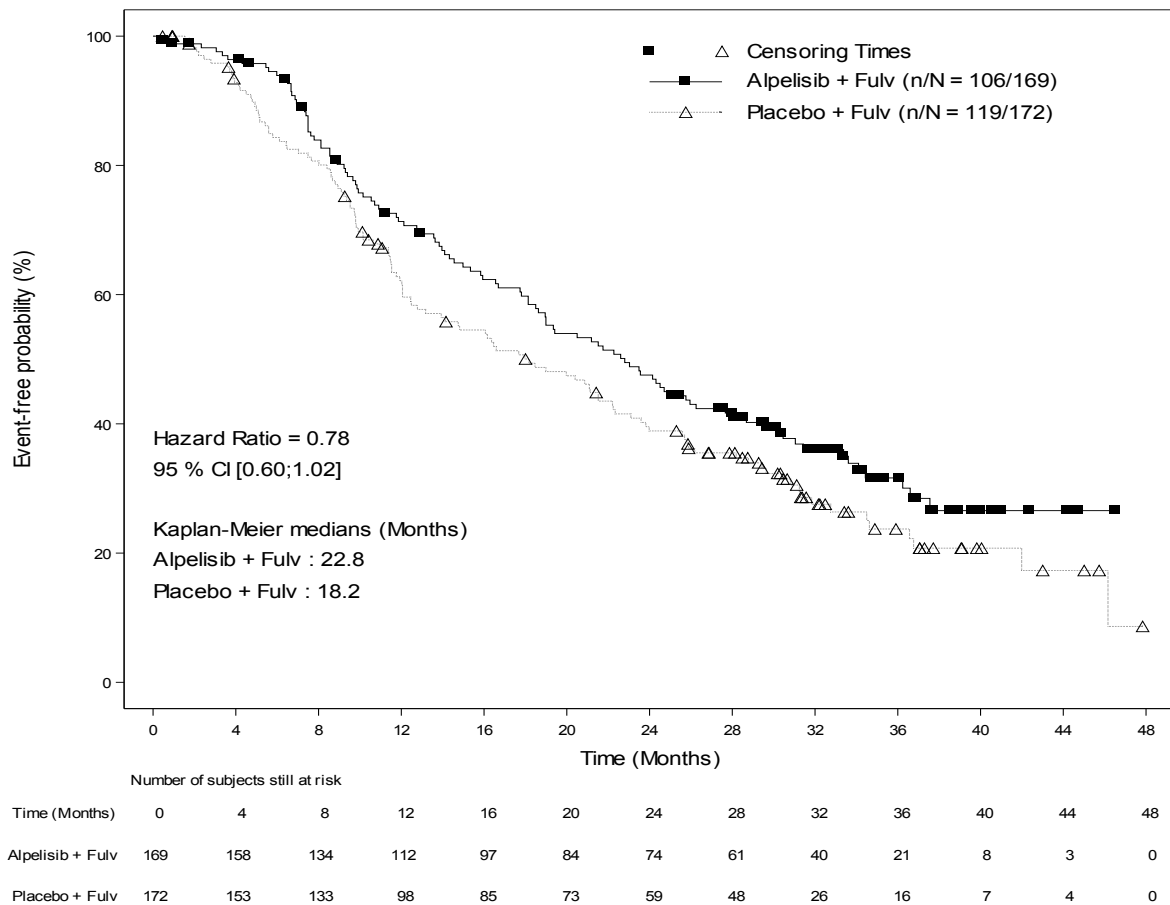
Das PFS2 war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression unter der auf die Studienbehandlung nachfolgenden Therapielinie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts hatten 62,7 % der Patientinnen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 69,2 % der Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm ein PFS2-Ereignis. Die Differenz beim Median zum PFS2 lag bei 4,6 Monaten zugunsten des Alpelisib + Fulvestrant-Arms (22,8 vs. 18,2 Monate; HR: 0,78 [0,60; 1,02]; p = 0,07) (Tabelle 4-18 und Abbildung 4-5). Die Wahrscheinlichkeit, nach 18 Monaten ereignisfrei bzgl. des PFS2 zu sein, betrug im Alpelisib + Fulvestrant-Arm 59,8 %, aber nur 50,0 % im Placebo + Fulvestrant-Arm. Beim dritten Datenschnitt zeigten sich – abgesehen vom erwarteten Anstieg der Ereignisraten – keine relevanten Veränderungen im Vergleich zum zweiten Datenschnitt (PFS2-Ereignis bei 69,8 % der Patientinnen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 73,3 % der Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm; Mediane unverändert; HR: 0,80 [0,62; 1,03]; p = 0,09) (Tabelle 4-18 und Abbildung 4-5).

Tabelle 4-18: „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)	SOLAR-1	
	Alpelisib (n = 169)	Placebo (n = 172)
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	106 (62,7)	119 (69,2)
Progression	71 (42,0)	83 (48,3)
Klinisch	12 (7,1)	21 (12,2)
Radiologisch	58 (34,3)	62 (36,0)
Keine Angabe	1 (0,6)	0
Tod*	35 (20,7)	36 (20,9)
Zensierung	63 (37,3)	53 (30,8)
Lost-to-Follow-up	13 (7,7)	15 (8,7)
Keine nächste Therapielinie initiiert	28 (16,6)	14 (8,1)
Laufende nächste Therapielinie	22 (13,0)	22 (12,8)
Zweite nächste Therapielinie initiiert	0	2 (1,2)
Hazard Ratio [95 %-KI] [†] (p-Wert [‡])	0,78 [0,60; 1,02] (p = 0,07)	
Schätzer für PFS2 (Monate)		
Median [95%-KI] ^{**}	22,80 [18,50; 26,25]	18,17 [12,78; 22,24]
Perzentil [95%-KI] (Monate) [§]		
25%-Quantil	10,55 [8,54; 13,63]	9,36 [7,49; 19,15]
75%-Quantil	n.e. [34,43; n.e.]	34,63 [30,39; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 6	93,90 [88,96; 96,67]	84,31 [77,82; 89,04]
Monat 12	71,31 [63,62; 77,66]	62,15 [54,24; 69,09]
Monat 18	59,76 [51,69; 66,93]	50,04 [42,08; 57,47]
Monat 24	47,55 [39,57; 55,10]	38,90 [31,30; 46,42]
Monat 30	39,43 [31,71; 47,04]	32,33 [25,03; 39,83]
Monat 36	31,63 [23,92; 39,60]	23,73 [16,60; 31,59]
Monat 42	26,57 [18,51; 35,30]	17,30 [9,52; 27,01]
3. Datenschnitt 23. April 2020		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	118 (69,8)	126 (73,3)
Hazard Ratio [95 %-KI] [†] (p-Wert [‡])	0,80 [0,62; 1,03] (p = 0,09)	
Schätzer für PFS2 (Monate)		
Median [95%-KI] ^{**}	22,8 [18,50; 26,25]	18,2 [12,78; 22,24]
* Tod vor Progression unter nächster Therapielinie		

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)	SOLAR-1	
	Alpelisib (n = 169)	Placebo (n = 172)
† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
** Median (Ereigniszeitanalyse) und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt		
§ Perzentil und zugehöriges KI berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982)		
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.s., nicht signifikant; PFS2, Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie		

(A) 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019:



(B) 3. Datenschnitt 23. April 2020:

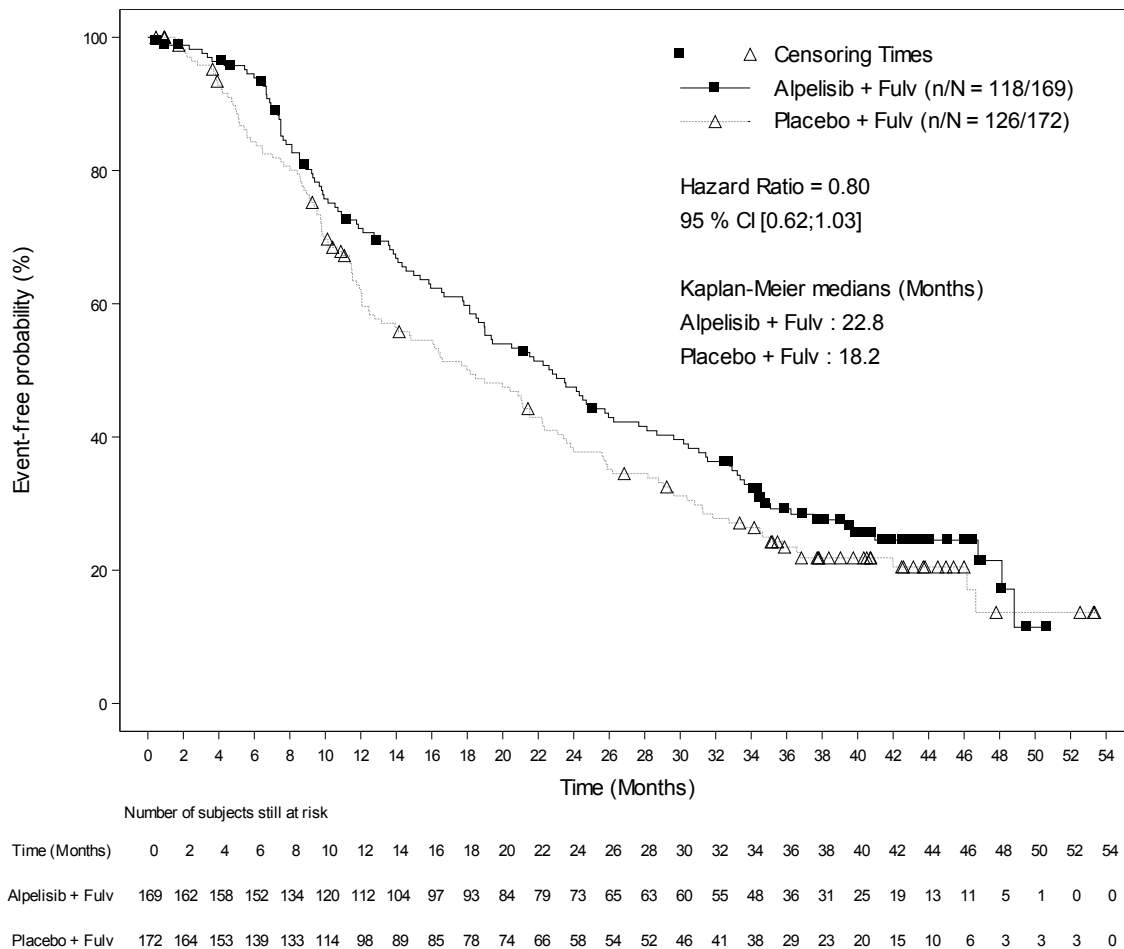


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019 (A) und 3. Datenschnitt 23. April 2020 (B)

Zusammenfassend bedeuten die Ergebnisse zum PFS2, dass die längere Überlebenszeit ohne Fortschreiten der Erkrankung, die durch die Behandlung mit Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant + Placebo erreicht wird, auch bis zum Ende der nachfolgenden antineoplastischen Therapie erhalten bleibt. Daher konnte sich der signifikante Therapieeffekt von Alpelisib + Fulvestrant auf das PFS letztendlich auch positiv auf das Gesamtüberleben auswirken.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil der Patientinnen eine weiße Hautfarbe hatte (66,3 % in der Gesamtpopulation und 68,4 % in der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“). Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (63,3 % in der Gesamtpopulation und 67,5 % in der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“, siehe auch Details zu den Zentren in Tabelle 4-141 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine bedeutsamen Effektmodifikationen durch das Merkmal „Ethnie“ (weiße Hautfarbe vs. asiatisch vs. schwarz/afroamerikanisch vs. andere), und auch für die Subgruppen der in Europa bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine von der Gesamtpopulation relevant abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
SOLAR-1	<p>Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation.</p> <p>Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, anschließend – unter Verwendung derselben Methode(n) zur Bildgebung – in den ersten 18 Monaten der Studie alle 8 Wochen (± 7 Tage) und im Anschluss daran alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Krankheitsprogression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, „Loss-to-Follow-up“ oder Patienten-/Betreuer-Entscheidung sowie zum Behandlungsende (EOT = end of treatment). Die Tumorevaluation wurde auch nach Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie fortgeführt. Die 8- bzw. 12-wöchigen Untersuchungsintervalle wurden unabhängig von Unterbrechungen der Studienmedikation oder von nicht geplanten Evaluationen eingehalten.</p> <p>Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels der folgenden bildgebenden Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CT oder MRT vom Thorax, Abdomen und Becken - CT oder MRT zu jeder Erkrankungslokalisation - CT oder MRT vom Gehirn (bei Screening nur vorgeschrieben, wenn bestehende oder vermutete Hirnmetastasierung, und im Verlauf, wenn Hirnmetastasierung bei Screening) - Ganzkörper-Skelettszintigraphie (bei Screening vorgeschrieben und im Verlauf, wenn klinisch indiziert); Art des Verfahrens nach Institutionsvorgaben - Knochen-Röntgen, -CT oder -MRT nur bei Auffälligkeiten in der Skelettszintigraphie beim Screening vorgeschrieben und nachfolgend bei Vorliegen von Knochenherden - Farbfotographie der Haut, wenn zum Zeitpunkt des Screenings Hautläsionen vorlagen <p>Die Evaluation der Daten/Befunde erfolgte durch den Prüfarzt. Zusätzlich wurde eine Bewertung basierend auf einem Audit-Sample (zufällig ausgewähltes Subkollektiv von ca. 50 % der Patientinnen) durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) durchgeführt.</p> <p>Zusätzliche bildgebende Verfahren wurden falls notwendig zu jedem Zeitpunkt während der Studie durch den Prüfarzt veranlasst, um die Wirksamkeitsanalysen zu unterstützen. Bei klinischem Verdacht auf eine Erkrankungsprogression zu einem beliebigen Zeitpunkt waren eine körperliche Untersuchung und Bildgebungsverfahren eher sofort durchzuführen als auf die nächste geplante Bildgebung zu warten.</p>
	<p>Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; CT, Computertomographie; EOT, end of treatment; MRT, Magnetresonanztomographie; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SOLAR-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte (FAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst), weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen und sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet waren.

Die RECIST-Kriterien sind standardisierte und etablierte Kriterien zur Einschätzung der Tumorprogression, deren Verwendung von der EMA gefordert wird [18, 23]. Zusätzlich zur Einschätzung durch den Prüfarzt wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, u. a. fand eine Evaluation durch ein ebenfalls verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) statt. Die Erhebungen mittels Bildgebung erfolgten in beiden Studienarmen nach den gleichen Vorgaben und nach dem gleichen Zeitplan, um eine systematische Verzerrung zu verhindern.

Damit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ insgesamt als „niedrig“ einzustufen.

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben (Bestimmung durch den Prüfarzt) 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	123 (72,8)	148 (86,0)
Progression	118 (69,8)	139 (80,8)
Tod*	5 (3,0)	9 (5,2)
Zensierung	46 (27,2)	24 (14,0)
Kein PFS-Ereignis	22 (13,0)	11 (6,4)
Widerruf Einwilligung	11 (6,5)	4 (2,3)
Ereignis nach ≥ 2 fehlenden Tumor-Evaluationen	4 (2,4)	4 (2,3)
Adäquate Evaluation nicht verfügbar	9 (5,3)	5 (2,9)
Hazard Ratio [95 %-KI]†	0,64 [0,50; 0,81]	
p-Wert‡	0,0002	
Schätzer für PFS (Monate)		
Median [95%-KI]**	11,0 [7,49; 14,52]	5,7 [3,65; 7,36]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 6	64,04 [55,95; 71,04]	49,31 [41,54; 56,61]
Monat 12	46,41 [38,29; 54,12]	33,10 [26,01; 40,34]
Monat 18	35,86 [28,21; 43,56]	25,84 [19,33; 32,81]
Monat 24	26,70 [19,81; 34,06]	15,49 [10,27; 21,69]
Monat 30	19,18 [13,16; 26,06]	7,94 [4,19; 13,25]
Monat 36	15,69 [9,90; 22,69]	6,95 [3,42; 12,17]
Monat 42	15,69 [9,90; 22,69]	6,95 [3,42; 12,17]
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	41 (73,2)	51 (87,9)
Hazard Ratio [95 %-KI] †	0,59 [0,38; 0,90]	
p-Wert‡	0,014	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95 %-KI]**	9,2 [5,32; 14,52]	3,7 [2,00; 7,36]

Progressionsfreies Überleben (Bestimmung durch den Prüfarzt)	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
* Tod vor Progression		
† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
** Median (Ereigniszeitanalyse) und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt		
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; PFS, Progressionsfreies Überleben		

Das progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie SOLAR-1. Die mediane Nachbeobachtungsdauer zum PFS lag bei den Datenschnitten vom 12. Juni 2018, 30. September 2019 und 23. April 2020 in der Gesamtpopulation jeweils bei 8,3 Monaten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 5,4 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm. Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 wurden im Median 6,7 Monate (Alpelisib + Fulvestrant-Arm) und 3,6 Monate (Placebo + Fulvestrant-Arm) hinsichtlich PFS nachbeobachtet.

Beim ersten Datenschnitt für die Primäranalyse zeigte sich bereits ein statistisch signifikanter Vorteil für die Alpelisib + Fulvestrant-Therapie (Anhang 4-G), der beim zweiten und dritten Datenschnitt bestätigt wurde (Tabelle 4-21, Anhang 4-G). Das mediane PFS verlängerte sich in der Gesamtpopulation um 5,3 Monate von 5,7 Monaten im Vergleichsarm auf 11,0 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte beim zweiten Datenschnitt unter der Behandlung mit Alpelisib + Fulvestrant um 36 % gesenkt werden (HR: 0,64 [0,50; 0,81]; p = 0,0002).

In der Subgruppe mit Baseline-ECOG-PS 1 verlängerte sich das mediane PFS im Alpelisib + Fulvestrant-Arm um 5,5 Monate auf 9,2 Monate gegenüber 3,7 Monate im Placebo + Fulvestrant-Arm (HR: 0,59 [0,38; 0,90]; p = 0,014).

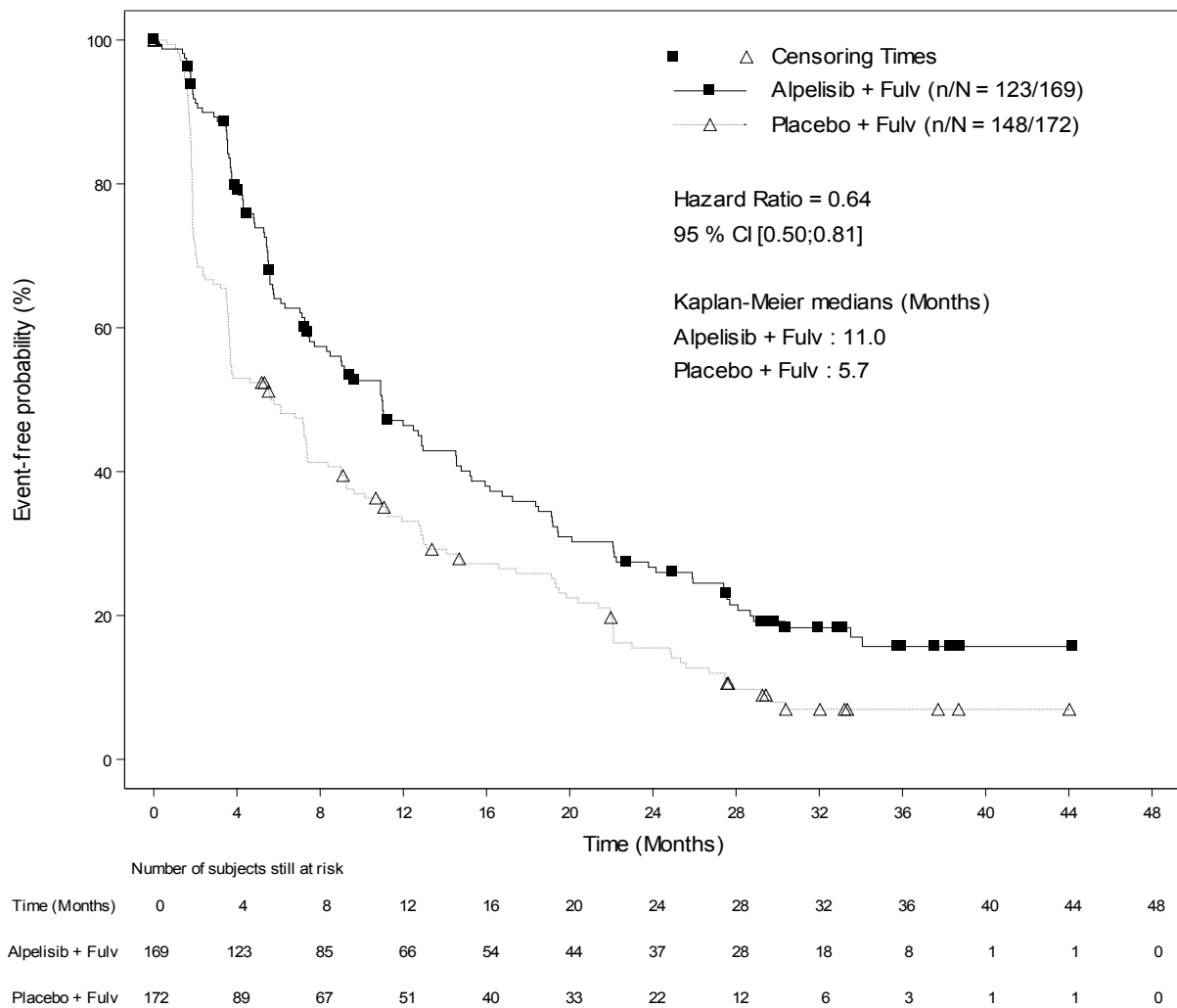


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS in der Gesamtpopulation differenzieren sich bereits ab Woche 8, dem Zeitpunkt der ersten Tumorevaluation (Abbildung 4-6). Von diesem Beobachtungszeitpunkt an war die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens konsistent über den gesamten Zeitverlauf für die Patientinnen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm höher als für die Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm. Dieses Ergebnis spricht für einen sehr frühen und nachhaltigen Wirksamkeitsvorteil unter der Kombinationstherapie. Die Wahrscheinlichkeit, nach 24 Monaten ereignisfrei zu sein, betrug in der Gesamtpopulation beim zweiten Datenschnitt im Alpelisib + Fulvestrant-Arm 26,7 % gegenüber 15,5 % im Placebo + Fulvestrant-Arm.

Der Vorteil der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie wurde außerdem in der Auswertung durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee (BIRC) beim 1. Datenschnitt bestätigt, wobei 85 von 169 Patientinnen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 88 von 172 Patientinnen im

Placebo + Fulvestrant-Arm überprüft wurden. Dabei zeigte sich im BIRC-Kollektiv unter Alpelisib + Fulvestrant eine mediane Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung von 3,7 Monaten (95 %-KI: 2,07; 5,55) auf 11,1 Monate (95 %-KI: 7,33; 16,76) (plus 7,4 Monate), wobei PFS-Ereignisse bei 43/85 Patientinnen (50,6 %) im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 63/88 Patientinnen (71,6 %) im Placebo + Fulvestrant-Arm festgestellt wurden (52 % Risikoreduktion bzgl. Progression oder Tod: HR = 0,48 [0,32; 0,71]; $p = 0,00009$ [einseitig]). Die Robustheit der Ergebnisse wurde außerdem durch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt, in denen beispielsweise die Per-Protokoll-Population (Per-Protokoll-Set) untersucht oder mittels stratifiziertem multivariatem Cox-Proportional-Hazard-Modell nach verschiedenen Baseline-Variablen adjustiert wurde (Übersicht in Abschnitt 4.2.5.4) [32].

Zusammenfassung

Die SOLAR-1-Studie belegt eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei postmenopausalen Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit PIK3CA-Mutation durch die Behandlung mit Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Dieser Vorteil wurde durch den zentralen radiologischen Prüfungsausschuss bestätigt. Die Patientinnen in der SOLAR-1-Studie, die mit Alpelisib + Fulvestrant behandelt wurden, waren im Median 11,0 Monate progressionsfrei. In der Vergleichsgruppe (Placebo + Fulvestrant) war die progressionsfreie Zeit mit 5,7 Monaten deutlich, nämlich nahezu ein halbes Jahr, kürzer. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in einem Bereich von 6 – 10 Monaten ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nach Einschätzung der EMA von klarer klinischer Relevanz [100]. Bei der Fallzahlplanung zur SOLAR-1-Studie wurde eine Differenz von 4,67 Monaten beim medianen PFS zugrunde gelegt (s. auch Beschreibung des Studiendesigns im Anhang 4-E). Dieser Wert wurde bei einer Differenz von 5,3 Monaten in der Gesamtpopulation und 5,5 Monaten in der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1 jeweils übertroffen.

Wie nachfolgend dargestellt stehen die signifikanten Ergebnisse zum PFS im Einklang mit den klaren Vorteilen der Alpelisib + Fulvestrant-Kombinationstherapie beim Tumoransprechen und gehen zudem mit einem signifikanten hinauszögernden Effekt bei der Notwendigkeit zur Durchführung einer Chemotherapie einher:

Ansprechen

Die Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) war definiert als der Anteil der Patientinnen, die auf Basis der RECIST 1.1-Kriterien als bestes Ansprechen entweder ein bestätigtes partielles (partial response, PR) oder vollständiges Ansprechen (complete response, CR) aufwiesen. Die klinische Nutzenrate beinhaltete zusätzlich das Erreichen einer stabilen Erkrankung (SD) und Non-CR/Nicht-fortschreitende Erkrankungen für ≥ 24 Wochen. Die Gesamtansprechrates wurde statistisch signifikant um den Faktor 2 (relativ) bzw. um 13,8 % (absolut) von 13,4 % auf 27,2 % verbessert ($p < 0,001$) (Tabelle 4-22). Die klinische Nutzenrate (CBR) war im Alpelisib + Fulvestrant-Arm ebenfalls statistisch signifikant höher als unter der Vergleichstherapie (61,5 % vs. 45,3 %, $p = 0,002$). Die Rate der Patientinnen mit

Krankheitsprogression als bestes Ansprechen auf die Therapie war im Alpelisib + Fulvestrant-Arm deutlich geringer als im Placebo + Fulvestrant-Arm (9,5 % vs. 30,8 %). In der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ zeigten sich ebenfalls signifikant verbesserte Ansprechraten unter Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (ORR: 25,0 % vs. 8,6 %; $p = 0,007$; CBR: 55,4 % vs. 36,2 %, $p = 0,02$) (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: „Tumoransprechen“ in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tumoransprechen 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Bestes Ansprechen* (n, %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	2 (1,2)	2 (1,2)
Partielles Ansprechen (PR)	44 (26,0)	21 (12,2)
Stabile Erkrankung (SD)	57 (33,7)	62 (36,0)
Non-CR/Non-PD [†]	38 (22,5)	25 (14,5)
Krankheitsprogression (PD)	16 (9,5)	53 (30,8)
Unbekannt	12 (7,1)	9 (5,2)
Gesamtansprechrates (ORR)		
Zahl der Patientinnen (n)	46	23
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	27,2 [20,7; 34,6]	13,4 [8,7; 19,4]
p-Wert [‡]		< 0,001
Klinische Nutzenrate (CBR)		
Zahl der Patientinnen (n)	104	78
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	61,5 [53,8; 68,9]	45,3 [37,8; 53,1]
p-Wert [‡]		0,002
Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Bestes Ansprechen* (n, %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	0 (0,0)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	14 (25,0)	5 (8,6)
Stabile Erkrankung (SD)	10 (17,9)	21 (36,2)
Non-CR/Non-PD [†]	16 (28,6)	7 (12,1)
Krankheitsprogression (PD)	8 (14,3)	21 (36,2)
Unbekannt	8 (14,3)	4 (6,9)
Gesamtansprechrates (ORR)		
Zahl der Patientinnen (n)	14	5
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	25,0 [14,4; 38,4]	8,6 [2,9; 19,0]
p-Wert [‡]		0,007
Klinische Nutzenrate (CBR)		
Zahl der Patientinnen (n)	31	21
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	55,4 [41,5; 68,7]	36,2 [24,0; 49,9]
p-Wert [‡]		0,02

Tumoransprechen 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
* Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)		
**95%-Konfidenzintervall über Normal-Approximation berechnet		
† Für Patientinnen, die zur Baseline keine messbare Erkrankung aufwiesen (nach RECIST 1.1)		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein)		
Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; PR, partial response; PD, progressive disease; OR, Odds Ratio; ORR, objective response rate; SD, stable disease		

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde als *post hoc*-Analyse untersucht und war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Initiierung einer Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie im Alpelisib + Fulvestrant-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR: 0,68 [0,53; 0,88]; $p = 0,004$). Die Separierung der Kaplan-Meier-Kurven zeigte sich analog zu den PFS-Kurven bereits wenige Wochen nach Studienbeginn und blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten (Abbildung 4-7). Die erste nachfolgende Chemotherapie konnte im Median um 6,7 Monate von 11,1 Monate im Placebo + Fulvestrant-Arm auf 17,8 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm hinausgezögert werden. Dies steht im Einklang mit der Verlängerung des medianen PFS um 5,7 Monate. Der signifikante Vorteil von Alpelisib + Fulvestrant beim PFS geht daher mit einem Hinauszögern der Durchführung einer Chemotherapie einher. In der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei ähnlicher HR nicht signifikant (HR: 0,67 [0,43; 1,02]; $p = 0,063$) (Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	110 (65,1)	132 (76,7)
Chemotherapie	88 (52,1)	105 (61,0)
Tod*	22 (13,0)	27 (15,7)
Zensierungen		
Nicht mehr in der Studie (n, %)**	12 (7,1)	9 (5,2)
Kein Ereignis (n, %)	47 (27,8)	31 (18,0)
Hazard Ratio [95 %-KI]†	0,68 [0,53; 0,88]	
p-Wert‡	p = 0,004	
Median [95%-KI], in Wochen	77,4 [58,1; 103,9]	48,1 [38,9; 64,4]
Perzentil [95%-KI] (Wochen)§		
25%-Quantil	32,4 [26,0; 40,0]	16,1 [12,0; 20,9]
75%-Quantil	n.e. [147,6; n.e.]	132,7 [103,6; 161,1]
Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	42 (75,0)	47 (81,0)
Hazard Ratio [95 %-KI]†	0,67 [0,43; 1,02]	
p-Wert‡	p = 0,063	
Median [95%-KI], in Monaten	11,3 [7,7; 17,1]	9,9 [4,7; 13,8]
* Tod vor Beginn einer Chemotherapie		
** Beinhaltet Patientinnen, die „loss to follow-up“ sind oder die Einverständniserklärung zurückgezogen haben.		
† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
‡ Logrank-Test (zweiseitig) stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
§ Perzentile und zugehörige KI berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982)		
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht		

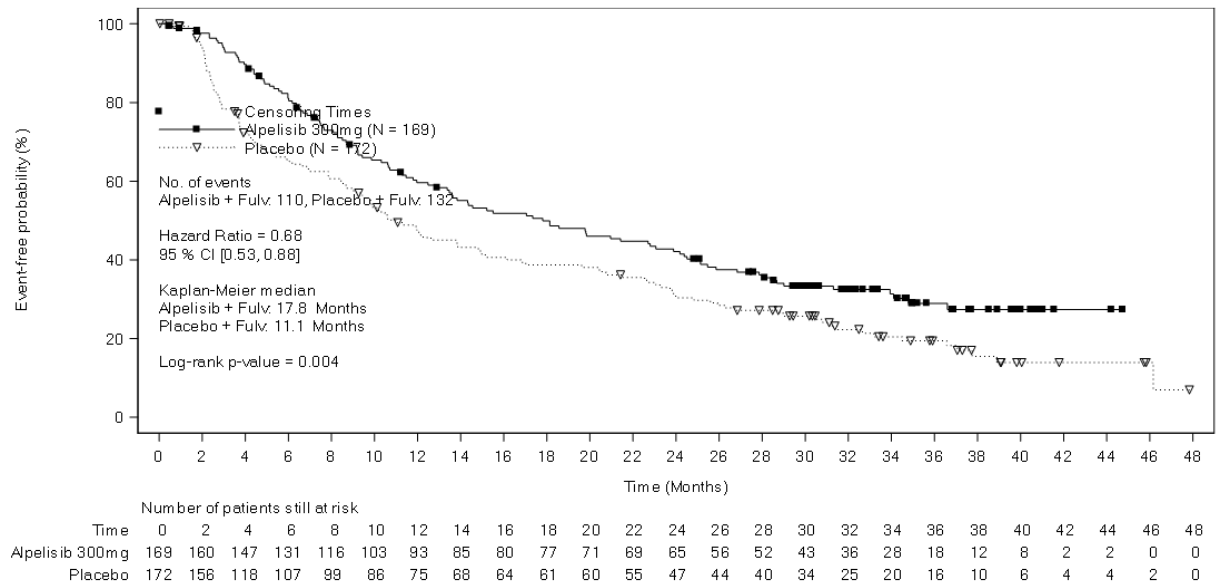


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)

4.3.1.3.1.3 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
SOLAR-1	<p>Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis bis zum Datenschnitt, zum Start einer neuen antineoplastischen Therapie, Loss-to-Follow-up oder einem Widerruf der Einwilligungserklärung auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Wenn eine Verschlechterung nach mehr als zwei fehlenden Untersuchungen auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Datum der letzten Untersuchung vor der Verschlechterung. Außerdem wurden die Änderungen gegenüber den Baseline-Werten zur Krankheitssymptomatik als Mittelwerte (mit Standardabweichungen) dargestellt und mit dem linearen gemischten Modell (Linear mixed effects model) analysiert.</p> <p>Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatientinnen berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Krankheitssymptomatik herangezogenen Symptomskalen bzw. Einzel-Items zeigen dabei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik an.</p> <p>Die Fragebögen wurden beim Screening (Baseline) erhoben, dann bis zum Zyklus 19, d. h. in den ersten 18 Monaten nach Randomisierung, alle 8 Wochen (± 7 Tage) und anschließend ab Zyklus 22 alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Krankheitsprogression. Nach dem Behandlungsende wurden diese Evaluationen nur fortgesetzt, wenn die Therapie aus anderen Gründen als Tod, „Loss-to-Follow-up“, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Krankheitsprogression beendet wurde.</p> <p>Der Umgang mit fehlenden Items oder fehlenden Erhebungen erfolgte entsprechend dem Scoring-Manual zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Quelle: Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al, on behalf of the EORTC Quality of Life Group (2001) The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001).</p>
	<p>*Entsprechend der im Studienprotokoll geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, BPI-SF und EQ-5D VAS wurde in der für die Nutzenbewertung verwendeten „modified“-Analyse eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SOLAR-1	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung der Daten erfolgte mit einer adäquaten Methodik und entsprechend dem ITT-Prinzip (FAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst). Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter waren in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet.

Da der EORTC QLQ-C30-Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Alpelisib + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (Gesamtpopulation: 7,9 vs. 3,8 Monate; Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1: 5,6 vs. 3,7 Monate, jeweils beim 2. Datenschnitt vom 30. Sept. 2019) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensurierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progressionen im Placebo + Fulvestrant-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Alpelisib ausgegangen werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ als „hoch“ eingestuft.

In der Gesamtschau ist von einer reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik auszugehen. Wegen der eindeutigen Richtung des

Verzerrungspotenzials zuungunsten von Alpelisib führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 4.4.1).

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zur „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30) in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)*

Zeitfenster bis [†]	Gesamtpopulation				Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1			
	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)		Alpelisib + Fulvestrant (n=56)		Placebo + Fulvestrant (n=58)	
	Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie	
	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)
Baseline	169	161 (95,3)	172	167 (97,1)	56	52 (92,9)	58	58 (100,0)
Zyklus 3	157	143 (91,1)	159	138 (86,8)	48	42 (87,5)	50	47 (94,0)
Zyklus 5	138	125 (90,6)	104	98 (94,2)	42	36 (85,7)	31	29 (93,5)
Zyklus 7	114	103 (90,4)	89	81 (91,0)	33	28 (84,8)	26	25 (96,2)
Zyklus 9	98	87 (88,8)	78	71 (91,0)	28	25 (89,3)	23	21 (91,3)
Zyklus 11	85	77 (90,6)	66	59 (89,4)	24	24 (100,0)	18	15 (83,3)
Zyklus 13	78	69 (88,5)	58	50 (86,2)	22	19 (86,4)	15	14 (93,3)
Zyklus 15	68	61 (89,7)	51	45 (88,2)	18	16 (88,9)	12	12 (100,0)
Zyklus 17	60	49 (81,7)	43	40 (93,0)	16	12 (75,0)	8	8 (100,0)
Zyklus 19	54	50 (92,6)	40	35 (87,5)	14	13 (92,9)	5	4 (80,0)
Zyklus 22	46	38 (82,6)	37	32 (86,5)	10	9 (90,0)	5	4 (80,0)
Zyklus 25	41	35 (85,4)	31	24 (77,4)	10	9 (90,0)	3	2 (66,7)
Zyklus 28	37	25 (67,6)	23	20 (87,0)	10	7 (70,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 31	31	27 (87,1)	17	14 (82,4)	8	8 (100,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 34	24	19 (79,2)	10	7 (70,0)	6	5 (83,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 37	18	13 (72,2)	6	5 (88,3)	5	5 (100,0)	0	0
Zyklus 40	12	10 (83,3)	4	3 (75,0)	5	4 (80,0)	0	0
Zyklus 43	7	4 (57,1)	2	2 (100,0)	2	1 (50,0)	0	0
Zyklus 46	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0	0	0	0
Zyklus 49	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0	0	0	0

* Es wird nur der 2. Datenschnitt vom 30.09.2019 nach einem medianen Follow-up von 7,9 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,8 Monaten im Placebo-Arm der Gesamtpopulation und von 5,6 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,7 Monaten im Placebo-Arm der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1 dargestellt, da aus den Ergebnissen zum 1. Datenschnitt keine anderen bzw. neuen Erkenntnisse zu erwarten sind.

[†] Stichtag jeweils am Tag 1 des Zyklus. Manche Patientinnen füllten einen Fragebogen in dem Zeitfenster aus, schieden jedoch vor dem Stichtag aus und waren dementsprechend nicht „präsent“, so dass der dazugehörige Fragebogen nicht zu dem Zeitfenster gezählt wurde.

[‡] Der Fragebogen war auswertbar, wenn unter den einzelnen Scores mindestens einer verwertbar war.

Abkürzung: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Verschlechterung

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Fatigue		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	60/169 (35,5)	51/172 (29,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,6 [14,8; 31,9]	25,0 [13,8; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,04 [0,71; 1,52]	
p-Wert‡	0,873	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/56 (30,4)	23/58 (39,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [9,2; n.e.]	12,9 [4,7; 30,4]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,60 [0,31; 1,16]	
p-Wert‡	0,117	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Übelkeit / Erbrechen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/169 (1,2)	2/172 (1,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,83 [0,12; 5,94]	
p-Wert‡	0,855	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	1/58 (1,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	n.i.	
p-Wert‡	0,488	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schmerzen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	40/169 (23,7)	38/172 (22,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	33,2 [28,6; 44,2]	n.e. [19,4; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,83 [0,53; 1,31]	
p-Wert‡	0,427	

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/56 (19,6)	23/58 (39,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	35,9 [33,1; n.e.]	9,2 [5,6; 16,6]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,34 [0,15; 0,74]	
p-Wert [‡]	0,005	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Dyspnoe		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	7/172 (4,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,37 [0,10; 1,44]	
p-Wert [‡]	0,135	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	5/58 (8,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,024	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schlaflosigkeit		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	16/169 (9,5)	18/172 (10,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,78 [0,39; 1,54]	
p-Wert [‡]	0,439	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	9/58 (15,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [14,8; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,74 [0,25; 2,14]	
p-Wert [‡]	0,571	

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Appetitverlust		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/169 (7,1)	11/172 (6,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,01 [0,45; 2,30]	
p-Wert‡	0,975	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	5/58 (8,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,77 [0,18; 3,31]	
p-Wert‡	0,724	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Obstipation		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/169 (3,6)	11/172 (6,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,49 [0,18; 1,33]	
p-Wert‡	0,151	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	9/58 (15,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [11,5; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,10 [0,01; 0,78]	
p-Wert‡	0,007	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Diarrhoe		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	1/172 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,62 [0,15; 17,92]	
p-Wert‡	0,692	

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/56 (3,6)	0/58 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [*]		0,177

* Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.

[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).

* p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar

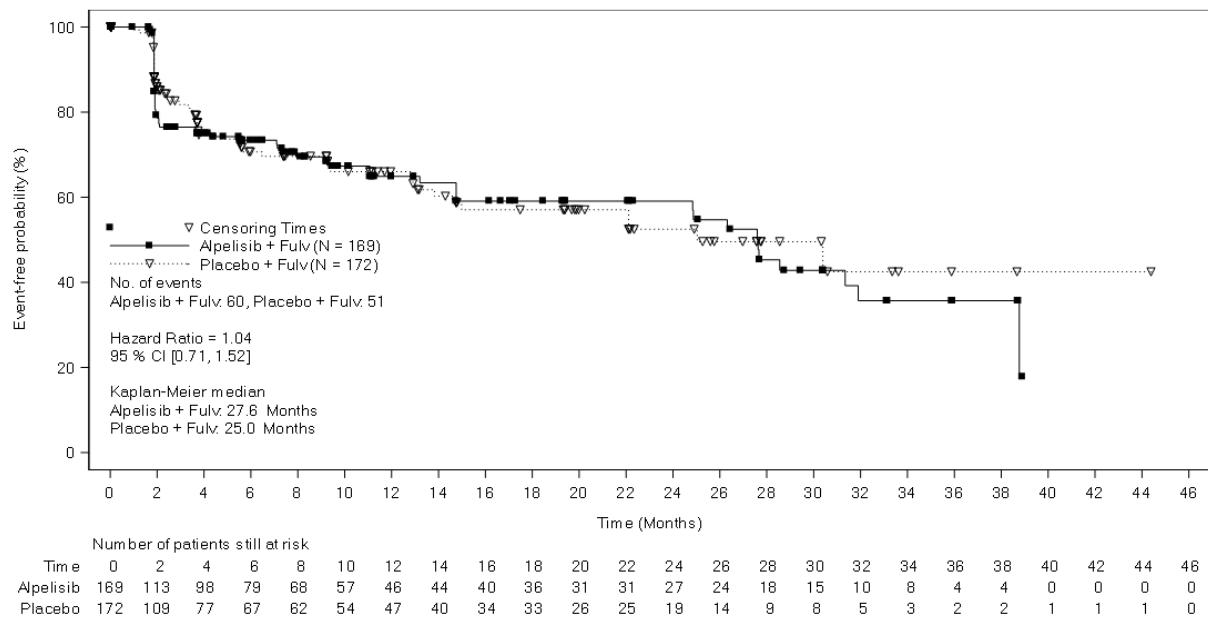


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

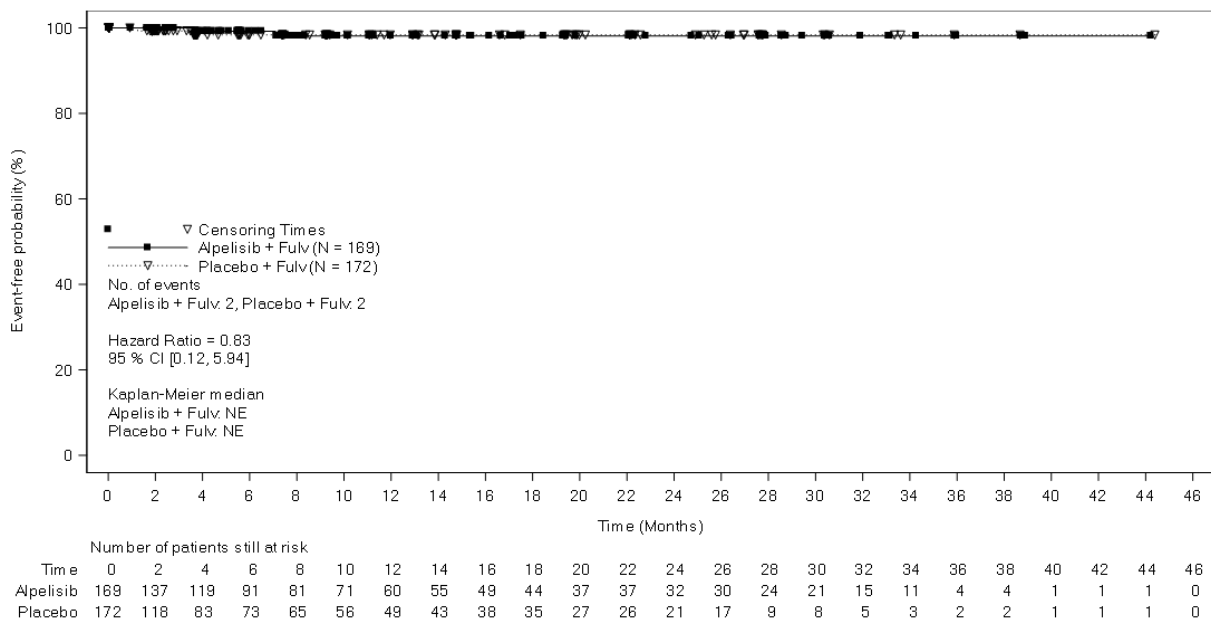


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

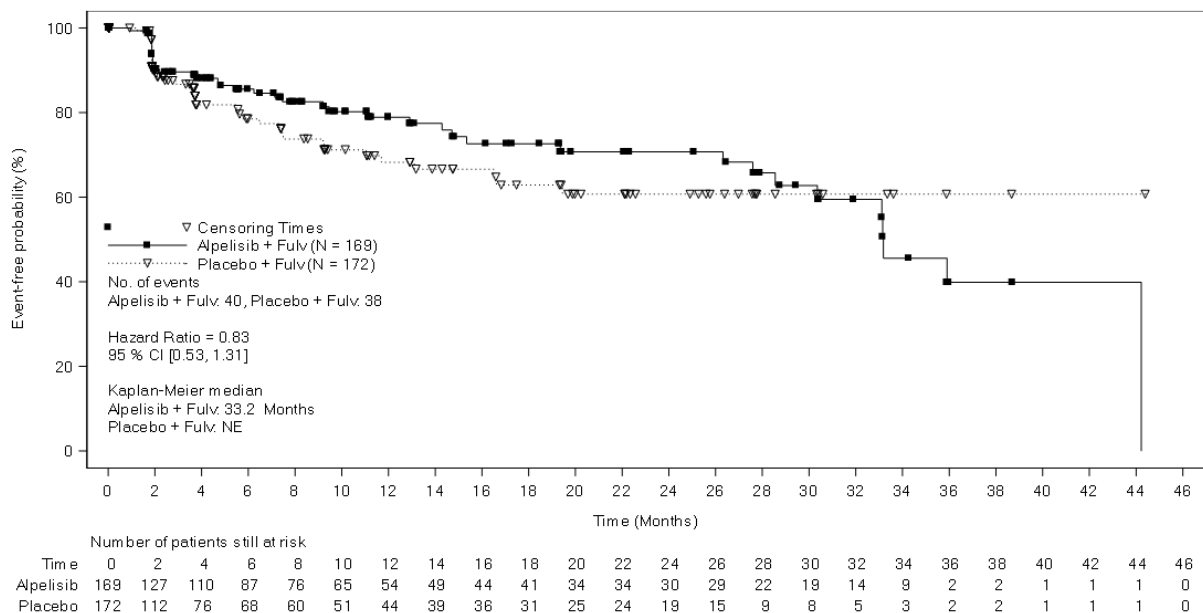


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

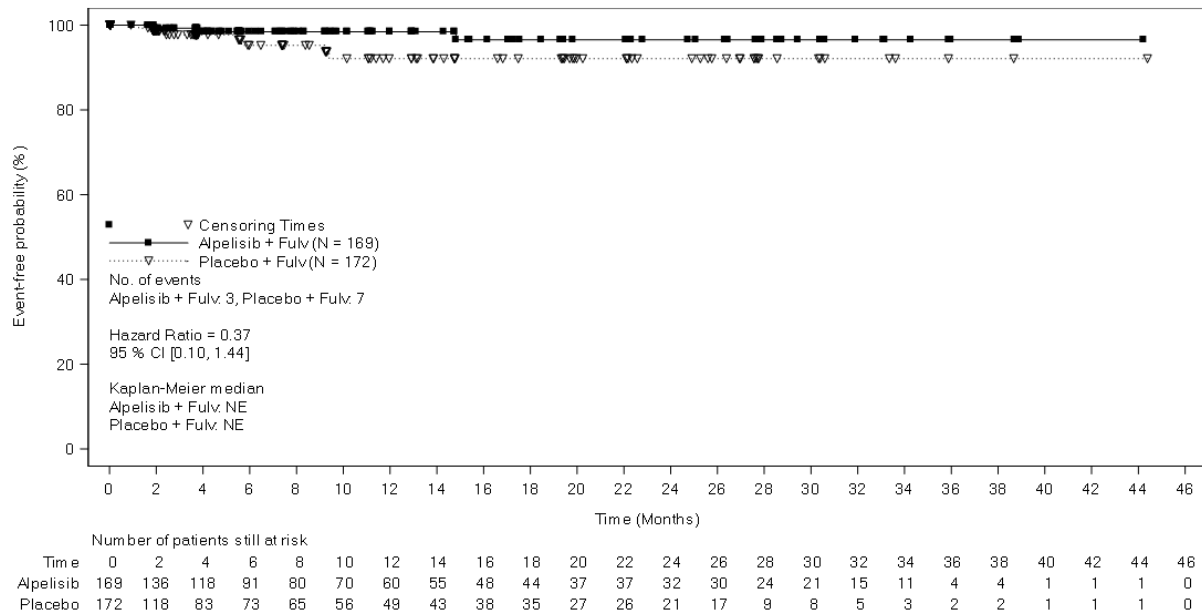


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

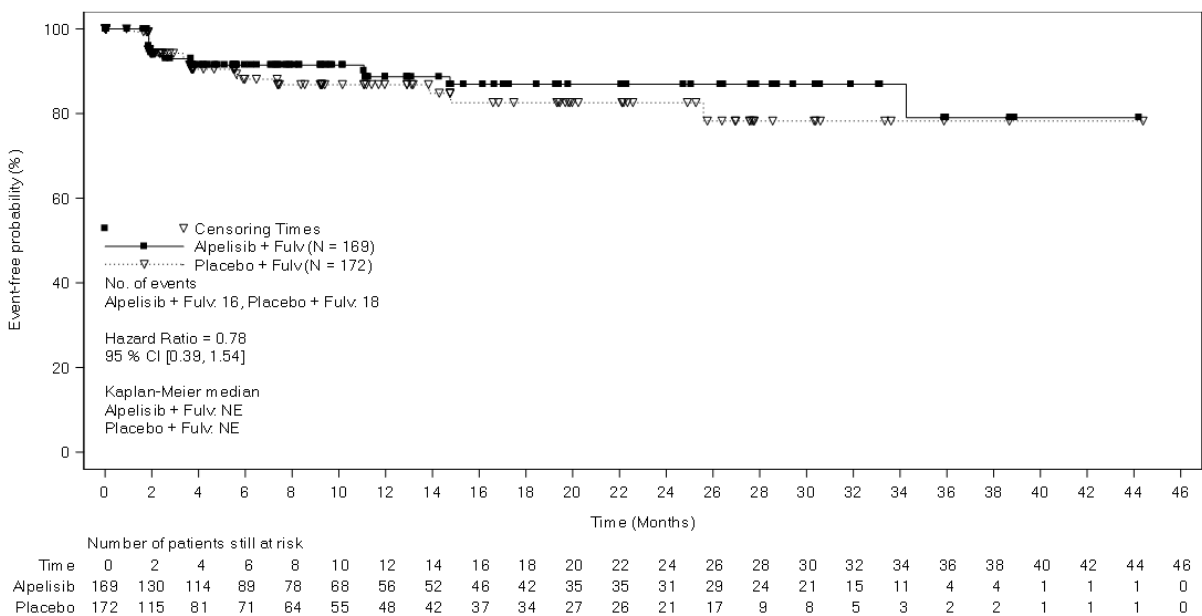


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

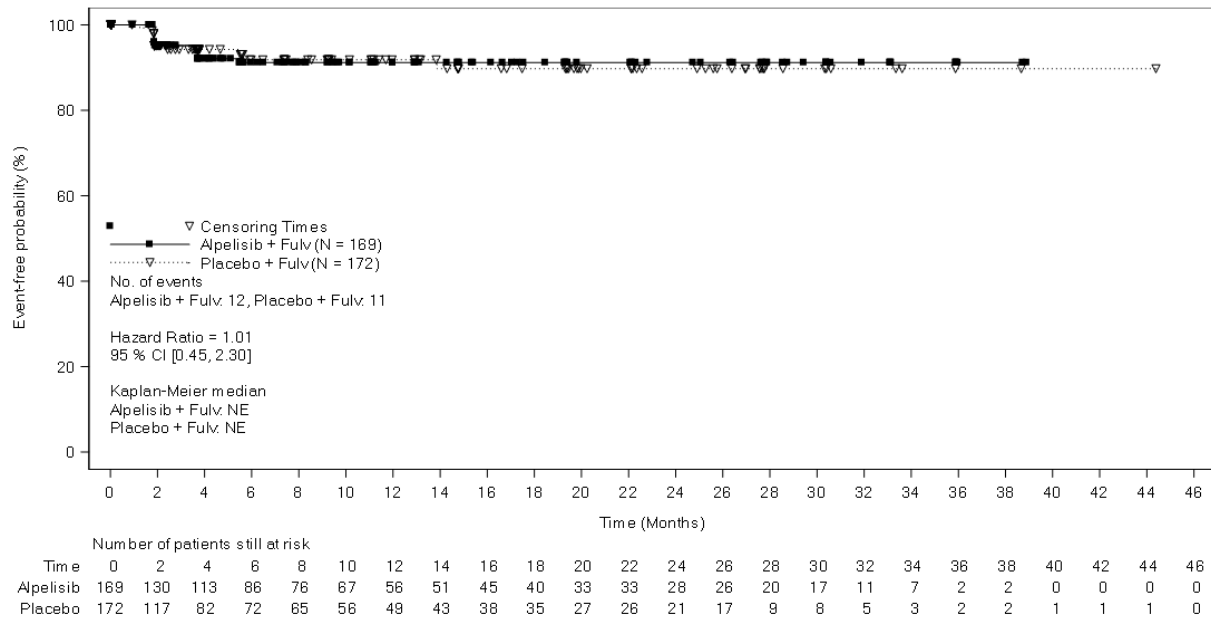


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

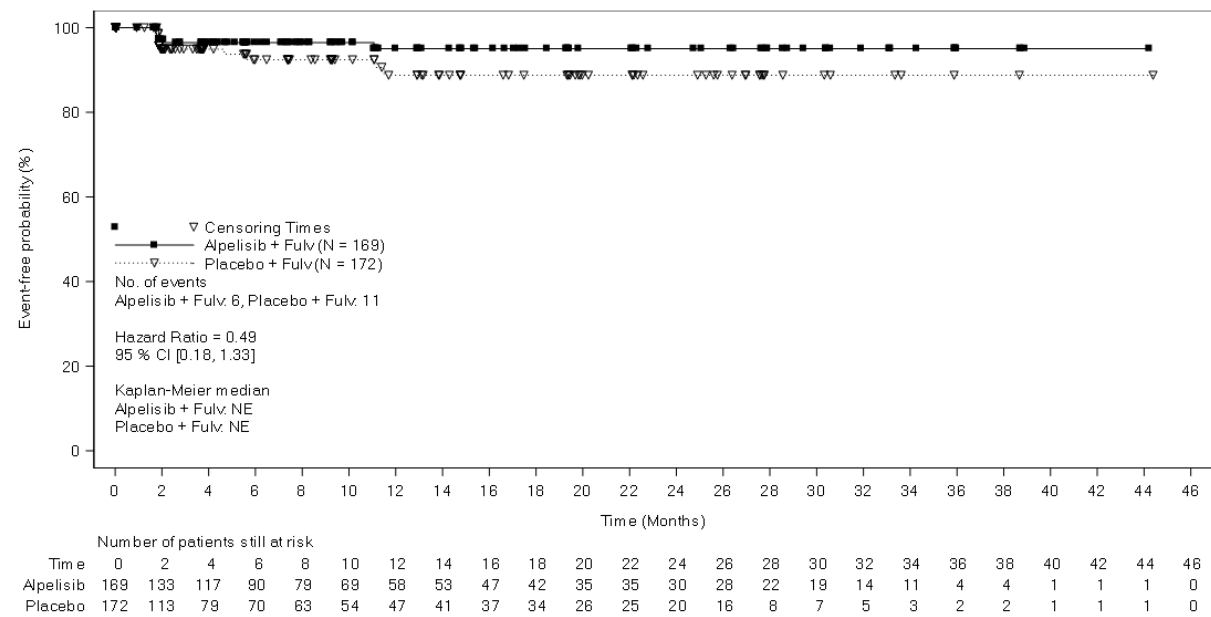


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

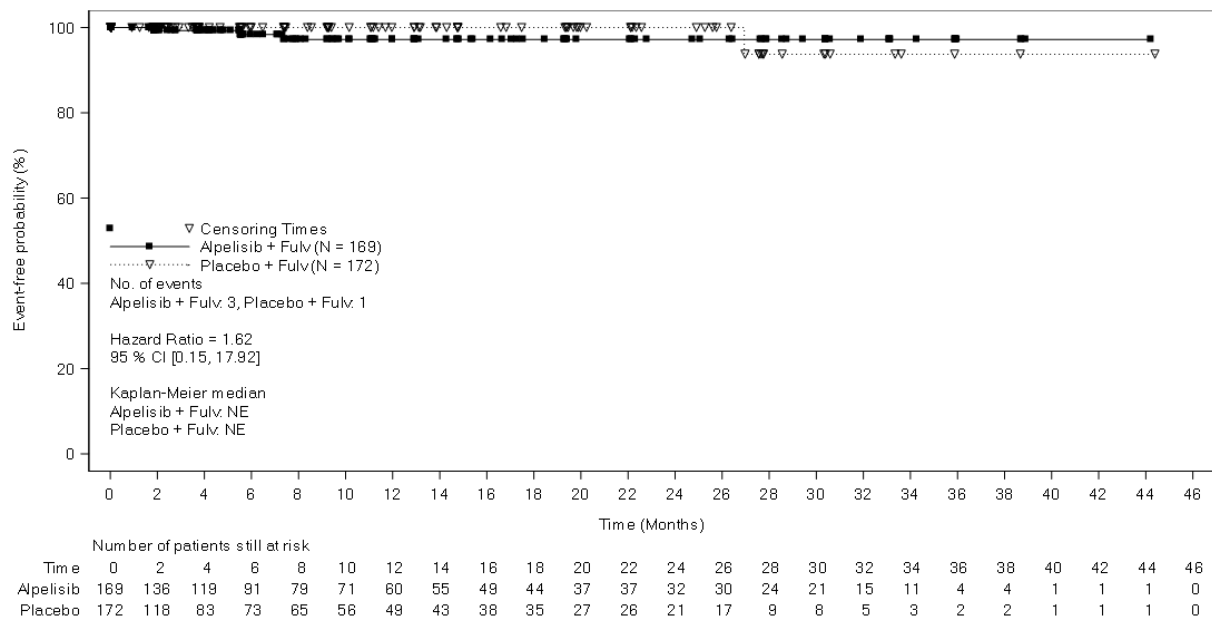


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

In der Studie SOLAR-1 wurden Krankheitssymptome mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und BPI-SF (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.4) erhoben. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen umfasst neben einer Globalskala sowie fünf Funktionsskalen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.6) auch einige Symptomskalen sowie Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome wie Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit/Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe erfassen [38]. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Symptomskalen des Fragebogens zur Erhebung der Krankheitssymptome herangezogen. Die einzelnen Skalen können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen [101].

Um die variablen Beobachtungszeiten der Patientinnen adäquat zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik) [34-36]. Dargestellt ist jeweils die Zeit bis zum Auftreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufgrund der Validierung von Osoba und Kollegen als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen wurde [42]. In diesem Nutzendossier wird eine gegenüber dem Studienbericht modifizierte („modified“) Analyse zugrunde gelegt, bei der anhaltende Verschlechterungen des Scores um den festgelegten absoluten Schwellenwert als Ereignis gewertet und Todesfälle nicht als Verschlechterung gezählt wurden. Dies entspricht der Vorgehensweise des IQWiG in einer kürzlich zu Ribociclib durchgeführten Nutzenbewertung [6].

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-27 zeigen, wurde auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung für keines der untersuchten Symptome in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es ein Ziel der in 8- bzw. 12-wöchigen Abständen durchgeführten Bildgebung ist, das Fortschreiten der Erkrankung möglichst frühzeitig vor Eintreten einer ausgeprägten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zu erkennen. Wenn dies gelingt, ist auch bei den häufiger beobachteten Krankheitssymptomen Fatigue, Schmerzen und Schlaflosigkeit bis zum Zeitpunkt der frühzeitig festgestellten Progression kein Effekt nachweisbar, obwohl mittels PFS-Endpunkt die antineoplastische Wirkung der Therapie gezeigt wurde. Bei bereits zu Therapiebeginn vorhandenen Krankheitssymptomen, die zu einem schlechteren ECOG-PS führen, kann eine Verschlechterung zügiger eintreten. Dies steht im Einklang mit den bzgl. der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ gezeigten signifikanten Vorteilen für den Alpelisib + Fulvestrant-Arm bzgl. Schmerzen (HR: 0,34 [0,15; 0,74], $p = 0,005$), Dyspnoe (HR: nicht sinnvoll interpretierbar, $p = 0,024$) und Obstipation (HR: 0,10 [0,01; 0,78], $p = 0,007$) (Tabelle 4-27).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-8 bis Abbildung 4-15 (Gesamtpopulation) sowie in Abbildung 4-178, Abbildung 4-191 und Abbildung 4-179 (Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“) dargestellt.

Nachfolgend werden als ergänzende Information Veränderungen im Studienverlauf gegenüber Baseline inklusive „Linear mixed effects model“-Analysen zur Gesamtpopulation dargestellt (Tabelle 4-28 bis Tabelle 4-43; Abbildung 4-16 bis Abbildung 4-23). Die „Linear mixed effects model“-Analysen zur Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ können dem Anhang 4-H entnommen werden.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt†	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	24,4		29,1	
	StD	20,13		22,61	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	31,1	8,8	27,7	-1,8
	StD	24,24	21,15	23,75	20,24
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	28,4	5,6	25,8	-0,4
	StD	21,64	21,09	20,79	20,30
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	27,9	4,6	25,4	-1,9
	StD	22,34	21,77	24,04	19,55
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	26,5	3,4	23,3	-3,0
	StD	21,50	19,06	22,62	17,98
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	25,6	1,0	22,0	-3,2
	StD	22,22	19,86	21,15	17,81
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	27,9	4,7	23,1	-2,2
	StD	21,95	21,59	21,41	19,50
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	25,0	2,4	23,7	-1,0
	StD	20,80	18,46	20,73	18,47
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	25,8	3,3	24,3	1,9
	StD	22,24	16,85	22,79	17,34
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	25,5	2,8	20,3	0,0
	StD	20,11	16,92	20,07	18,86
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	26,1	5,0	20,5	0,3
	StD	28,19	23,05	20,25	19,74
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	26,0	4,4	19,9	-0,5
	StD	24,84	17,92	18,53	15,88
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	25,6	-0,4	29,1	6,3
	StD	22,39	12,36	20,02	26,66
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	28,6	2,0	18,1	-3,5
	StD	24,83	20,52	18,98	18,91
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	29,4	5,0	26,4	1,4
	StD	25,56	23,22	34,09	20,94
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	37,8	9,6	8,9	-4,4
	StD	29,34	24,80	9,30	16,85
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	27,8	-1,1	11,1	0,0
	StD	25,79	9,73	0,00	11,11

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	3,7		5,0	
	StD	9,68		14,23	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	8,6	5,4	5,6	1,0
	StD	15,60	15,70	17,04	17,40
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	7,5	4,3	2,6	-0,3
	StD	16,37	15,89	7,64	12,74
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	6,2	2,9	3,1	-0,2
	StD	12,71	13,17	9,17	11,93
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	6,8	3,7	2,3	-1,6
	StD	16,04	15,84	6,40	12,16
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	4,9	2,7	2,4	0,0
	StD	10,17	11,64	7,90	12,07
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	4,6	3,4	2,6	0,0
	StD	9,85	10,14	12,19	15,28
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	3,7	2,3	3,3	0,4
	StD	9,32	10,92	7,62	12,04
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	6,4	5,0	1,6	-0,4
	StD	10,74	12,96	4,95	6,88
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	4,9	3,8	1,0	-1,9
	StD	9,70	9,87	3,93	9,71
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	5,0	2,9	2,5	0,0
	StD	10,13	11,25	7,36	10,21
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	5,7	3,3	2,1	-1,4
	StD	13,97	15,55	5,63	11,96
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	6,4	5,1	0,8	-2,4
	StD	10,62	11,32	3,64	10,91
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	2,4	0,6	3,1	-1,0
	StD	7,47	9,60	9,06	16,63
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	1,7	0,8	2,1	0,0
	StD	5,13	6,57	5,89	0,00
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	3,3	2,2	0,0	0,0
	StD	6,90	8,61	0,00	0,00
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	1,7	1,7	0,0	0,0
	StD	5,27	5,27	0,00	0,00

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
[†] Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt†	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	26,1		25,5	
	StD	24,91		23,48	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	19,7	-4,8	24,3	-0,7
	StD	23,79	22,51	25,08	20,08
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	20,2	-4,8	22,9	-0,5
	StD	22,62	22,27	23,85	22,72
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	21,9	-4,1	23,5	0,2
	StD	26,28	27,52	27,23	21,16
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	20,5	-3,3	21,0	-1,4
	StD	23,94	25,28	23,74	17,51
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	20,0	-5,6	19,1	-1,6
	StD	23,09	25,60	21,09	19,72
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	20,5	-4,1	22,5	-0,7
	StD	25,27	29,07	26,42	25,81
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	19,5	-5,4	22,6	-1,1
	StD	17,82	21,09	26,86	26,92
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	21,3	-2,8	20,6	0,4
	StD	23,75	21,79	23,52	20,98
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	18,8	-6,3	17,1	0,0
	StD	19,94	22,45	25,40	22,51
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	21,7	-0,8	20,2	3,5
	StD	24,81	23,55	22,34	17,06
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	20,5	-1,9	19,4	1,4
	StD	25,27	19,29	27,66	24,53
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	26,3	-2,6	19,8	-1,6
	StD	29,13	26,54	22,12	27,34
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	21,4	-6,0	16,7	-2,1
	StD	23,94	22,32	21,94	23,47
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	21,7	-4,2	18,8	-8,3
	StD	30,64	27,50	22,60	12,60
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	32,2	2,2	6,7	-6,7
	StD	33,61	36,11	9,13	19,00
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	28,3	-10,0	22,2	0,0
	StD	32,44	31,62	25,46	16,67

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt†	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	12,2		12,0	
	StD	22,88		23,77	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	10,6	1,4	12,4	1,0
	StD	19,19	17,25	22,38	19,97
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	10,2	0,8	10,6	0,6
	StD	20,02	20,14	18,65	23,78
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	9,2	-1,0	14,0	3,3
	StD	18,20	14,95	24,64	26,14
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	8,1	-0,8	8,7	-1,8
	StD	16,91	18,42	20,81	19,95
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	8,9	-1,3	11,8	2,2
	StD	15,82	17,71	23,45	21,65
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	10,1	-0,5	12,4	2,0
	StD	20,85	22,50	23,06	16,88
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	7,3	0,0	9,6	0,0
	StD	13,93	18,57	15,28	24,62
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	7,1	-0,7	10,3	0,0
	StD	15,44	20,25	21,45	19,48
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	11,1	3,5	8,6	0,0
	StD	17,30	19,74	16,85	18,08
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	5,8	0,8	9,1	1,0
	StD	14,88	17,68	19,14	22,80
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	4,8	-1,0	11,1	5,6
	StD	14,33	20,59	18,82	21,23
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	2,6	-1,3	9,5	3,2
	StD	9,06	14,85	15,43	17,96
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	9,5	0,0	6,2	-2,1
	StD	23,76	24,00	13,44	25,73
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	8,3	6,7	16,7	12,5
	StD	18,34	20,52	35,63	39,59
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	11,1	8,9	0,0	-6,7
	StD	24,13	26,63	0,00	14,91
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	6,7	3,3	0,0	0,0
	StD	14,05	18,92	0,00	0,00

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	21,3		27,9	
	StD	26,50		25,43	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	20,7	-0,2	22,9	-4,5
	StD	27,43	28,76	25,00	27,47
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	18,0	-3,0	25,2	-0,6
	StD	23,82	25,51	25,43	27,84
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	21,6	0,6	22,6	-3,3
	StD	27,73	30,31	25,73	26,67
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	17,8	-5,0	19,2	-6,8
	StD	23,82	28,70	24,79	24,82
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	18,7	-3,6	17,7	-9,1
	StD	25,26	30,30	24,68	25,01
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	21,7	-1,0	20,9	-7,8
	StD	24,80	30,77	23,06	25,46
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	19,8	-1,1	23,0	-3,7
	StD	26,35	28,34	23,38	26,80
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	14,9	-3,5	19,0	-9,5
	StD	19,42	24,31	26,69	25,81
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	17,4	-0,7	20,0	-5,7
	StD	23,81	27,06	21,69	27,40
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	15,8	-2,5	19,2	-6,1
	StD	25,02	21,86	20,46	24,23
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	13,3	-3,8	22,2	-4,2
	StD	25,82	28,89	28,94	28,34
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	20,5	0,0	20,6	-4,8
	StD	28,41	28,28	24,67	24,24
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	21,4	-1,2	16,7	-12,5
	StD	20,72	24,82	17,21	29,50
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	21,7	0,0	20,8	-12,5
	StD	32,94	41,88	24,80	39,59
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	26,7	2,2	13,3	-20,0
	StD	31,37	38,77	18,26	29,82
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	26,7	3,3	22,2	-11,1
	StD	37,84	39,91	19,24	19,25

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
[†] Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt†	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	9,9		13,2	
	StD	18,20		21,63	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	24,4	16,0	14,3	0,5
	StD	29,95	29,63	26,86	27,41
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	23,9	15,6	10,3	-3,1
	StD	30,52	30,48	19,10	23,14
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	20,0	11,1	9,9	-2,9
	StD	28,34	27,22	22,64	23,69
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	17,8	9,3	7,3	-5,5
	StD	25,92	25,39	16,89	19,26
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	16,0	6,7	7,5	-3,8
	StD	25,91	28,47	20,40	22,67
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	14,5	6,3	7,8	-4,6
	StD	25,23	29,86	19,54	22,13
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	13,0	4,5	6,7	-5,2
	StD	20,54	23,53	13,48	17,34
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	15,6	7,8	8,7	-1,6
	StD	25,87	28,84	18,12	16,38
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	14,6	6,3	5,7	-2,9
	StD	23,73	21,37	15,09	12,45
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	11,7	5,8	10,1	1,0
	StD	22,07	19,81	22,80	24,27
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	16,2	9,5	8,3	0,0
	StD	24,75	25,01	20,26	21,98
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	12,8	7,7	9,5	0,0
	StD	25,08	23,68	15,43	18,26
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	16,7	7,1	8,3	-2,1
	StD	23,13	22,87	14,91	14,75
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	11,7	5,0	16,7	4,2
	StD	19,57	19,57	17,82	11,78
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	26,7	20,0	0,0	0,0
	StD	36,08	35,19	0,00	0,00
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	13,3	3,3	0,0	0,0
	StD	32,20	24,60	0,00	0,00

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt†	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	13,2		13,0	
	StD	21,50		20,97	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	9,4	-2,8	14,8	1,7
	StD	19,60	22,98	24,08	23,43
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	6,2	-7,5	10,9	-0,9
	StD	14,33	22,02	18,75	16,80
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	8,9	-5,7	12,3	-1,2
	StD	16,84	22,86	23,24	21,37
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	8,5	-5,4	12,3	-1,8
	StD	20,57	26,00	19,65	20,70
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	7,6	-6,2	12,9	-1,1
	StD	16,04	21,71	20,34	19,99
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	9,2	-6,3	11,1	-3,9
	StD	20,52	29,86	23,73	17,19
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	5,1	-9,6	10,4	-3,0
	StD	14,92	26,30	22,27	18,56
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	9,2	-5,7	8,7	-3,2
	StD	20,50	27,20	18,12	16,14
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	4,9	-9,7	13,3	1,0
	StD	15,36	24,75	25,82	20,59
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	5,8	-10,8	8,1	-3,0
	StD	14,88	27,62	14,51	19,30
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	10,5	-3,8	11,1	2,8
	StD	19,42	27,74	21,23	13,61
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	7,7	-7,7	7,9	-4,8
	StD	14,32	25,49	23,34	15,94
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	7,1	-8,3	6,3	-8,3
	StD	21,00	29,57	18,13	14,91
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	5,0	-11,7	16,7	-8,3
	StD	12,21	24,84	35,63	23,57
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	17,8	0,0	0,0	0,0
	StD	30,52	37,80	0,00	0,00
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	3,3	-13,3	0,0	0,0
	StD	10,54	23,31	0,00	0,00

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt†	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	3,5		3,0	
	StD	10,93		10,24	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	16,7	13,4	4,3	1,2
	StD	25,96	26,35	12,54	16,20
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	16,9	12,9	4,7	3,1
	StD	26,03	25,75	15,49	16,21
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	18,1	14,3	2,9	1,2
	StD	24,91	25,26	10,80	13,38
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	17,1	13,2	1,8	0,0
	StD	23,29	22,45	7,64	11,11
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	16,4	13,8	3,2	1,1
	StD	24,12	21,98	9,93	13,45
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	14,5	12,1	3,3	0,7
	StD	22,49	22,85	15,28	18,24
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	16,9	15,3	2,2	-0,7
	StD	27,24	25,76	8,41	13,27
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	14,9	14,2	2,4	0,0
	StD	23,88	24,81	8,69	12,75
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	14,6	13,2	4,8	1,9
	StD	23,73	24,54	11,83	16,05
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	18,3	16,7	4,0	1,0
	StD	19,90	19,97	16,15	19,52
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	19,0	18,1	0,0	-4,2
	StD	21,82	20,36	0,00	11,26
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	11,5	10,3	1,6	-1,6
	StD	18,72	18,30	7,27	12,81
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	13,1	11,9	4,2	0,0
	StD	26,20	26,00	16,67	12,17
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	8,3	8,3	0,0	0,0
	StD	18,34	18,34	0,00	0,00
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	8,9	8,9	0,0	0,0
	StD	19,79	19,79	0,00	0,00
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	16,7	16,7	0,0	0,0
	StD	28,33	28,33	0,00	0,00

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Angaben basieren auf prädefinierten Zeitfenstern um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	9,753	2,296	7,458
	SEM	2,542	2,591	2,256
	95%-KI	(4,8;14,8)	(-2,8; 7,4)	(3,0;11,9)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	7,177	4,229	2,948
	SEM	2,605	2,718	2,426
	95%-KI	(2,1;12,3)	(-1,1; 9,6)	(-1,8; 7,7)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	7,017	4,607	2,409
	SEM	2,670	2,849	2,626
	95%-KI	(1,8;12,3)	(-1,0;10,2)	(-2,7; 7,6)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	7,041	3,240	3,801
	SEM	2,771	2,907	2,762
	95%-KI	(1,6;12,5)	(-2,5; 9,0)	(-1,6; 9,2)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	5,414	2,856	2,557
	SEM	2,831	2,997	2,908
	95%-KI	(-0,1;11,0)	(-3,0; 8,7)	(-3,1; 8,3)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	8,082	4,147	3,935
	SEM	2,870	3,108	3,061
	95%-KI	(2,4;13,7)	(-2,0;10,2)	(-2,1; 9,9)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	6,523	3,938	2,585
	SEM	2,948	3,188	3,217
	95%-KI	(0,7;12,3)	(-2,3;10,2)	(-3,7; 8,9)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	7,913	5,720	2,193
	SEM	3,079	3,236	3,385
	95%-KI	(1,9;14,0)	(-0,6;12,1)	(-4,4; 8,8)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	6,990	4,233	2,756
	SEM	3,068	3,370	3,503
	95%-KI	(1,0;13,0)	(-2,4;10,8)	(-4,1; 9,6)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	10,818	3,994	6,824
	SEM	3,199	3,417	3,655
	95%-KI	(4,5;17,1)	(-2,7;10,7)	(-0,3;14,0)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	9,896	3,130	6,767
	SEM	3,295	3,711	4,014
	95%-KI	(3,4;16,4)	(-4,2;10,4)	(-1,1;14,6)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	5,389	11,403	-6,014
	SEM	3,565	3,856	4,361
	95%-KI	(-1,6;12,4)	(3,8;19,0)	(-14,6; 2,5)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	8,753	0,050	8,702
	SEM	3,489	4,195	4,609
	95%-KI	(1,9;15,6)	(-8,2; 8,3)	(-0,3;17,7)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	8,751	5,555	3,197
	SEM	1,655	1,683	1,498
	95%-KI	(5,5;12,0)	(2,2; 8,9)	(0,3; 6,1)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	7,923	3,931	3,993
	SEM	1,704	1,783	1,631
	95%-KI	(4,6;11,3)	(0,4; 7,4)	(0,8; 7,2)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	6,707	4,435	2,272
	SEM	1,756	1,886	1,787
	95%-KI	(3,3;10,2)	(0,7; 8,1)	(-1,2; 5,8)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	7,800	3,974	3,826
	SEM	1,837	1,934	1,893
	95%-KI	(4,2;11,4)	(0,2; 7,8)	(0,1; 7,5)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	6,185	4,850	1,335
	SEM	1,886	2,006	2,008
	95%-KI	(2,5; 9,9)	(0,9; 8,8)	(-2,6; 5,3)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	6,122	5,127	0,995
	SEM	1,917	2,096	2,126
	95%-KI	(2,4; 9,9)	(1,0; 9,2)	(-3,2; 5,2)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	5,208	5,834	-0,625
	SEM	1,980	2,159	2,247
	95%-KI	(1,3; 9,1)	(1,6;10,1)	(-5,0; 3,8)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	7,847	4,135	3,712
	SEM	2,084	2,197	2,377
	95%-KI	(3,8;11,9)	(-0,2; 8,4)	(-1,0; 8,4)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	5,931	3,506	2,425
	SEM	2,075	2,305	2,468
	95%-KI	(1,9;10,0)	(-1,0; 8,0)	(-2,4; 7,3)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	6,065	4,790	1,275
	SEM	2,181	2,342	2,584
	95%-KI	(1,8;10,3)	(0,2; 9,4)	(-3,8; 6,3)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	6,814	3,953	2,860
	SEM	2,256	2,572	2,858
	95%-KI	(2,4;11,2)	(-1,1; 9,0)	(-2,7; 8,5)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	7,070	2,638	4,432
	SEM	2,469	2,685	3,120
	95%-KI	(2,2;11,9)	(-2,6; 7,9)	(-1,7;10,6)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	3,129	4,350	-1,220
	SEM	2,408	2,947	3,308
	95%-KI	(-1,6; 7,9)	(-1,4;10,1)	(-7,7; 5,3)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-1,883	2,450	-4,333
	SEM	2,815	2,854	2,455
	95%-KI	(-7,4; 3,7)	(-3,2; 8,1)	(-9,2; 0,5)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-1,454	4,562	-6,017
	SEM	2,880	2,990	2,641
	95%-KI	(-7,1; 4,2)	(-1,3; 10,4)	(-11,2; -0,8)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	0,819	5,163	-4,343
	SEM	2,946	3,123	2,849
	95%-KI	(-5,0; 6,6)	(-1,0; 11,3)	(-9,9; 1,2)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	1,369	3,993	-2,624
	SEM	3,047	3,183	2,990
	95%-KI	(-4,6; 7,4)	(-2,3; 10,2)	(-8,5; 3,2)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	0,968	3,749	-2,781
	SEM	3,109	3,275	3,143
	95%-KI	(-5,1; 7,1)	(-2,7; 10,2)	(-8,9; 3,4)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	1,624	5,267	-3,643
	SEM	3,148	3,389	3,299
	95%-KI	(-4,6; 7,8)	(-1,4; 11,9)	(-10,1; 2,8)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	1,309	5,340	-4,031
	SEM	3,228	3,471	3,461
	95%-KI	(-5,0; 7,6)	(-1,5; 12,2)	(-10,8; 2,8)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	2,643	4,725	-2,082
	SEM	3,362	3,520	3,636
	95%-KI	(-4,0; 9,2)	(-2,2; 11,6)	(-9,2; 5,1)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	0,228	5,276	-5,048
	SEM	3,350	3,659	3,760
	95%-KI	(-6,3; 6,8)	(-1,9; 12,5)	(-12,4; 2,3)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	5,506	7,295	-1,789
	SEM	3,484	3,707	3,916
	95%-KI	(-1,3; 12,3)	(0,0; 14,6)	(-9,5; 5,9)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	3,253	8,185	-4,931
	SEM	3,581	4,010	4,291
	95%-KI	(-3,8; 10,3)	(0,3; 16,1)	(-13,3; 3,5)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	4,565	7,958	-3,393
	SEM	3,860	4,158	4,652
	95%-KI	(-3,0; 12,1)	(-0,2; 16,1)	(-12,5; 5,7)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	2,050	3,544	-1,494
	SEM	3,781	4,509	4,913
	95%-KI	(-5,4; 9,5)	(-5,3; 12,4)	(-11,1; 8,1)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	1,937	2,651	-0,714
	SEM	2,243	2,277	2,039
	95%-KI	(-2,5; 6,3)	(-1,8; 7,1)	(-4,7; 3,3)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	1,521	2,690	-1,169
	SEM	2,311	2,419	2,225
	95%-KI	(-3,0; 6,1)	(-2,1; 7,4)	(-5,5; 3,2)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	1,054	6,149	-5,096
	SEM	2,383	2,563	2,441
	95%-KI	(-3,6; 5,7)	(1,1;11,2)	(-9,9;-0,3)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	0,328	1,371	-1,043
	SEM	2,498	2,630	2,588
	95%-KI	(-4,6; 5,2)	(-3,8; 6,5)	(-6,1; 4,0)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	0,339	4,692	-4,353
	SEM	2,566	2,732	2,748
	95%-KI	(-4,7; 5,4)	(-0,7;10,1)	(-9,7; 1,0)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	1,581	6,180	-4,599
	SEM	2,610	2,857	2,912
	95%-KI	(-3,5; 6,7)	(0,6;11,8)	(-10,3; 1,1)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	0,802	3,666	-2,864
	SEM	2,698	2,946	3,081
	95%-KI	(-4,5; 6,1)	(-2,1; 9,4)	(-8,9; 3,2)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	0,882	3,945	-3,062
	SEM	2,844	2,999	3,261
	95%-KI	(-4,7; 6,5)	(-1,9; 9,8)	(-9,5; 3,3)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	4,730	3,515	1,215
	SEM	2,831	3,149	3,388
	95%-KI	(-0,8;10,3)	(-2,7; 9,7)	(-5,4; 7,9)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	2,445	3,933	-1,488
	SEM	2,980	3,201	3,549
	95%-KI	(-3,4; 8,3)	(-2,3;10,2)	(-8,4; 5,5)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	0,696	7,524	-6,827
	SEM	3,084	3,522	3,929
	95%-KI	(-5,4; 6,7)	(0,6;14,4)	(-14,5; 0,9)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-1,764	5,868	-7,632
	SEM	3,382	3,679	4,294
	95%-KI	(-8,4; 4,9)	(-1,3;13,1)	(-16,1; 0,8)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	2,693	1,896	0,797
	SEM	3,296	4,044	4,554
	95%-KI	(-3,8; 9,2)	(-6,0; 9,8)	(-8,1; 9,7)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	1,529	2,100	-0,571
	SEM	3,101	3,150	2,768
	95%-KI	(-4,6; 7,6)	(-4,1; 8,3)	(-6,0; 4,9)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-0,298	5,856	-6,154
	SEM	3,184	3,321	2,995
	95%-KI	(-6,6; 6,0)	(-0,7; 12,4)	(-12,0; -0,3)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	3,729	4,620	-0,891
	SEM	3,269	3,492	3,255
	95%-KI	(-2,7; 10,2)	(-2,2; 11,5)	(-7,3; 5,5)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	0,415	1,303	-0,888
	SEM	3,402	3,570	3,432
	95%-KI	(-6,3; 7,1)	(-5,7; 8,3)	(-7,6; 5,8)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	1,329	-0,119	1,448
	SEM	3,482	3,690	3,626
	95%-KI	(-5,5; 8,2)	(-7,4; 7,1)	(-5,7; 8,6)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	4,384	3,624	0,761
	SEM	3,533	3,837	3,824
	95%-KI	(-2,6; 11,3)	(-3,9; 11,2)	(-6,7; 8,3)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	2,449	4,963	-2,514
	SEM	3,637	3,942	4,027
	95%-KI	(-4,7; 9,6)	(-2,8; 12,7)	(-10,4; 5,4)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-2,117	-0,631	-1,486
	SEM	3,809	4,005	4,247
	95%-KI	(-9,6; 5,4)	(-8,5; 7,2)	(-9,8; 6,8)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	0,528	4,448	-3,920
	SEM	3,794	4,182	4,401
	95%-KI	(-6,9; 8,0)	(-3,8; 12,7)	(-12,6; 4,7)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	2,662	3,329	-0,667
	SEM	3,968	4,244	4,597
	95%-KI	(-5,1; 10,4)	(-5,0; 11,7)	(-9,7; 8,3)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	-0,468	6,331	-6,799
	SEM	4,093	4,629	5,062
	95%-KI	(-8,5; 7,6)	(-2,8; 15,4)	(-16,7; 3,1)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	3,591	4,131	-0,539
	SEM	4,447	4,817	5,508
	95%-KI	(-5,1; 12,3)	(-5,3; 13,6)	(-11,3; 10,3)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	3,666	1,514	2,152
	SEM	4,346	5,259	5,829
	95%-KI	(-4,9; 12,2)	(-8,8; 11,8)	(-9,3; 13,6)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	16,010	4,533	11,477
	SEM	3,304	3,347	2,895
	95%-KI	(9,5;22,5)	(-2,0;11,1)	(5,8;17,2)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	15,572	2,595	12,978
	SEM	3,381	3,508	3,112
	95%-KI	(8,9;22,2)	(-4,3; 9,5)	(6,9;19,1)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	11,643	3,728	7,915
	SEM	3,458	3,665	3,354
	95%-KI	(4,8;18,4)	(-3,5;10,9)	(1,3;14,5)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	9,412	2,436	6,975
	SEM	3,578	3,736	3,520
	95%-KI	(2,4;16,4)	(-4,9; 9,8)	(0,1;13,9)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	8,040	3,883	4,157
	SEM	3,651	3,844	3,699
	95%-KI	(0,9;15,2)	(-3,7;11,4)	(-3,1;11,4)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	6,457	4,007	2,449
	SEM	3,697	3,979	3,884
	95%-KI	(-0,8;13,7)	(-3,8;11,8)	(-5,2;10,1)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	4,726	3,015	1,711
	SEM	3,792	4,075	4,074
	95%-KI	(-2,7;12,2)	(-5,0;11,0)	(-6,3; 9,7)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	7,137	5,025	2,112
	SEM	3,949	4,133	4,279
	95%-KI	(-0,6;14,9)	(-3,1;13,1)	(-6,3;10,5)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	6,185	3,265	2,920
	SEM	3,935	4,296	4,424
	95%-KI	(-1,5;13,9)	(-5,2;11,7)	(-5,8;11,6)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	5,226	7,396	-2,171
	SEM	4,094	4,353	4,610
	95%-KI	(-2,8;13,3)	(-1,1;15,9)	(-11,2; 6,9)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	8,002	6,020	1,983
	SEM	4,209	4,710	5,049
	95%-KI	(-0,3;16,3)	(-3,2;15,3)	(-7,9;11,9)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	4,615	6,148	-1,533
	SEM	4,536	4,886	5,475
	95%-KI	(-4,3;13,5)	(-3,4;15,7)	(-12,3; 9,2)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	7,206	3,461	3,745
	SEM	4,443	5,299	5,781
	95%-KI	(-1,5;15,9)	(-6,9;13,9)	(-7,6;15,1)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-5,584	-0,784	-4,800
	SEM	2,380	2,417	2,159
	95%-KI	(-10,3;-0,9)	(-5,5; 4,0)	(-9,0;-0,6)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-9,157	-3,523	-5,633
	SEM	2,452	2,566	2,355
	95%-KI	(-14,0;-4,3)	(-8,6; 1,5)	(-10,3;-1,0)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-6,601	-3,003	-3,598
	SEM	2,527	2,716	2,580
	95%-KI	(-11,6;-1,6)	(-8,3; 2,3)	(-8,7; 1,5)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-7,217	-3,337	-3,880
	SEM	2,647	2,785	2,735
	95%-KI	(-12,4;-2,0)	(-8,8; 2,1)	(-9,2; 1,5)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-8,278	-2,372	-5,907
	SEM	2,718	2,892	2,902
	95%-KI	(-13,6;-2,9)	(-8,0; 3,3)	(-11,6;-0,2)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-6,992	-3,704	-3,288
	SEM	2,764	3,022	3,074
	95%-KI	(-12,4;-1,6)	(-9,6; 2,2)	(-9,3; 2,7)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-9,687	-4,419	-5,268
	SEM	2,856	3,115	3,250
	95%-KI	(-15,3;-4,1)	(-10,5; 1,7)	(-11,6; 1,1)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-6,525	-4,956	-1,570
	SEM	3,009	3,171	3,440
	95%-KI	(-12,4;-0,6)	(-11,2; 1,3)	(-8,3; 5,2)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	-10,01	0,414	-10,42
	SEM	2,995	3,328	3,572
	95%-KI	(-15,9;-4,1)	(-6,1; 6,9)	(-17,4;-3,4)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	-8,376	-4,985	-3,391
	SEM	3,149	3,382	3,741
	95%-KI	(-14,6;-2,2)	(-11,6; 1,7)	(-10,7; 3,9)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	-5,540	-0,814	-4,725
	SEM	3,259	3,719	4,140
	95%-KI	(-11,9; 0,9)	(-8,1; 6,5)	(-12,8; 3,4)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-6,657	-6,455	-0,202
	SEM	3,570	3,882	4,522
	95%-KI	(-13,7; 0,3)	(-14,1; 1,2)	(-9,1; 8,7)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	-6,693	-9,553	2,860
	SEM	3,481	4,265	4,796
	95%-KI	(-13,5; 0,1)	(-17,9;-1,2)	(-6,5; 12,3)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	14,049	2,325	11,724
	SEM	2,585	2,625	2,364
	95%-KI	(9,0;19,1)	(-2,8; 7,5)	(7,1;16,4)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	13,883	3,280	10,603
	SEM	2,667	2,793	2,586
	95%-KI	(8,6;19,1)	(-2,2; 8,8)	(5,5;15,7)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	15,090	1,121	13,969
	SEM	2,753	2,965	2,841
	95%-KI	(9,7;20,5)	(-4,7; 6,9)	(8,4;19,5)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	13,882	-0,259	14,141
	SEM	2,891	3,044	3,016
	95%-KI	(8,2;19,6)	(-6,2; 5,7)	(8,2;20,1)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	14,711	1,443	13,269
	SEM	2,971	3,166	3,205
	95%-KI	(8,9;20,5)	(-4,8; 7,7)	(7,0;19,6)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	12,718	1,918	10,800
	SEM	3,023	3,315	3,399
	95%-KI	(6,8;18,7)	(-4,6; 8,4)	(4,1;17,5)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	14,393	0,232	14,161
	SEM	3,128	3,421	3,598
	95%-KI	(8,3;20,5)	(-6,5; 6,9)	(7,1;21,2)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	13,256	-0,118	13,374
	SEM	3,303	3,485	3,812
	95%-KI	(6,8;19,7)	(-7,0; 6,7)	(5,9;20,9)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	11,094	2,239	8,855
	SEM	3,287	3,663	3,962
	95%-KI	(4,6;17,5)	(-4,9; 9,4)	(1,1;16,6)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	15,565	1,589	13,976
	SEM	3,464	3,725	4,153
	95%-KI	(8,8;22,4)	(-5,7; 8,9)	(5,8;22,1)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	18,101	-3,545	21,646
	SEM	3,588	4,108	4,604
	95%-KI	(11,1;25,1)	(-11,6; 4,5)	(12,6;30,7)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	9,473	-1,251	10,723
	SEM	3,943	4,294	5,035
	95%-KI	(1,7;17,2)	(-9,7; 7,2)	(0,8;20,6)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	10,275	0,612	9,664
	SEM	3,841	4,727	5,343
	95%-KI	(2,7;17,8)	(-8,7; 9,9)	(-0,8;20,1)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

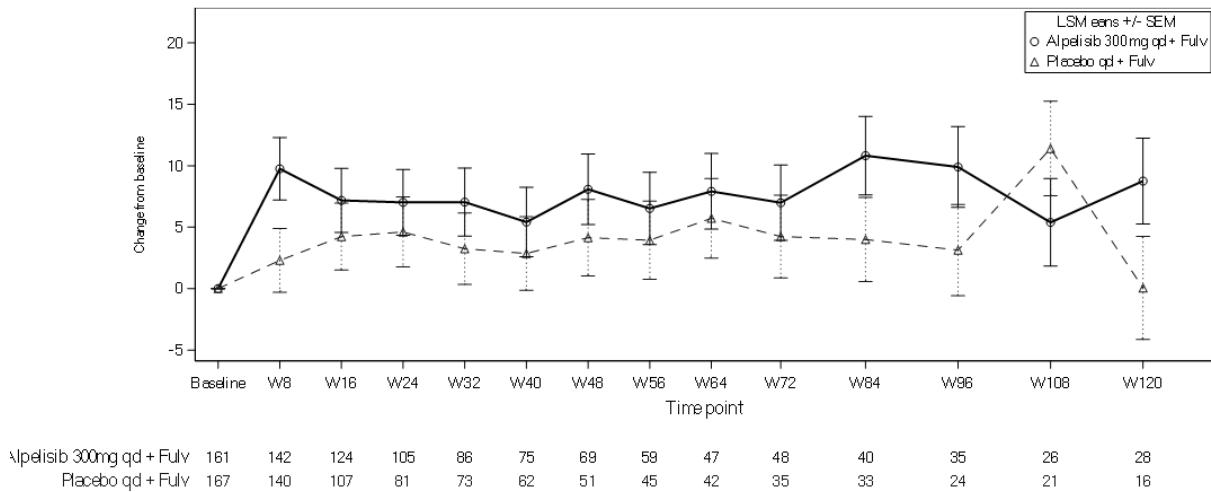


Abbildung 4-16: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

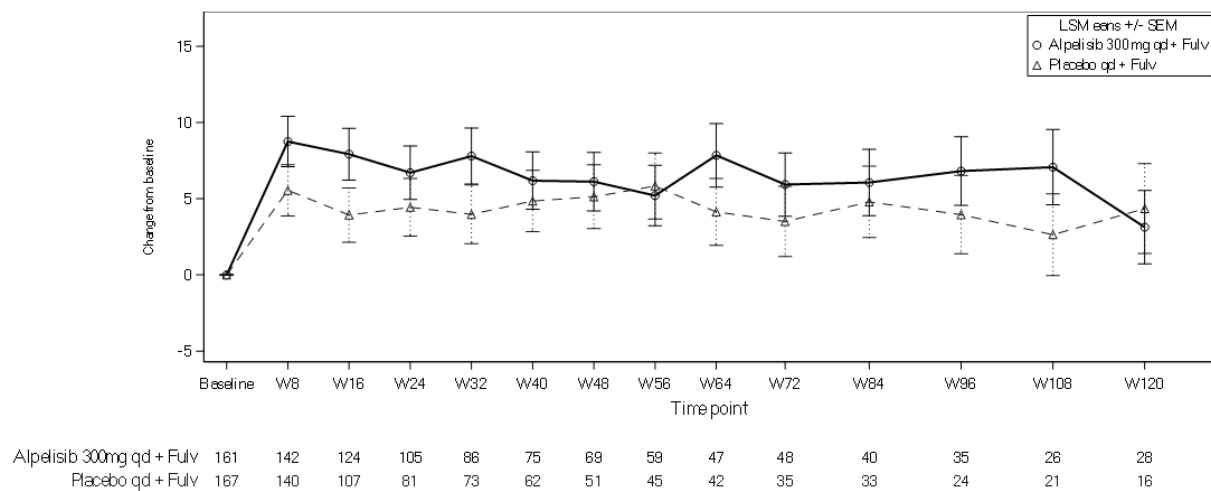
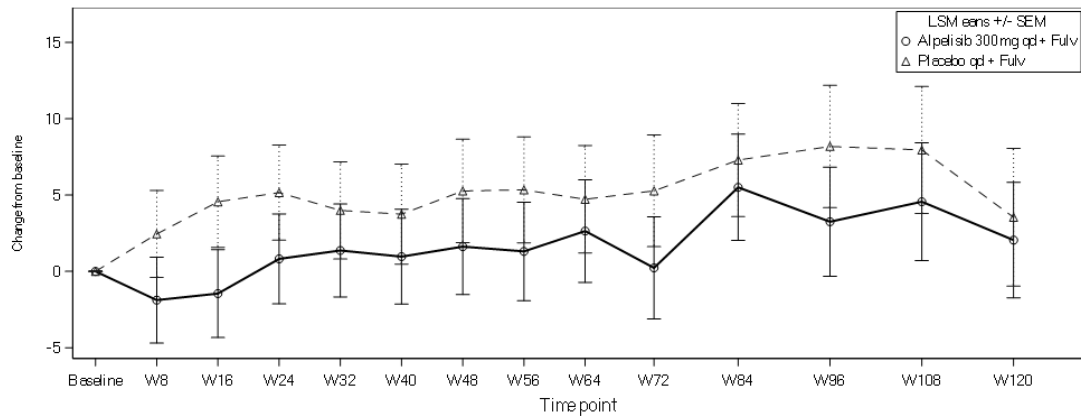
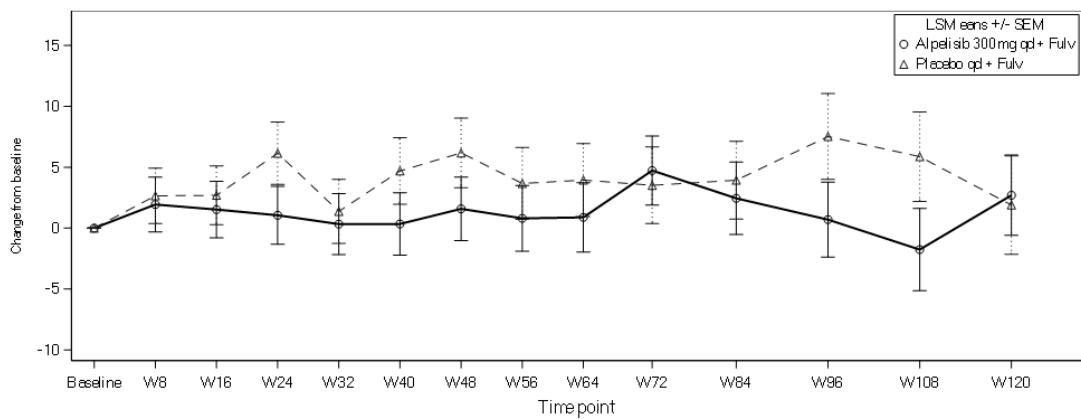


Abbildung 4-17: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/ Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)



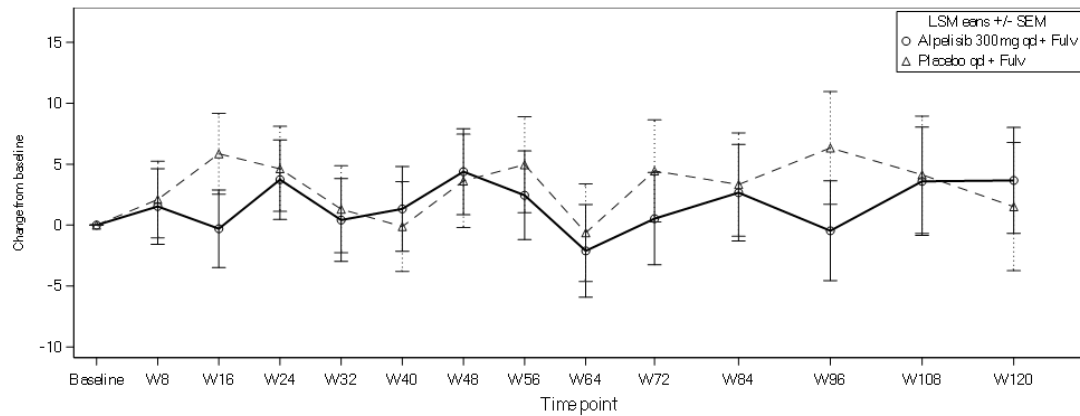
Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	35	33	24	21	16

Abbildung 4-18: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)



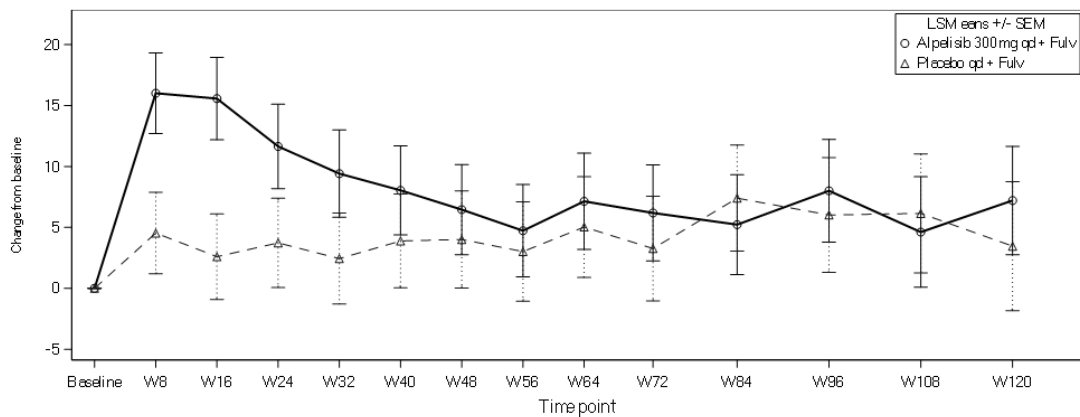
Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	35	33	24	21	16

Abbildung 4-19: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)



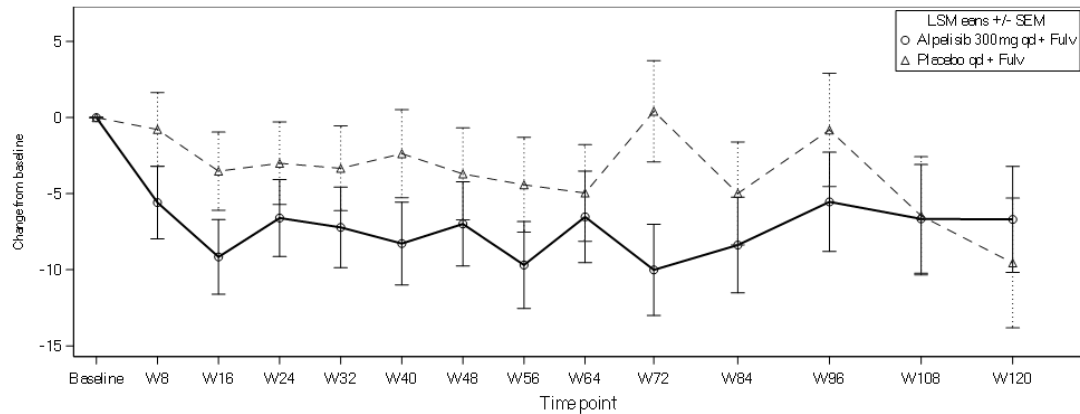
Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	35	33	24	21	16

Abbildung 4-20: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)



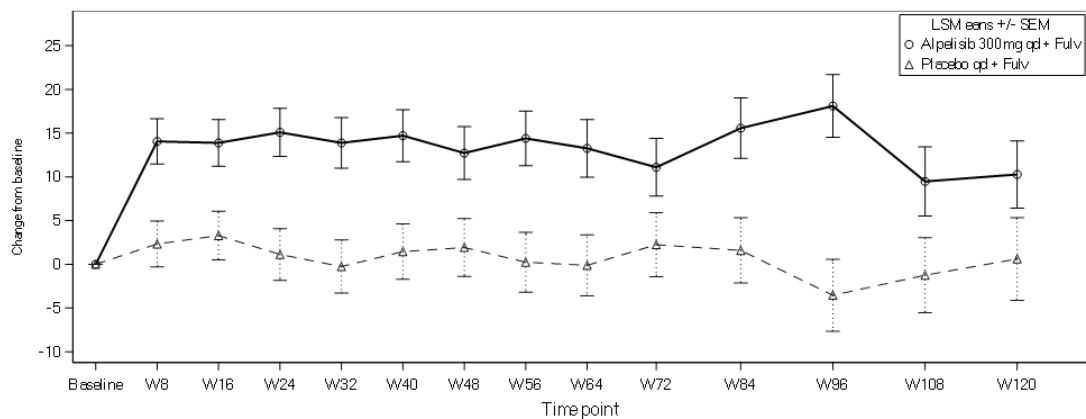
Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	35	33	24	21	16

Abbildung 4-21: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	35	33	24	21	16

Abbildung 4-22: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	35	33	24	21	16

Abbildung 4-23: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

4.3.1.3.1.4 Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“

Studie	Operationalisierung
SOLAR-1	<p>Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ wurde für die Items „stärkster Schmerz“, „Schmerz-Schweregrad-Index“ (Pain Severity Index) und „Schmerz-Interferenz-Index“ (Pain Interference Index) über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Zunahme um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis bis zum Datenschnitt, zum Start einer neuen antineoplastischen Therapie, Loss-to-Follow-up oder einem Widerruf der Einwilligungserklärung auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Wenn eine Verschlechterung nach mehr als zwei fehlenden Untersuchungen auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Datum der letzten Untersuchung vor der Verschlechterung. Außerdem wurden die Änderungen gegenüber den Baseline-Werten zu den drei BPI-SF-Items als Mittelwerte (mit Standardabweichungen) dargestellt und mit dem linearen gemischten Modell (Linear mixed effects model) analysiert.</p> <p>Mit dem BPI-SF-Fragebogen werden über 11 Items die Schmerzintensität sowie die Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten erfasst. Er besteht aus 4 Items zur Erfassung der Schmerzintensität (die vier Items stärkster Schmerz, geringster Schmerz, durchschnittlicher Schmerz und momentaner Schmerz werden zum „Pain Severity Index“ aggregiert) und 7 Items zur Erfassung der Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten (die sieben Items allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normalen Belastung, Beziehung mit anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude werden zum „Pain Interference Index“ aggregiert). Die Kategorie „stärkster Schmerz“ der letzten 24 Stunden wird zusätzlich separat dargestellt. Alle Items werden über Skalen von 0 („keine Beeinträchtigung“) bis 10 („vollständige Beeinträchtigung“) erhoben. Höhere Werte sind mit einem schlechteren Zustand bzw. einem schlechteren Befinden der Patientin gleichzusetzen.</p> <p>Die Fragebögen wurden beim Screening (Baseline) erhoben, dann bis zum Zyklus 19, d. h. in den ersten 18 Monaten nach Randomisierung, alle 8 Wochen (± 7 Tage) und anschließend ab Zyklus 22 alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Krankheitsprogression. Nach dem Behandlungsende wurden diese Evaluationen nur fortgesetzt, wenn die Therapie aus anderen Gründen als Tod, „Loss-to-Follow-up“, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Krankheitsprogression beendet wurde.</p> <p>Der Umgang mit fehlenden Items oder fehlenden Erhebungen erfolgte entsprechend dem Scoring-Manual zum BPI-SF-Fragebogen (Quelle: Cleeland CS (2009) The Brief Pain Inventory. User Guide. Houston, Texas).</p>
	<p>*Entsprechend der im Studienprotokoll geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, BPI-SF und EQ-5D VAS wurde in der für die Nutzenbewertung verwendeten „modified“-Analyse eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOT, end of treatment; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SOLAR-1	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung der Daten erfolgte mit einer adäquaten Methodik und entsprechend dem ITT-Prinzip (FAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst). Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter waren in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet.

Da der BPI-SF-Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Alpelisib + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (Gesamtpopulation: 7,6 vs. 3,7 Monate; Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1: 5,6 vs. 3,5 Monate, jeweils beim 2. Datenschnitt vom 30. Sept. 2019) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensurierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progressionen im Placebo + Fulvestrant-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Alpelisib ausgegangen werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ als „hoch“ eingestuft.

In der Gesamtschau ist von einer reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik auszugehen. Wegen der eindeutigen Richtung des

Verzerrungspotenzials zuungunsten von Alpelisib führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 4.4.1).

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)*

Zeitfenster bis [†]	Gesamtpopulation				Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1			
	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)		Alpelisib + Fulvestrant (n=56)		Placebo + Fulvestrant (n=58)	
	Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie	
	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen (Anteil, %)
Baseline	169	161 (95,3)	172	167 (97,1)	56	52 (92,9)	58	57 (98,3)
Zyklus 3	157	143 (91,1)	159	138 (86,8)	48	42 (87,5)	50	47 (94,0)
Zyklus 5	138	125 (90,6)	104	98 (94,2)	42	36 (85,7)	31	29 (93,5)
Zyklus 7	114	103 (90,4)	89	81 (91,0)	33	28 (84,8)	26	25 (96,2)
Zyklus 9	98	87 (88,8)	78	71 (91,0)	28	25 (89,3)	23	21 (91,3)
Zyklus 11	85	77 (90,6)	66	59 (89,4)	24	24 (100,0)	18	15 (83,3)
Zyklus 13	78	69 (88,5)	58	50 (86,2)	22	19 (86,4)	15	14 (93,3)
Zyklus 15	68	61 (89,7)	51	45 (88,2)	18	16 (88,9)	12	12 (100,0)
Zyklus 17	60	49 (81,7)	43	40 (93,0)	16	12 (75,0)	8	8 (100,0)
Zyklus 19	54	50 (92,6)	40	35 (87,5)	14	13 (92,9)	5	4 (80,0)
Zyklus 22	46	38 (82,6)	37	32 (86,5)	10	9 (90,0)	5	4 (80,0)
Zyklus 25	41	35 (85,4)	31	24 (77,4)	10	9 (90,0)	3	2 (66,7)
Zyklus 28	37	25 (67,6)	23	20 (87,0)	10	7 (70,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 31	31	27 (87,1)	17	14 (82,4)	8	8 (100,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 34	24	19 (79,2)	10	7 (70,0)	6	5 (83,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 37	18	13 (72,2)	6	5 (88,3)	5	5 (100,0)	0	0
Zyklus 40	12	9 (75,0)	4	3 (75,0)	5	4 (80,0)	0	0
Zyklus 43	7	4 (57,1)	2	2 (100,0)	2	1 (50,0)	0	0
Zyklus 46	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0	0	0	0
Zyklus 49	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0	0	0	0

* Es wird nur der 2. Datenschnitt nach einem medianen Follow-up von 7,6 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,7 Monaten im Placebo-Arm der Gesamtpopulation und von 5,6 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,5 Monaten im Placebo-Arm der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1 dargestellt, da aus den Ergebnissen zum 1. Datenschnitt keine anderen bzw. neuen Erkenntnisse zu erwarten sind.

[†] Stichtag jeweils am Tag 1 des Zyklus. Manche Patientinnen füllten einen Fragebogen in dem Zeitfenster aus, schieden jedoch vor dem Stichtag aus und waren dementsprechend nicht „präsent“, so dass der dazugehörige Fragebogen nicht zu dem Zeitfenster gezählt wurde.

Abkürzung: BPI-SF, Brief Pain Inventory (Short Form)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Verschlechterung

Krankheitssymptomatik: BPI-SF 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Stärkster Schmerz		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	43/169 (25,4)	33/172 (19,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	38,7 [25,1; n.e.]	n.e. [27,6; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,08 [0,68; 1,70]	
p-Wert [‡]	0,735	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/56 (23,2)	16/58 (27,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	38,7 [15,4; 38,7]	14,8 [9,2; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,65 [0,29; 1,45]	
p-Wert [‡]	0,278	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schmerz-Schweregrad-Index		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	57/169 (33,7)	46/172 (26,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	24,9 [15,4; n.e.]	n.e. [14,8; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,00 [0,68; 1,49]	
p-Wert [‡]	0,966	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/56 (30,4)	24/58 (41,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	38,7 [11,1; 38,7]	9,2 [3,7; 14,8]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,51 [0,26; 1,01]	
p-Wert [‡]	0,050	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schmerz-Interferenz-Index		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	46/169 (27,2)	43/172 (25,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	41,5 [19,8; 41,5]	n.e. [19,3; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,90 [0,60; 1,37]	
p-Wert [‡]	0,639	

Krankheitssymptomatik: BPI-SF 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9/56 (16,1)	19/58 (32,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [12,9; n.e.]	11,2 [3,7; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,44 [0,19; 1,01]	
p-Wert [‡]	0,043	

* Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.

[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).

[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).

Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Inventory (Short Form); KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht

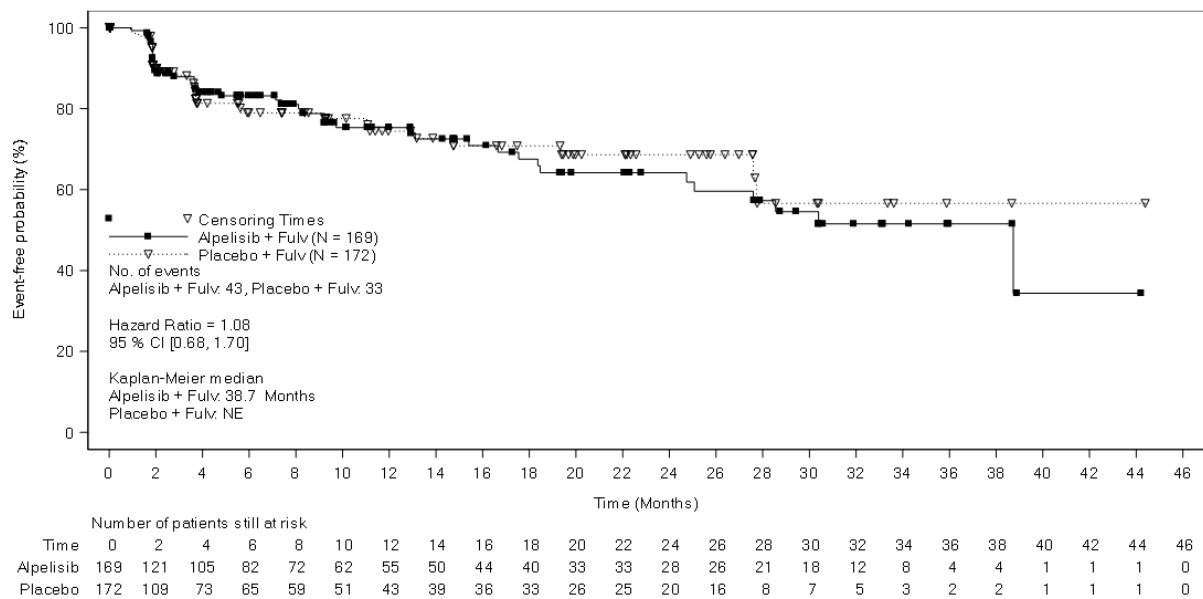


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

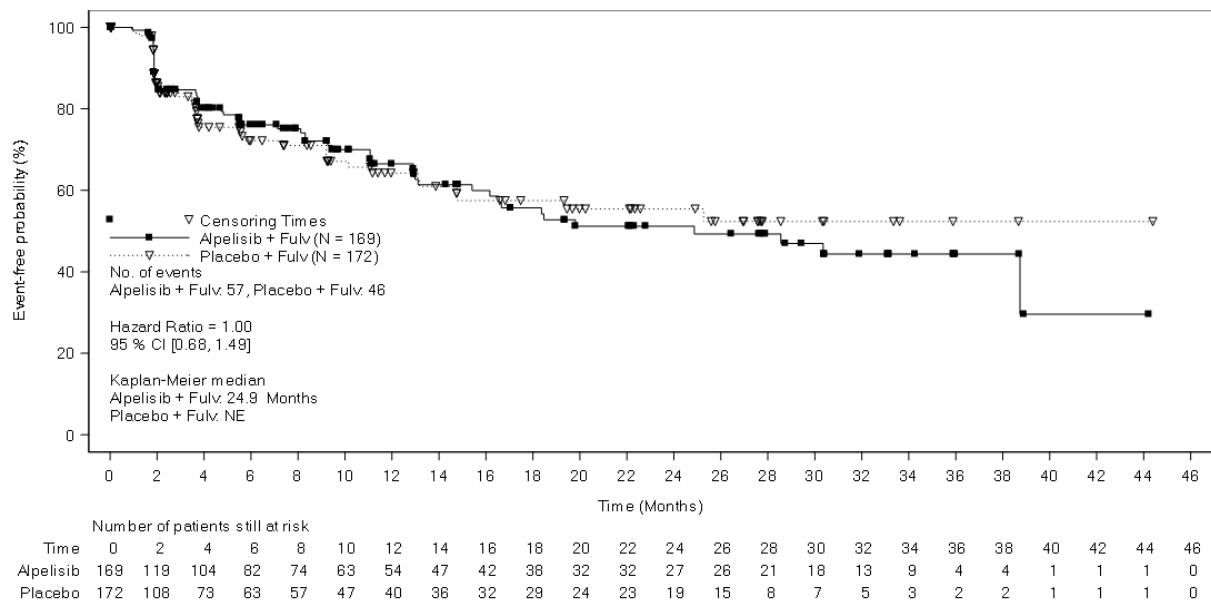


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

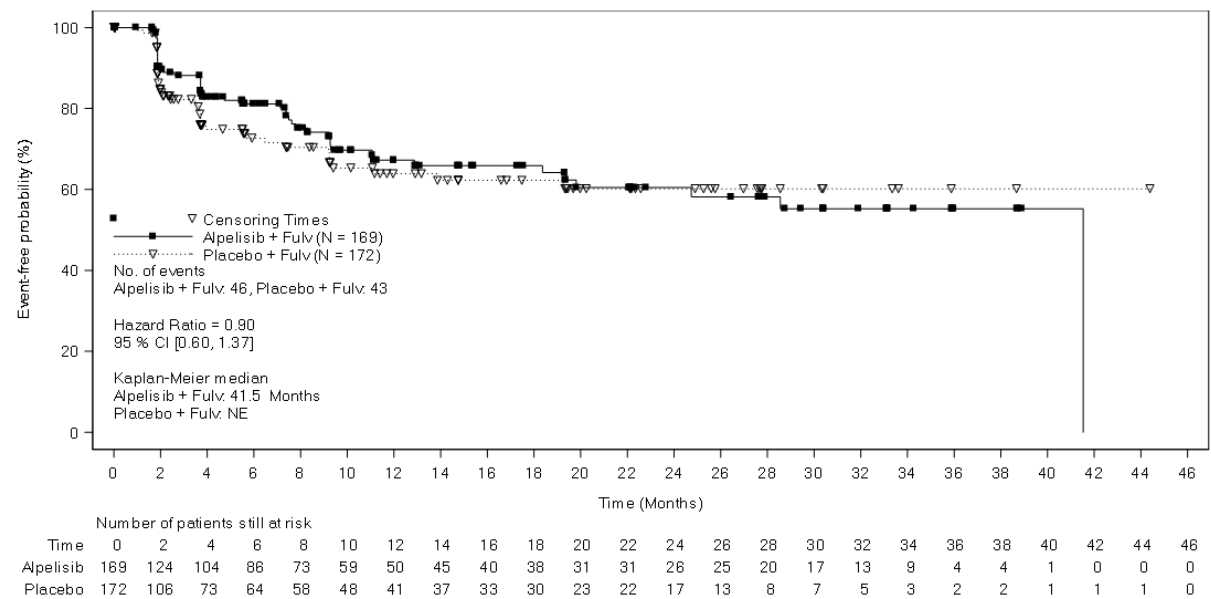


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

In der Studie SOLAR-1 wurde für die Erhebung des Krankheitssymptoms Schmerz neben der entsprechenden Symptomskala des EORTC QLQ-C30 (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.3) auch der BPI-SF herangezogen. Der Fragebogen umfasst vier Items zur Erfassung der Schmerzintensität sowie sieben Items zur Erfassung der Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten. Die einzelnen Items können dabei Werte von 0 bis 10 annehmen, wobei höhere Werte mit stärker ausgeprägten Schmerzen bzw. einem schlechteren Befinden der Patientin gleichzusetzen sind. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik) [34-36], da nur bei dieser Operationalisierung die variablen Beobachtungszeiten der Patientinnen berücksichtigt werden und somit ein adäquates Verfahren für die Schätzung des zugehörigen Effektmaßes darstellen [34]. Dargestellt ist die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verschlechterung um mindestens 2 Punkte aufgrund der Validierung von Mathias und Kollegen als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen wurde [53]. In diesem Nutzendossier wird eine gegenüber dem Studienbericht modifizierte („modified“) Analyse zugrunde gelegt, bei der anhaltende Verschlechterungen des Scores um den festgelegten absoluten Schwellenwert als Ereignis gewertet und Todesfälle nicht als Verschlechterung gezählt wurden. Dies entspricht der Vorgehensweise des IQWiG in einer kürzlich zu Ribociclib durchgeführten Nutzenbewertung [6]. Die Ergebnisse zu den Items „Schmerz-Schweregrad-Index“ und „Schmerz-Interferenz-Index“ wurden zusätzlich zum Item „stärkster Schmerz“ dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, auch wenn nach Einschätzung von IQWiG und G-BA keine validierten Responsekriterien für eine Patientenpopulation vorliegen, die mit der Zielpopulation von Alpelisib + Fulvestrant vergleichbar ist [54, 55].

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-47 zeigen, wurde in der Gesamtpopulation für die Items „stärkster Schmerz“, „Schmerz-Schweregrad“ und „Schmerz-Interferenz“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei den Zeiten bis zur Verschlechterung um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert beobachtet (HR 1,08 [0,68; 1,70], $p = 0,735$; HR 1,00 [0,68; 1,49], $p = 0,966$; HR 0,90 [0,60; 1,37], $p = 0,639$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-24 bis Abbildung 4-26 dargestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es ein Ziel der in 8- bzw. 12-wöchigen Abständen durchgeführten Bildgebung ist, das Fortschreiten der Erkrankung möglichst frühzeitig vor Eintreten einer ausgeprägten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zu erkennen. Wenn dies gelingt, ist bis zum Zeitpunkt der frühzeitig festgestellten Progression bei der Schmerzsymptomatik kein Effekt nachweisbar, obwohl mittels PFS-Endpunkt die antineoplastische Wirkung der Therapie gezeigt wurde. Bei bereits zu Therapiebeginn vorhandener Schmerzsymptomatik kann eine Verschlechterung zügiger eintreten. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen zur Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“, die einen deutlichen Trend zugunsten des Alpelisib + Fulvestrant-Arms beim Schmerz-Schweregrad-Index (HR 0,51 [0,26; 1,01], $p = 0,050$) (Tabelle 4-47, Abbildung 4-195) und einen signifikanten Vorteil für den Alpelisib + Fulvestrant-Arm beim Schmerz-Interferenz-Index (HR 0,44 [0,19; 1,01], $p = 0,043$) zeigen (Tabelle 4-47, Abbildung 4-197).

Nachfolgend werden als ergänzende Information Veränderungen im Studienverlauf gegenüber Baseline inklusive „Linear mixed effects model“-Analysen zur Gesamtpopulation dargestellt (Tabelle 4-48 bis Tabelle 4-53, Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-29). „Linear mixed effects model“-Analysen zur Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ können dem Anhang 4-H entnommen werden.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		164	
	Mittelwert	2,7		2,9	
	StD	2,79		2,81	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	137	137
	Mittelwert	2,0	-0,5	2,5	-0,4
	StD	2,28	2,58	2,63	2,74
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	105	105
	Mittelwert	2,0	-0,5	2,6	0,0
	StD	2,36	2,72	2,75	2,58
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	80	80
	Mittelwert	2,3	-0,4	3,0	0,2
	StD	2,81	3,11	2,90	2,92
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	72	72
	Mittelwert	2,7	0,3	2,5	-0,2
	StD	2,67	2,98	2,59	2,63
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	61	61
	Mittelwert	2,3	-0,4	2,2	-0,4
	StD	2,57	2,79	2,60	2,97
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	50	50
	Mittelwert	2,4	-0,1	2,9	0,1
	StD	2,83	2,86	3,14	3,28
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	2,3	-0,4	2,5	-0,4
	StD	2,31	2,67	3,25	3,63
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	2,2	-0,7	2,1	-0,3
	StD	2,57	2,98	2,60	2,54
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	2,3	-0,4	2,1	-0,2
	StD	2,57	2,11	2,88	3,13
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	2,6	0,2	2,4	-0,1
	StD	3,31	3,08	3,02	3,22
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	2,2	-0,4	2,3	-0,1
	StD	2,71	2,58	2,78	2,71
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	2,8	-0,5	2,0	-0,6
	StD	2,96	3,00	2,20	3,06
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	2,3	-0,6	1,8	-0,8
	StD	2,59	2,77	2,27	2,32
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	2,3	-0,9	2,3	-1,0
	StD	2,87	3,24	2,96	2,67
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	2,8	-0,7	1,2	-0,4
	StD	3,14	3,47	1,64	2,51
Zyklus 40 Tag 1	n	9	9	3	3
	Mittelwert	3,0	-1,1	3,0	0,7
	StD	3,28	3,41	3,61	1,15

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,6 Monate im Alpelisib-Arm und 3,7 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		164	
	Mittelwert	2,2		2,2	
	StD	2,18		2,09	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	137	137
	Mittelwert	1,6	-0,4	1,9	-0,2
	StD	1,88	2,00	2,04	1,94
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	105	105
	Mittelwert	1,7	-0,4	2,0	0,0
	StD	1,99	2,03	2,12	1,98
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	80	80
	Mittelwert	1,8	-0,3	2,3	0,2
	StD	2,13	2,27	2,30	2,12
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	72	72
	Mittelwert	2,0	0,0	2,0	0,0
	StD	1,95	2,08	2,16	1,80
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	61	61
	Mittelwert	1,8	-0,4	1,8	-0,1
	StD	1,98	2,10	2,15	2,34
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	50	50
	Mittelwert	2,1	0,0	2,2	0,1
	StD	2,39	2,39	2,48	2,29
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	1,9	-0,2	2,1	-0,1
	StD	1,96	2,26	2,73	2,54
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	1,7	-0,6	1,7	-0,1
	StD	2,08	2,27	2,24	1,92
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	1,9	-0,2	1,6	-0,1
	StD	2,06	1,83	2,19	2,00
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	2,1	0,1	2,0	0,2
	StD	2,66	2,08	2,58	2,38
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	1,9	-0,1	1,8	0,0
	StD	2,48	2,52	2,27	1,96
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	2,3	-0,3	1,5	-0,4
	StD	2,43	2,27	1,76	2,33
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	2,0	-0,5	1,5	-0,4
	StD	2,19	2,21	2,09	1,52
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	1,9	-0,7	2,0	-0,3
	StD	2,63	2,75	2,51	1,73
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	2,0	-0,7	0,9	-0,3
	StD	2,34	2,34	1,17	1,73
Zyklus 40 Tag 1	n	9	9	3	3
	Mittelwert	2,6	-0,7	2,0	0,5
	StD	3,06	3,16	2,00	1,32

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,6 Monate im Alpelisib-Arm und 3,7 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		164	
	Mittelwert	1,7		1,9	
	StD	2,34		2,41	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	137	137
	Mittelwert	1,4	-0,1	1,7	-0,1
	StD	2,07	1,92	2,29	1,93
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	105	105
	Mittelwert	1,4	0,0	1,6	-0,1
	StD	2,07	1,68	2,07	2,15
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	79	79
	Mittelwert	1,5	0,0	1,8	-0,1
	StD	2,11	2,13	2,55	2,27
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	72	72
	Mittelwert	1,5	0,0	1,7	-0,1
	StD	1,90	1,72	2,33	2,36
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	61	61
	Mittelwert	1,6	0,1	1,5	-0,2
	StD	2,21	2,25	2,46	2,12
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	50	50
	Mittelwert	1,9	0,6	1,8	-0,1
	StD	2,55	2,34	2,46	2,73
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	1,3	-0,1	1,6	-0,5
	StD	1,70	1,68	2,47	2,58
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	1,5	0,0	1,7	-0,1
	StD	2,03	1,90	2,55	2,57
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	1,4	0,1	1,1	-0,6
	StD	2,04	1,65	1,82	1,83
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	1,6	0,2	1,6	-0,2
	StD	2,41	2,12	2,54	2,41
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	1,4	-0,2	1,4	-0,6
	StD	1,91	1,66	2,10	2,74
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	2,0	0,0	1,2	-0,9
	StD	2,63	2,14	1,61	3,05
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	1,9	0,0	1,1	-0,8
	StD	2,36	2,67	1,64	2,59
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	1,6	-0,5	2,0	0,2
	StD	2,59	2,55	2,30	1,23
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	2,1	-0,1	0,5	-2,1
	StD	2,81	2,72	0,56	4,38
Zyklus 40 Tag 1	n	9	9	3	3
	Mittelwert	2,3	-0,4	1,1	0,1
	StD	3,12	2,39	1,65	1,30

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,6 Monate im Alpelisib-Arm und 3,7 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	137	
	LS-Mean	-0,033	0,266	-0,300
	SEM	0,308	0,314	0,279
	95%-KI	(-0,6; 0,6)	(-0,4; 0,9)	(-0,8; 0,2)
Woche 16	n	124	105	
	LS-Mean	-0,037	0,626	-0,663
	SEM	0,317	0,332	0,303
	95%-KI	(-0,7; 0,6)	(-0,0; 1,3)	(-1,3; -0,1)
Woche 24	n	105	80	
	LS-Mean	0,214	0,891	-0,677
	SEM	0,326	0,351	0,331
	95%-KI	(-0,4; 0,9)	(0,2; 1,6)	(-1,3; -0,0)
Woche 32	n	86	72	
	LS-Mean	0,751	0,488	0,263
	SEM	0,341	0,359	0,350
	95%-KI	(0,1; 1,4)	(-0,2; 1,2)	(-0,4; 1,0)
Woche 40	n	75	61	
	LS-Mean	0,427	0,362	0,065
	SEM	0,350	0,373	0,371
	95%-KI	(-0,3; 1,1)	(-0,4; 1,1)	(-0,7; 0,8)
Woche 48	n	69	50	
	LS-Mean	0,573	0,926	-0,353
	SEM	0,355	0,389	0,393
	95%-KI	(-0,1; 1,3)	(0,2; 1,7)	(-1,1; 0,4)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	0,522	0,570	-0,048
	SEM	0,366	0,399	0,413
	95%-KI	(-0,2; 1,2)	(-0,2; 1,4)	(-0,9; 0,8)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	0,401	0,373	0,029
	SEM	0,385	0,406	0,436
	95%-KI	(-0,4; 1,2)	(-0,4; 1,2)	(-0,8; 0,9)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	0,485	0,612	-0,127
	SEM	0,383	0,425	0,452
	95%-KI	(-0,3; 1,2)	(-0,2; 1,4)	(-1,0; 0,8)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	0,945	0,878	0,067
	SEM	0,402	0,432	0,473
	95%-KI	(0,2; 1,7)	(0,0; 1,7)	(-0,9; 1,0)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	0,630	0,842	-0,211
	SEM	0,416	0,473	0,523
	95%-KI	(-0,2; 1,4)	(-0,1; 1,8)	(-1,2; 0,8)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	0,693	0,367	0,326
	SEM	0,454	0,493	0,570
	95%-KI	(-0,2; 1,6)	(-0,6; 1,3)	(-0,8; 1,4)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	0,504	0,124	0,380
	SEM	0,443	0,540	0,604
	95%-KI	(-0,4; 1,4)	(-0,9; 1,2)	(-0,8; 1,6)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,6 Monate im Alpelisib-Arm und 3,7 Monate im Placebo-Arm.

† Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score. Abkürzungen: LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	137	
	LS-Mean	0,072	0,255	-0,183
	SEM	0,244	0,248	0,217
	95%-KI	(-0,4; 0,6)	(-0,2; 0,7)	(-0,6; 0,2)
Woche 16	n	124	105	
	LS-Mean	0,075	0,543	-0,469
	SEM	0,250	0,261	0,235
	95%-KI	(-0,4; 0,6)	(0,0; 1,1)	(-0,9; -0,0)
Woche 24	n	105	80	
	LS-Mean	0,287	0,725	-0,438
	SEM	0,257	0,274	0,255
	95%-KI	(-0,2; 0,8)	(0,2; 1,3)	(-0,9; 0,1)
Woche 32	n	86	72	
	LS-Mean	0,538	0,493	0,045
	SEM	0,267	0,280	0,268
	95%-KI	(0,0; 1,1)	(-0,1; 1,0)	(-0,5; 0,6)
Woche 40	n	75	61	
	LS-Mean	0,352	0,442	-0,090
	SEM	0,273	0,290	0,283
	95%-KI	(-0,2; 0,9)	(-0,1; 1,0)	(-0,6; 0,5)
Woche 48	n	69	50	
	LS-Mean	0,659	0,701	-0,042
	SEM	0,277	0,301	0,299
	95%-KI	(0,1; 1,2)	(0,1; 1,3)	(-0,6; 0,5)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	0,553	0,557	-0,003
	SEM	0,285	0,308	0,313
	95%-KI	(-0,0; 1,1)	(-0,0; 1,2)	(-0,6; 0,6)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	0,381	0,396	-0,015
	SEM	0,298	0,313	0,330
	95%-KI	(-0,2; 1,0)	(-0,2; 1,0)	(-0,7; 0,6)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	0,558	0,525	0,034
	SEM	0,297	0,327	0,342
	95%-KI	(-0,0; 1,1)	(-0,1; 1,2)	(-0,6; 0,7)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	0,765	0,874	-0,108
	SEM	0,310	0,331	0,357
	95%-KI	(0,2; 1,4)	(0,2; 1,5)	(-0,8; 0,6)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	0,714	0,709	0,006
	SEM	0,319	0,361	0,393
	95%-KI	(0,1; 1,3)	(0,0; 1,4)	(-0,8; 0,8)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	0,692	0,344	0,348
	SEM	0,347	0,375	0,427
	95%-KI	(0,0; 1,4)	(-0,4; 1,1)	(-0,5; 1,2)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	0,551	0,350	0,201
	SEM	0,339	0,409	0,452
	95%-KI	(-0,1; 1,2)	(-0,5; 1,2)	(-0,7; 1,1)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,6 Monate im Alpelisib-Arm und 3,7 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	137	
	LS-Mean	0,070	0,164	-0,095
	SEM	0,248	0,252	0,222
	95%-KI	(-0,4; 0,6)	(-0,3; 0,7)	(-0,5; 0,3)
Woche 16	n	124	105	
	LS-Mean	0,098	0,291	-0,193
	SEM	0,254	0,266	0,240
	95%-KI	(-0,4; 0,6)	(-0,2; 0,8)	(-0,7; 0,3)
Woche 24	n	105	79	
	LS-Mean	0,199	0,416	-0,217
	SEM	0,261	0,281	0,262
	95%-KI	(-0,3; 0,7)	(-0,1; 1,0)	(-0,7; 0,3)
Woche 32	n	86	72	
	LS-Mean	0,332	0,359	-0,028
	SEM	0,272	0,286	0,276
	95%-KI	(-0,2; 0,9)	(-0,2; 0,9)	(-0,6; 0,5)
Woche 40	n	75	61	
	LS-Mean	0,450	0,381	0,069
	SEM	0,279	0,296	0,291
	95%-KI	(-0,1; 1,0)	(-0,2; 1,0)	(-0,5; 0,6)
Woche 48	n	69	50	
	LS-Mean	0,802	0,505	0,297
	SEM	0,283	0,309	0,308
	95%-KI	(0,2; 1,4)	(-0,1; 1,1)	(-0,3; 0,9)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	0,180	0,273	-0,092
	SEM	0,291	0,316	0,323
	95%-KI	(-0,4; 0,8)	(-0,3; 0,9)	(-0,7; 0,5)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	0,298	0,489	-0,191
	SEM	0,305	0,321	0,341
	95%-KI	(-0,3; 0,9)	(-0,1; 1,1)	(-0,9; 0,5)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	0,291	0,204	0,087
	SEM	0,304	0,335	0,353
	95%-KI	(-0,3; 0,9)	(-0,5; 0,9)	(-0,6; 0,8)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	0,582	0,683	-0,102
	SEM	0,318	0,340	0,369
	95%-KI	(-0,0; 1,2)	(0,0; 1,4)	(-0,8; 0,6)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	0,359	0,360	-0,002
	SEM	0,328	0,371	0,406
	95%-KI	(-0,3; 1,0)	(-0,4; 1,1)	(-0,8; 0,8)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	0,666	0,114	0,552
	SEM	0,356	0,386	0,442
	95%-KI	(-0,0; 1,4)	(-0,6; 0,9)	(-0,3; 1,4)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	0,625	-0,045	0,670
	SEM	0,348	0,422	0,468
	95%-KI	(-0,1; 1,3)	(-0,9; 0,8)	(-0,2; 1,6)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,6 Monate im Alpelisib-Arm und 3,7 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

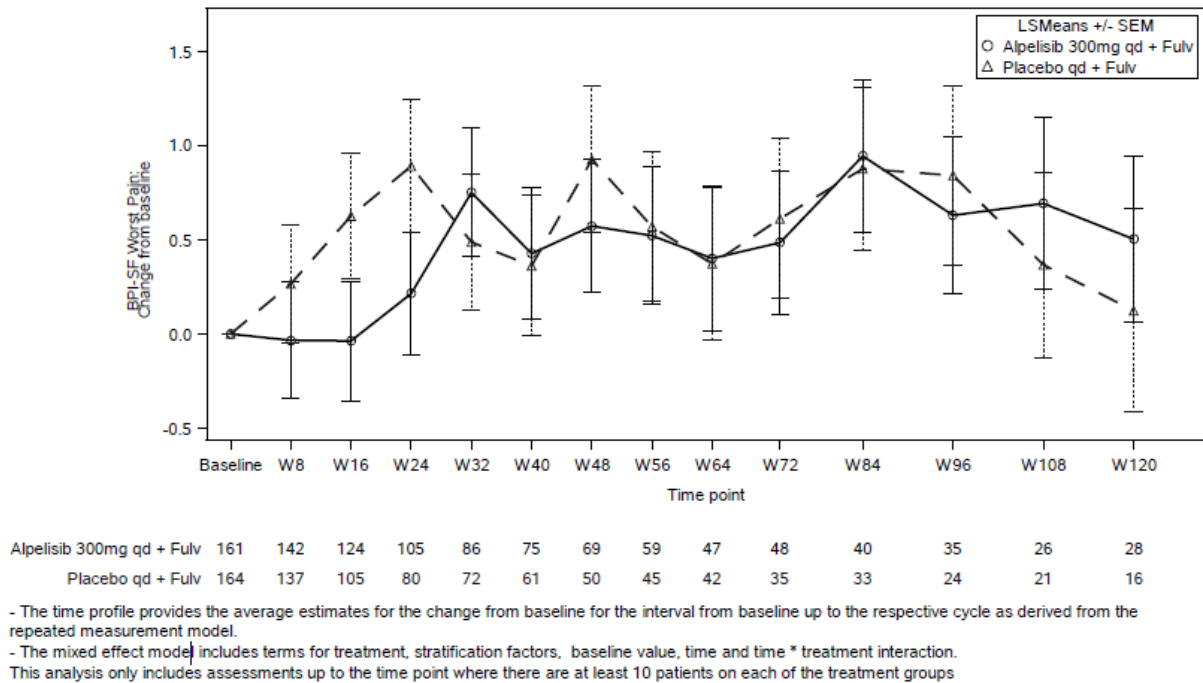


Abbildung 4-27: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effect model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

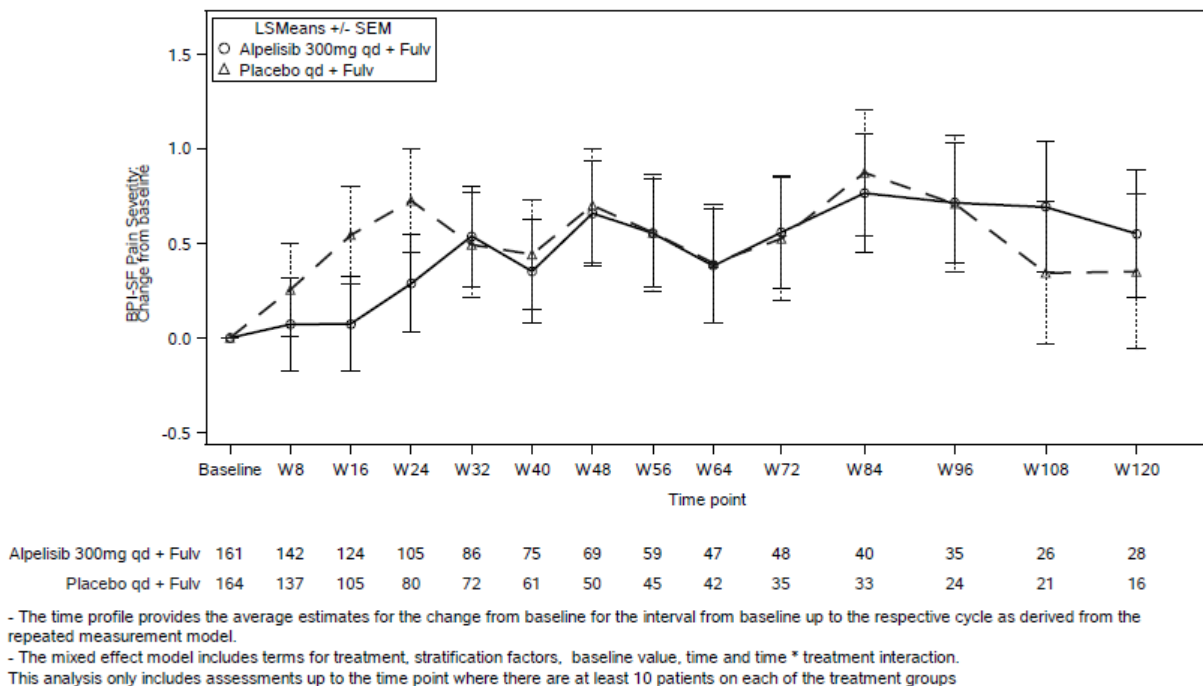
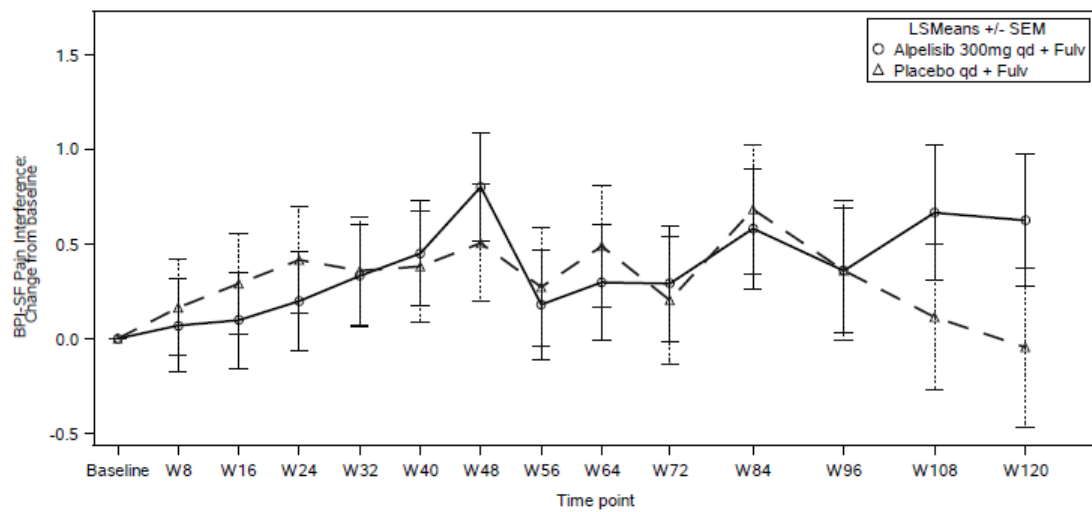


Abbildung 4-28: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effect model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	164	137	105	79	72	61	50	45	42	35	33	24	21	16

- The time profile provides the average estimates for the change from baseline for the interval from baseline up to the respective cycle as derived from the repeated measurement model.

- The mixed effect model includes terms for treatment, stratification factors, baseline value, time and time * treatment interaction.

This analysis only includes assessments up to the time point where there are at least 10 patients on each of the treatment groups

Abbildung 4-29: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effect model für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“

Studie	Operationalisierung
SOLAR-1	<p>Der Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, im Rahmen derer eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde. Falls kein Ereignis bis zum Datenschnitt, zum Start einer neuen antineoplastischen Therapie, Loss-to-Follow-up oder einem Widerruf der Einwilligungserklärung auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Wenn eine Verschlechterung nach mehr als zwei fehlenden Untersuchungen auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Datum der letzten Untersuchung vor der Verschlechterung. Außerdem wurden die Änderungen gegenüber den Baseline-Werten zum EQ-5D VAS als Mittelwerte (mit Standardabweichungen) dargestellt und mit dem linearen gemischten Modell (Linear mixed effects model) analysiert.</p> <p>Der EQ-5D ist ein indikationsübergreifendes Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes enthält.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich die visuelle Analogskala herangezogen. Diese erfasst den Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden der Patientin gleichzusetzen sind.</p> <p>Die Fragebögen wurden beim Screening (Baseline) erhoben, dann bis zum Zyklus 19, d. h. in den ersten 18 Monaten nach Randomisierung, alle 8 Wochen (± 7 Tage) und anschließend ab Zyklus 22 alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Krankheitsprogression. Nach dem Behandlungsende wurden diese Evaluationen nur fortgesetzt, wenn die Therapie aus anderen Gründen als Tod, „Loss-to-Follow-up“, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Krankheitsprogression beendet wurde.</p> <p>Der Umgang mit fehlenden Items oder fehlenden Erhebungen erfolgte entsprechend dem Scoring-Manual zum EQ-5D VAS-Fragebogen (Quelle: Oemar M, Jannsen B. (2013) EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.0, October 2013).</p>
	<p>*Entsprechend der im Studienprotokoll geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, BPI-SF und EQ-5D VAS wurde in der für die Nutzenbewertung verwendeten „modified“-Analyse eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOT, end of treatment; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SOLAR-1	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung der Daten erfolgte mit einer adäquaten Methodik und entsprechend dem ITT-Prinzip (FAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst). Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter waren in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet.

Da der EQ-5D-Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Alpelisib + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (Gesamtpopulation: 6,2 vs. 3,6 Monate; Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1: 3,9 vs. 2,4 Monate, jeweils beim 2. Datenschnitt vom 30. Sept. 2019) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensurierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progressionen im Placebo + Fulvestrant-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Alpelisib ausgegangen werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ als „hoch“ eingestuft.

In der Gesamtschau ist von einer reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse zum Gesundheitszustand auszugehen. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials

zuungunsten von Alpelisib führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 4.4.1).

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zum Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)*

Zeitfenster bis [†]	Gesamtpopulation				Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1			
	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)		Alpelisib + Fulvestrant (n=56)		Placebo + Fulvestrant (n=58)	
	Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie	
	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen (Anteil, %)
Baseline	169	161 (95,3)	172	167 (97,1)	56	52 (92,9)	58	58 (100,0)
Zyklus 3	157	143 (91,1)	159	139 (87,4)	48	42 (87,5)	50	47 (94,0)
Zyklus 5	138	126 (91,3)	104	98 (94,2)	42	36 (85,7)	31	29 (93,5)
Zyklus 7	114	103 (90,4)	89	82 (92,1)	33	28 (84,8)	26	25 (96,2)
Zyklus 9	98	87 (88,8)	78	71 (91,0)	28	25 (89,3)	23	21 (91,3)
Zyklus 11	85	77 (90,6)	66	59 (89,4)	24	24 (100,0)	18	15 (83,3)
Zyklus 13	78	69 (88,5)	58	50 (86,2)	22	19 (86,4)	15	14 (93,3)
Zyklus 15	68	61 (89,7)	51	45 (88,2)	18	16 (88,9)	12	12 (100,0)
Zyklus 17	60	49 (81,7)	43	40 (93,0)	16	12 (75,0)	8	8 (100,0)
Zyklus 19	54	50 (92,6)	40	35 (87,5)	14	13 (92,9)	5	4 (80,0)
Zyklus 22	46	38 (82,6)	37	32 (86,5)	10	9 (90,0)	5	4 (80,0)
Zyklus 25	41	36 (87,8)	31	24 (77,4)	10	9 (90,0)	3	2 (66,7)
Zyklus 28	37	25 (67,6)	24	20 (87,0)	10	7 (70,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 31	31	28 (90,3)	18	14 (82,4)	8	8 (100,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 34	24	19 (79,2)	10	7 (70,0)	6	5 (83,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 37	18	13 (72,2)	6	5 (88,3)	5	5 (100,0)	0	0
Zyklus 40	12	10 (83,3)	4	3 (75,0)	5	4 (80,0)	0	0
Zyklus 43	7	4 (57,1)	2	2 (100,0)	2	1 (50,0)	0	0
Zyklus 46	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0	0	0	0
Zyklus 49	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0	0	0	0

* Es wird nur der 2. Datenschnitt nach einem medianen Follow-up von 6,2 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,6 Monaten im Placebo-Arm der Gesamtpopulation und von 3,9 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 2,4 Monaten im Placebo-Arm der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1 dargestellt, da aus den Ergebnissen zum 1. Datenschnitt keine anderen bzw. neuen Erkenntnisse zu erwarten sind.

[†] Stichtag jeweils am Tag 1 des Zyklus. Manche Patientinnen füllten einen Fragebogen in dem Zeitfenster aus, schieden jedoch vor dem Stichtag aus und waren dementsprechend nicht „präsent“, so dass der dazugehörige Fragebogen nicht zu dem Zeitfenster gezählt wurde.

Abkürzung: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Verschlechterung

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Zeit bis zur Verschlechterung* des Gesundheitszustandes: 7 Punkte-Kriterium		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	64/169 (37,9)	58/172 (33,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	30,4 [14,8; 35,9]	18,4 [12,9; 25,6]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,93 [0,65; 1,34]	
p-Wert [‡]	0,671	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	23/56 (41,1)	17/58 (29,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	17,3 [8,3; 35,9]	14,8 [9,2; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,07 [0,55; 2,11]	
p-Wert [‡]	0,864	
Zeit bis zur Verschlechterung* des Gesundheitszustandes: 10 Punkte-Kriterium		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	55/169 [32,5]	56/172 (32,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	33,1 [24,9; 36,0]	22,1 [12,9; 27,0]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,82 [0,56; 1,19]	
p-Wert [‡]	0,268	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/56 (33,9)	17/58 (29,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	35,9 [10,2; 35,9]	14,8 [9,2; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,87 [0,43; 1,76]	
p-Wert [‡]	0,694	
<p>*Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual Analogue Scale</p>		

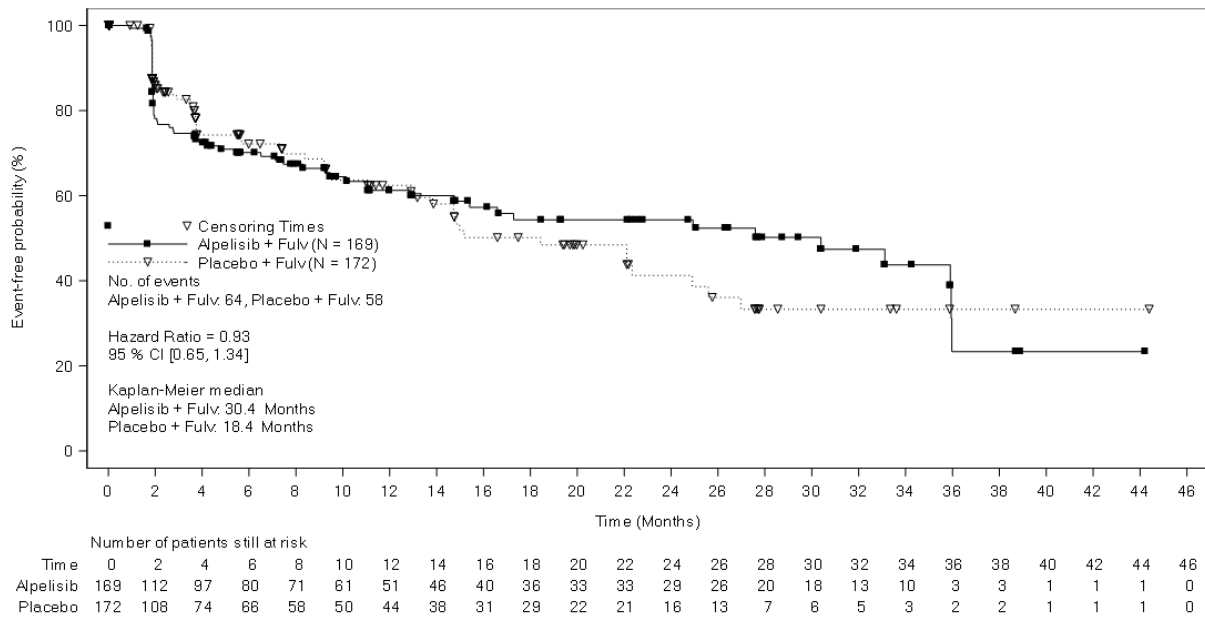


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

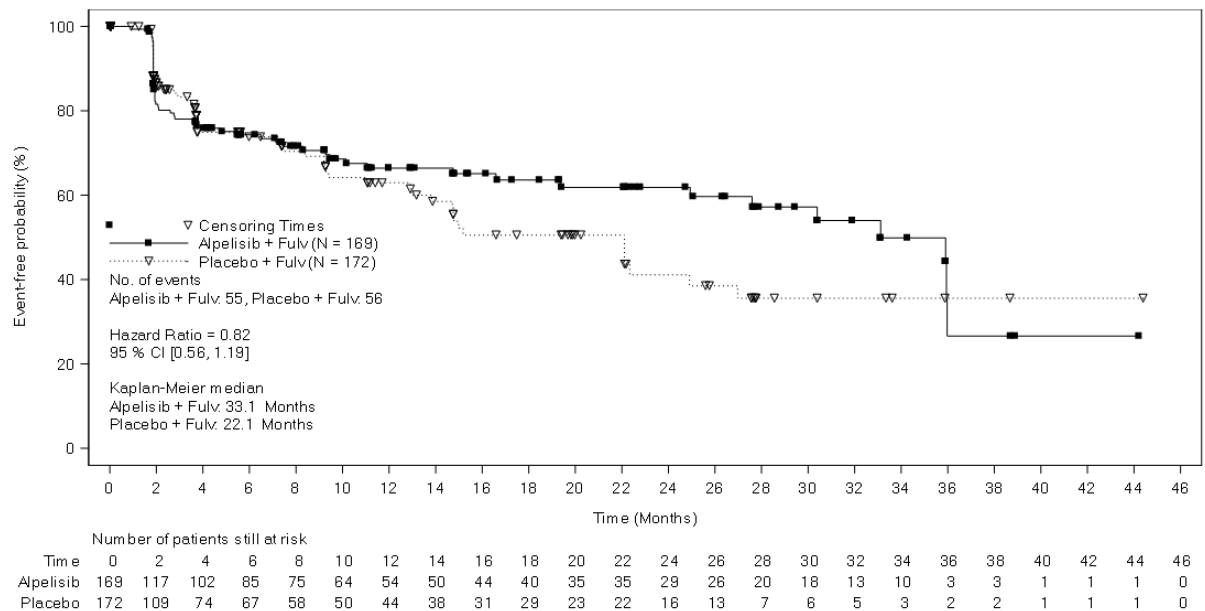


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie SOLAR-1 mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens. Das indikationsübergreifende Instrument erfasst fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes [56]. Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, wird für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die visuelle Analogskala (VAS) herangezogen. Diese bildet den aktuellen Gesundheitszustand der Patientin auf einer Thermometerskala von 0 bis 100 ab, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. mit einem besseren Befinden der Patientin gleichzusetzen sind [56]. Analog zur Auswertung der anderen Fragebögen zur Erhebung patientenberichteter Zielgrößen in den Abschnitten 4.3.1.3.1.3 und 4.3.1.3.1.4 sowie 4.3.1.3.1.6 erfolgte die Auswertung zum EQ-5D VAS ebenfalls auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes). Entsprechend der Validierung von Pickard et al. wurde dabei der Schwellenwert von 7 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen [63]. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde außerdem ein Relevanzkriterium von 10 Punkten als Schwellenwert verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2) [63]. In diesem Nutzendossier wird eine gegenüber dem Studienbericht modifizierte („modified“) Analyse zugrunde gelegt, bei der anhaltende Verschlechterungen des Scores um den festgelegten absoluten Schwellenwert als Ereignis gewertet und Todesfälle nicht als Verschlechterung gezählt wurden. Dies entspricht der Vorgehensweise des IQWiG in einer kürzlich zu Ribociclib durchgeführten Nutzenbewertung [6].

Wie die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-57 zeigt, ergaben sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes um 7 Punkte sowie um 10 Punkte gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Gesamtpopulation: HR 0,93 [0,65; 1,34], $p = 0,671$ bzw. HR 0,82 [0,56; 1,19], $p = 0,268$; Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1: HR 1,07 [0,55; 2,11], $p = 0,864$ bzw. HR 0,87 [0,43; 1,76], $p = 0,694$). Im Alpelisib + Fulvestrant-Arm war in der Gesamtpopulation eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes um 7 Punkte nach im Median 30,4 Monaten und um 10 Punkte nach im Median 33,1 Monaten zu verzeichnen, im Placebo + Fulvestrant-Arm wurden Mediane von 18,4 und 22,1 Monaten zu diesen Operationalisierungen erreicht. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-30 und Abbildung 4-31 dargestellt.

Nachfolgend werden als ergänzende Information Veränderungen im Studienverlauf gegenüber Baseline inklusive „Linear mixed effects model“-Analysen zur Gesamtpopulation dargestellt (Tabelle 4-58, Tabelle 4-59, Abbildung 4-32). „Linear mixed effects model“-Analysen zur Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ können dem Anhang 4-H entnommen werden.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

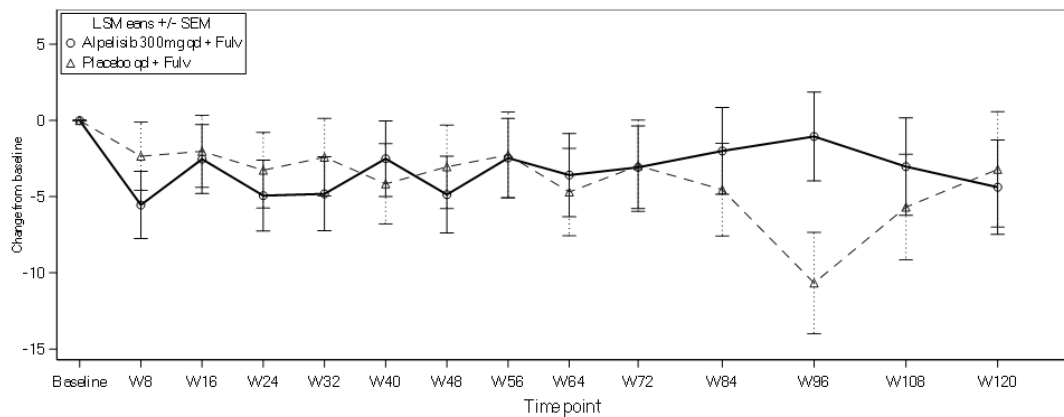
Zeitpunkt	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	73,6		72,4	
	SD	19,47		18,76	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	141	141
	Mittelwert	72,4	-3,3	74,4	1,2
	SD	19,10	16,94	18,79	17,96
Zyklus 5 Tag 1	n	125	125	107	107
	Mittelwert	75,6	1,0	77,0	2,9
	SD	16,25	20,34	18,26	18,75
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	82	82
	Mittelwert	73,6	-0,8	77,7	1,9
	SD	19,55	20,54	18,85	16,61
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	74,9	0,0	79,3	2,2
	SD	19,55	20,65	18,60	16,53
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	76,1	1,6	78,4	1,3
	SD	18,64	17,74	19,24	19,57
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	74,2	-0,4	78,5	2,2
	SD	18,63	22,27	18,64	20,35
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	77,4	1,4	79,0	2,5
	SD	17,69	20,29	16,72	14,70
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	76,6	1,5	77,7	0,5
	SD	19,41	17,18	19,98	18,59
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	76,5	1,3	80,7	1,7
	SD	20,14	23,88	17,67	20,09
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	80,5	3,0	80,3	1,1
	SD	17,17	22,67	17,24	19,28
Zyklus 25 Tag 1	n	36	36	24	24
	Mittelwert	80,7	4,2	74,9	-6,9
	SD	17,74	20,08	23,38	25,78
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	76,6	5,3	79,5	-0,1
	SD	20,02	24,72	17,09	24,97
Zyklus 31 Tag 1	n	29	29	16	16
	Mittelwert	74,8	4,0	82,2	0,1
	SD	19,43	24,87	13,67	17,95
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	78,0	2,2	78,8	-2,4
	SD	16,45	23,75	15,82	12,69
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	71,0	-2,1	94,0	4,2
	SD	24,25	26,59	6,36	10,33
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	69,9	-3,3	88,0	0,0
	SD	21,79	11,70	7,21	8,66

* 2. Datenschnitt vom 30.09.2019 nach einem medianen Follow-up von 6,2 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,6 Monaten im Placebo-Arm.
† Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	141	
	LS-Mean	-5,546	-2,348	-3,198
	SEM	2,205	2,238	1,968
	95%-KI	(-9,9; -1,2)	(-6,7; 2,0)	(-7,1; 0,7)
Woche 16	n	125	107	
	LS-Mean	-2,536	-2,023	-0,513
	SEM	2,263	2,365	2,135
	95%-KI	(-7,0; 1,9)	(-6,7; 2,6)	(-4,7; 3,7)
Woche 24	n	105	82	
	LS-Mean	-4,933	-3,267	-1,667
	SEM	2,328	2,485	2,324
	95%-KI	(-9,5; -0,4)	(-8,1; 1,6)	(-6,2; 2,9)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-4,817	-2,411	-2,406
	SEM	2,427	2,547	2,460
	95%-KI	(-9,6; -0,1)	(-7,4; 2,6)	(-7,2; 2,4)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-2,510	-4,160	1,650
	SEM	2,486	2,636	2,601
	95%-KI	(-7,4; 2,4)	(-9,3; 1,0)	(-3,5; 6,8)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-4,864	-3,044	-1,820
	SEM	2,524	2,744	2,746
	95%-KI	(-9,8; 0,1)	(-8,4; 2,3)	(-7,2; 3,6)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-2,464	-2,264	-0,200
	SEM	2,600	2,822	2,895
	95%-KI	(-7,6; 2,6)	(-7,8; 3,3)	(-5,9; 5,5)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-3,584	-4,694	1,110
	SEM	2,727	2,868	3,056
	95%-KI	(-8,9; 1,8)	(-10,3; 0,9)	(-4,9; 7,1)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	-3,076	-2,972	-0,104
	SEM	2,716	2,999	3,169
	95%-KI	(-8,4; 2,3)	(-8,9; 2,9)	(-6,3; 6,1)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	-2,000	-4,541	2,542
	SEM	2,844	3,045	3,313
	95%-KI	(-7,6; 3,6)	(-10,5; 1,4)	(-4,0; 9,0)
Woche 96	n	36	24	
	LS-Mean	-1,052	-10,67	9,615
	SEM	2,915	3,328	3,636
	95%-KI	(-6,8; 4,7)	(-17,2; -4,1)	(2,5; 16,7)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-3,028	-5,689	2,661
	SEM	3,197	3,466	3,981
	95%-KI	(-9,3; 3,2)	(-12,5; 1,1)	(-5,1; 10,5)
Woche 120	n	29	16	
	LS-Mean	-4,380	-3,209	-1,171
	SEM	3,092	3,790	4,193
	95%-KI	(-10,4; 1,7)	(-10,6; 4,2)	(-9,4; 7,1)

* 2. Datenschnitt (30.09.2019); medianer Follow-up: 6,2 Monate im Alpelisib-Arm und 3,6 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	125	105	86	75	69	59	47	48	40	36	26	29
Placebo qd + Fulv	167	141	107	82	73	62	51	45	42	35	33	24	21	16

Abbildung 4-32: Werte im Verlauf zu Änderungen gegenüber Baseline im mixed effect model für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Linear mixed effects model-Analyse (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert als EORTC QLQ-C30 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
SOLAR-1	<p>Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis bis zum Datenschnitt, zum Start einer neuen antineoplastischen Therapie, Loss-to-Follow-up oder einem Widerruf der Einwilligungserklärung auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Wenn eine Verschlechterung nach mehr als zwei fehlenden Untersuchungen auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Datum der letzten Untersuchung vor der Verschlechterung. Außerdem wurden die Änderungen gegenüber den Baseline-Werten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Mittelwerte (mit Standardabweichungen) dargestellt und mit dem linearen gemischten Modell (Linear mixed effects model) analysiert.</p> <p>Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatientinnen berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Lebensqualität herangezogenen Global- bzw. Funktionsskalen geben höhere Werte ein höheres Funktionslevel und eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.</p> <p>Die Fragebögen wurden beim Screening (Baseline) erhoben, dann bis zum Zyklus 19, d. h. in den ersten 18 Monaten nach Randomisierung, alle 8 Wochen (± 7 Tage) und anschließend ab Zyklus 22 alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Krankheitsprogression. Nach dem Behandlungsende wurden diese Evaluationen nur fortgesetzt, wenn die Therapie aus anderen Gründen als Tod, „Loss-to-Follow-up“, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Krankheitsprogression beendet wurde.</p> <p>Der Umgang mit fehlenden Items oder fehlenden Erhebungen erfolgte entsprechend dem Scoring-Manual zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Quelle: Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al, on behalf of the EORTC Quality of Life Group (2001) The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001).</p>
	<p>*Entsprechend der im Studienprotokoll geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, BPI-SF und EQ-5D VAS wurde in der für die Nutzenbewertung verwendeten „modified“-Analyse eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOT, end of treatment; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SOLAR-1	niedrig	Ja	Ja	Ja	nein	hoch
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung der Daten erfolgte mit einer adäquaten Methodik und entsprechend dem ITT-Prinzip (FAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst). Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter waren in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet.

Da der EORTC QLQ-C30-Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Alpelisib + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (Gesamtpopulation: 7,9 vs. 3,8 Monate; Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1: 5,6 vs. 3,7 Monate, jeweils beim 2. Datenschnitt vom 30. Sept. 2019) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progressionen im Placebo + Fulvestrant-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Alpelisib ausgegangen werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ als „hoch“ eingestuft.

In der Gesamtschau ist von einer reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auszugehen. Wegen der eindeutigen Richtung des

Verzerrungspotenzials zuungunsten von Alpelisib führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 4.4.1).

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Anteil der Patientinnen mit auswertbarem Fragebogen zur „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30) in Relation zu den in der Studie befindlichen Patientinnen (verschiedene Zeitfenster)

Zeitfenster bis [†]	Gesamtpopulation				Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1			
	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)		Alpelisib + Fulvestrant (n=56)		Placebo + Fulvestrant (n=58)	
	Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie		Pat. in der Studie	
	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)	am Stichtag (n)	mit auswertbarem Fragebogen [‡] (Anteil, %)
Baseline	169	161 (95,3)	172	167 (97,1)	56	52 (92,9)	58	58 (100,0)
Zyklus 3	157	143 (91,1)	159	138 (86,8)	48	42 (87,5)	50	47 (94,0)
Zyklus 5	138	125 (90,6)	104	98 (94,2)	42	36 (85,7)	31	29 (93,5)
Zyklus 7	114	103 (90,4)	89	81 (91,0)	33	28 (84,8)	26	25 (96,2)
Zyklus 9	98	87 (88,8)	78	71 (91,0)	28	25 (89,3)	23	21 (91,3)
Zyklus 11	85	77 (90,6)	66	59 (89,4)	24	24 (100,0)	18	15 (83,3)
Zyklus 13	78	69 (88,5)	58	50 (86,2)	22	19 (86,4)	15	14 (93,3)
Zyklus 15	68	61 (89,7)	51	45 (88,2)	18	16 (88,9)	12	12 (100,0)
Zyklus 17	60	49 (81,7)	43	40 (93,0)	16	12 (75,0)	8	8 (100,0)
Zyklus 19	54	50 (92,6)	40	35 (87,5)	14	13 (92,9)	5	4 (80,0)
Zyklus 22	46	38 (82,6)	37	32 (86,5)	10	9 (90,0)	5	4 (80,0)
Zyklus 25	41	35 (85,4)	31	24 (77,4)	10	9 (90,0)	3	2 (66,7)
Zyklus 28	37	25 (67,6)	23	20 (87,0)	10	7 (70,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 31	31	27 (87,1)	17	14 (82,4)	8	8 (100,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 34	24	19 (79,2)	10	7 (70,0)	6	5 (83,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 37	18	13 (72,2)	6	5 (88,3)	5	5 (100,0)	0	0
Zyklus 40	12	10 (83,3)	4	3 (75,0)	5	4 (80,0)	0	0
Zyklus 43	7	4 (57,1)	2	2 (100,0)	2	1 (50,0)	0	0
Zyklus 46	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0	0	0	0
Zyklus 49	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0	0	0	0

* Es wird nur der 2. Datenschnitt vom 30.09.2019 nach einem medianen Follow-up von 7,9 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,8 Monaten im Placebo-Arm der Gesamtpopulation und von 5,6 Monaten im Alpelisib-Arm bzw. 3,7 Monaten im Placebo-Arm der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1 dargestellt, da aus den Ergebnissen zum 1. Datenschnitt keine anderen bzw. neuen Erkenntnisse zu erwarten sind.

[†] Stichtag jeweils am Tag 1 des Zyklus. Manche Patientinnen füllten einen Fragebogen in dem Zeitfenster aus, schieden jedoch vor dem Stichtag aus und waren dementsprechend nicht „präsent“, so dass der dazugehörige Fragebogen nicht zu dem Zeitfenster gezählt wurde.

[‡] Der Fragebogen war auswertbar, wenn unter den Scores zur Lebensqualität, körperlichen Funktion, emotionalen Funktion und sozialen Funktion mindestens einer verwertbar war.

Abkürzung: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Verschlechterung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	72/169 (42,6)	58/172 (33,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	19,4 [11,2; 27,9]	20,0 [12,9; 26,9]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,04 [0,74; 1,48]	
p-Wert [‡]	0,839	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	20/56 (35,7)	22/58 (37,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [9,2; 35,9]	11,5 [5,6; 14,8]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,68 [0,36; 1,31]	
p-Wert [‡]	0,244	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Körperliche Funktion		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	50/169 (29,6)	53/172 (30,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	30,4 [24,9; 41,5]	24,9 [13,9; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,77 [0,52; 1,13]	
p-Wert [‡]	0,179	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/56 (26,8)	25/58 (43,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [12,9; n.e.]	7,5 [5,5; 16,6]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,51 [0,26; 0,99]	
p-Wert [‡]	0,043	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Rollenfunktion		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	59/169 (34,9)	57/172 (33,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,1 [17,3; 34,3]	25,0 [13,1; 30,6]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,84 [0,58; 1,22]	
p-Wert [‡]	0,360	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/56 (30,4)	30/58 (51,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	19,5 [12,9; n.e.]	3,7 [3,3; 12,9]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,44 [0,23; 0,83]	
p-Wert [‡]	0,009	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Emotionale Funktion		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	61/169 (36,1)	50/172 (29,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	24,9 [16,6; 30,6]	26,9 [13,1; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,99 [0,68; 1,44]	
p-Wert [‡]	0,943	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/56 (30,4)	25/58 (43,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	19,5 [5,5; n.e.]	12,0 [3,7; 14,8]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,54 [0,27; 1,05]	
p-Wert [‡]	0,059	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Kognitive Funktion		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	52/169 (30,8)	49/172 (28,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	31,9 [26,3; 38,7]	25,6 [14,3; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,83 [0,56; 1,24]	
p-Wert [‡]	0,375	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/56 (25,0)	19/58 (32,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	33,1 [11,1; n.e.]	14,3 [5,5; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,61 [0,30; 1,28]	
p-Wert [‡]	0,191	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Soziale Funktion		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 172)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	60/169 (35,5)	42/172 (24,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	30,4 [19,4; 35,9]	30,4 [22,1; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,15 [0,77; 1,71]	
p-Wert [‡]	0,517	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 58)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/56 (30,4)	17/58 (29,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [17,1; 35,9]	14,8 [7,4; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,59 [0,28; 1,26]	
p-Wert [‡]	0,162	
<p>*Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht</p>		

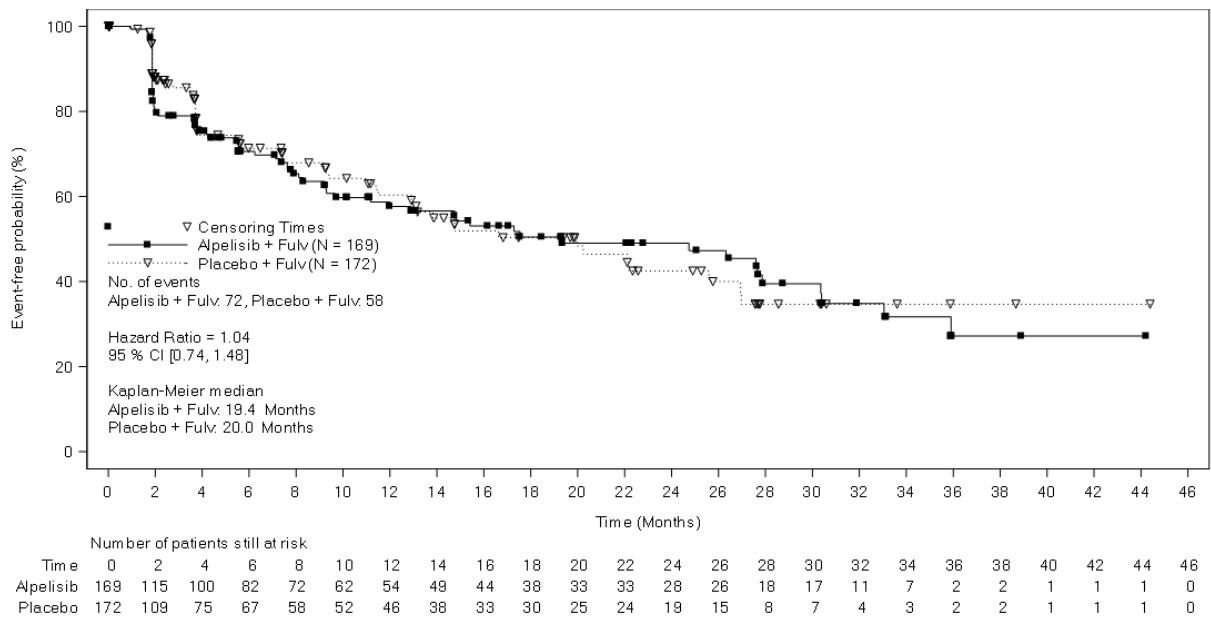


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

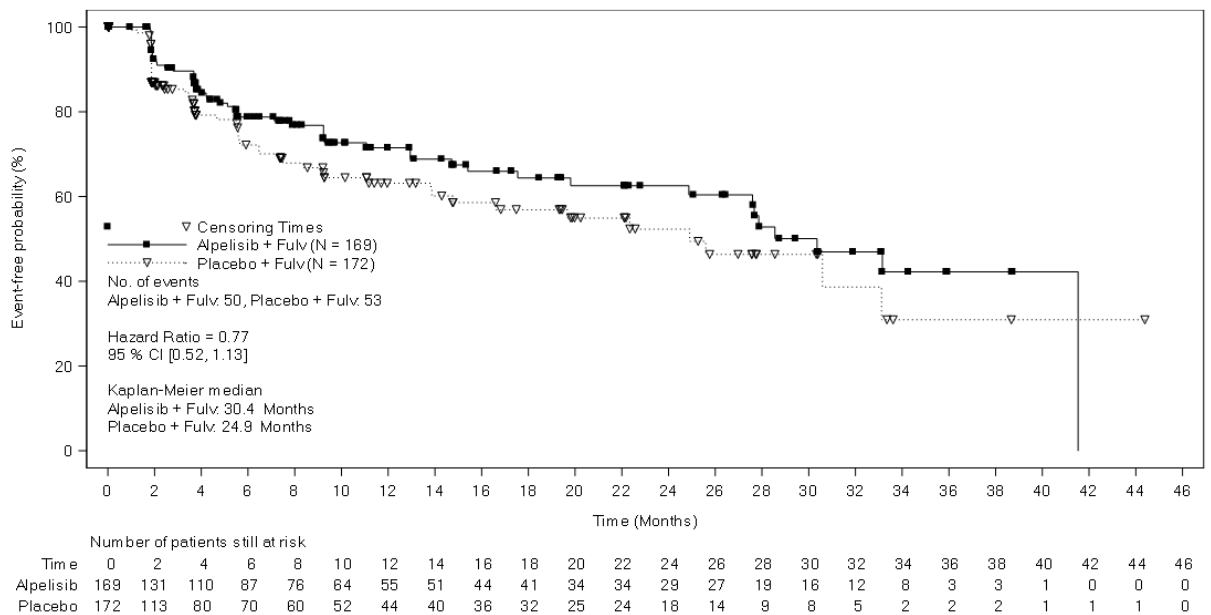


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

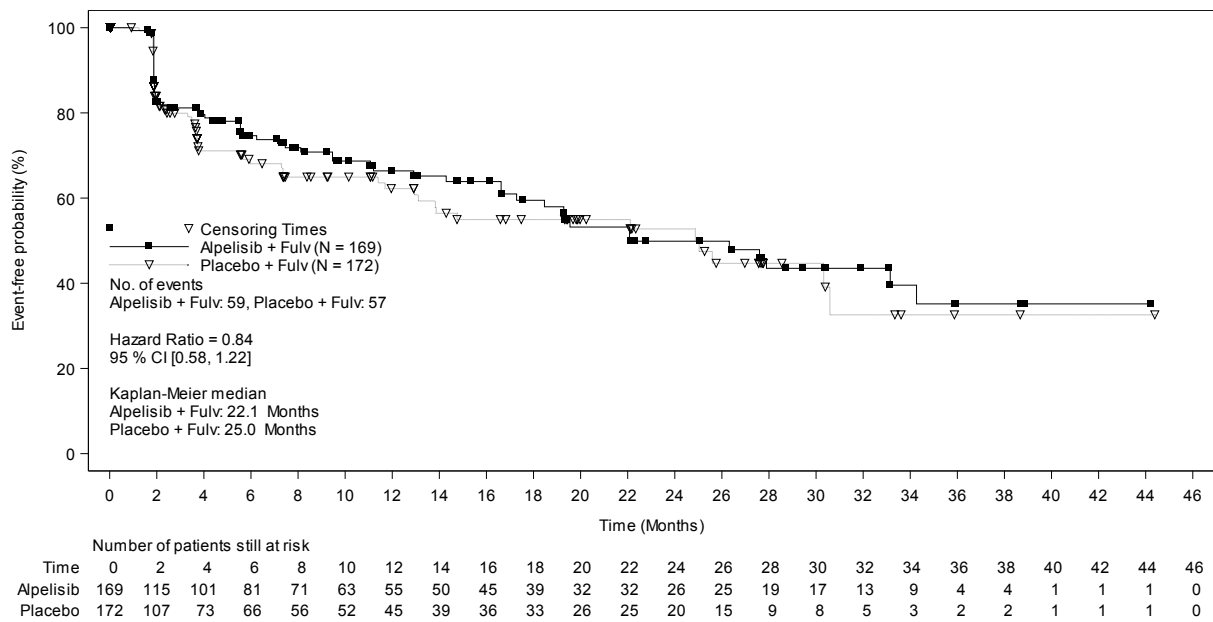


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

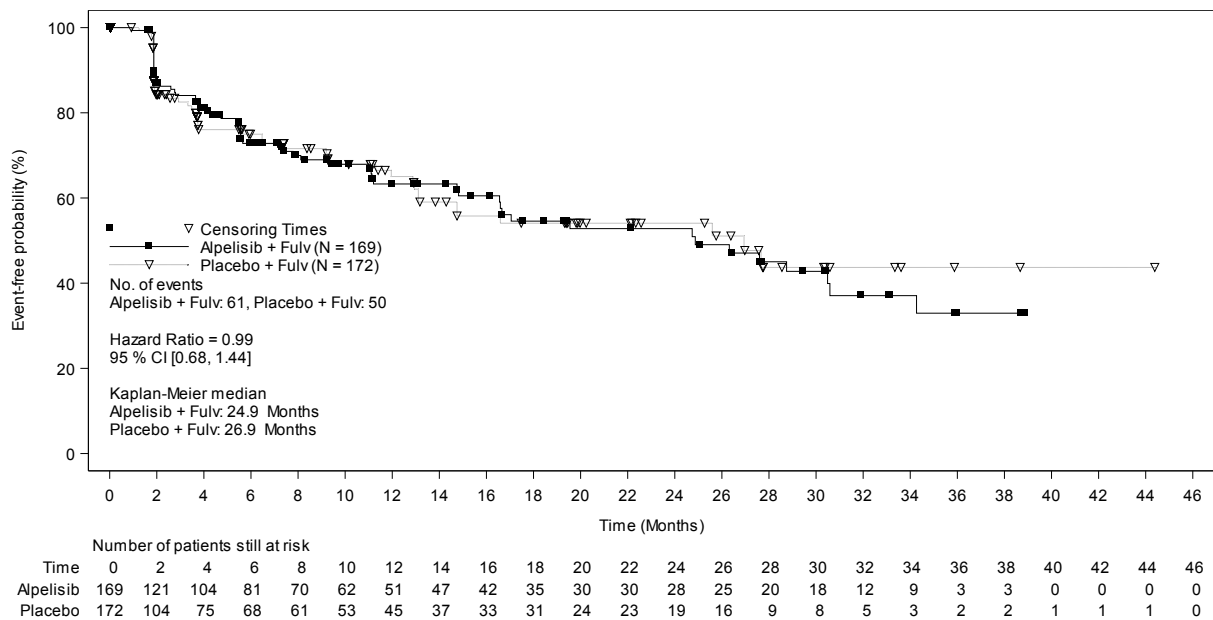


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

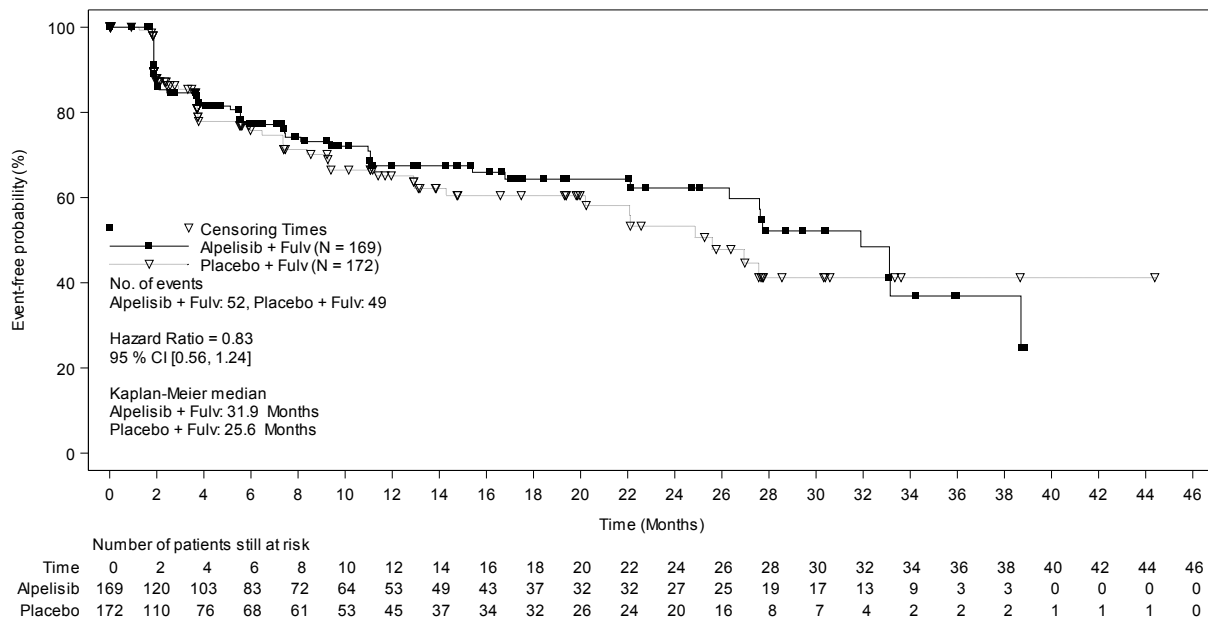


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

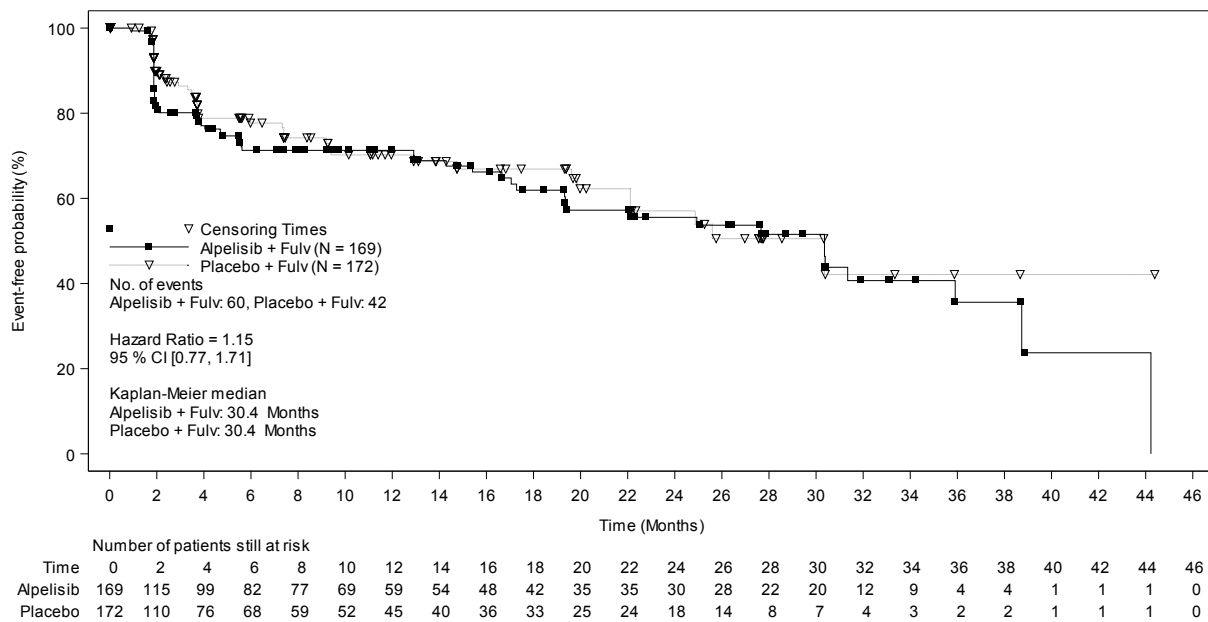


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie SOLAR-1 mit Hilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen umfasst eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen werden [38]. Die ebenfalls enthaltenen Symptomskalen, die der Erfassung genereller Symptome von Tumorpatienten dienen, wurden bereits bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt. Wie die Symptomskalen können auch die Skalen zur Lebensqualität Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte – anders als bei den Symptomskalen – mit einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Analog zur Auswertung der Symptomskalen in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 erfolgte die Auswertung bei den Subskalen zur Lebensqualität ebenfalls auf Basis von Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität) mit einem Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung [42]. In diesem Nutzendossier wird eine gegenüber dem Studienbericht modifizierte („modified“) Analyse zugrunde gelegt, bei der anhaltende Verschlechterungen des Scores um den festgelegten absoluten Schwellenwert als Ereignis gewertet und Todesfälle nicht als Verschlechterung gezählt wurden. Dies entspricht der Vorgehensweise des IQWiG in einer kürzlich zu Ribociclib durchgeführten Nutzenbewertung [6].

Wie in der Tabelle 4-63 dargestellt, ergab sich für keinen der durch den EORTC QLQ-C30 erfassten Aspekte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ waren die medianen Zeiten bis zur definitiven Verschlechterung mit 19,4 Monaten im Interventionsarm und 20,0 Monaten im Vergleichsarm ähnlich (HR: 1,04 [0,74; 1,48]; $p = 0,839$). Ein vergleichbares Bild zeigte sich auch bei den fünf Funktionsskalen. Die ähnlichen Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-33 bis Abbildung 4-38 visualisiert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es ein Ziel der in 8- bzw. 12-wöchigen Abständen durchgeführten Bildgebung ist, das Fortschreiten der Erkrankung möglichst frühzeitig vor Eintreten einer ausgeprägten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zu erkennen. Wenn dies gelingt, ist bis zum Zeitpunkt der frühzeitig festgestellten Progression bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Effekt nachweisbar, obwohl mittels PFS-Endpunkt die antineoplastische Wirkung der Therapie gezeigt wurde. Bei bereits zu Therapiebeginn vorhandenen Beeinträchtigungen kann eine Verschlechterung bei Parametern zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zügiger eintreten. Dies steht im Einklang mit den bzgl. der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ gezeigten signifikanten Vorteilen für den Alpelisib + Fulvestrant-Arm bei der körperlichen Funktion (HR: 0,51 [0,26; 0,99], $p = 0,043$) und der Rollenfunktion (HR: 0,44 [0,23; 0,83], $p = 0,009$) (Tabelle 4-63, Abbildung 4-206, Abbildung 4-216).

In der Studie SOLAR-1 wird eine Kombinationstherapie mit einer Monotherapie verglichen (Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant), d. h. es wird über einen dualen Therapieansatz effektiver behandelt (s. auch Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Im Rahmen einer palliativen Therapiesituation ist jedoch nicht das Ansprechen alleine, sondern in besonderem

Maße auch der Erhalt der Lebensqualität von hoher Relevanz, der dementsprechend auch vom G-BA als eines der wichtigsten Therapieziele im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen wird [102]. Wie die Ergebnisse der SOLAR-1-Studie zeigen, wird die Lebensqualität unter der Behandlung mit der Alpelisib + Fulvestrant-Kombination in der Gesamtpopulation auf einem vergleichbaren Niveau wie unter der Fulvestrant-Monotherapie gehalten, d. h. der Vorteil der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie in der Dimension „Morbidity“ wird nicht durch Einbußen bei der Lebensqualität erkaufte.

Nachfolgend werden als ergänzende Information Veränderungen im Studienverlauf gegenüber Baseline inklusive „Linear mixed effects model“-Analysen zur Gesamtpopulation dargestellt (Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-75; Abbildung 4-39 bis Abbildung 4-44). Die „Linear mixed effects model“-Analysen zur Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ können dem Anhang 4-H entnommen werden.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	69,5		68,0	
	StD	20,92		21,61	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	70,3	-1,7	71,0	2,3
	StD	19,76	18,02	19,98	19,87
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	71,7	-0,7	70,7	0,9
	StD	18,88	20,80	20,46	22,52
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	71,0	-1,1	74,3	3,8
	StD	21,31	21,50	20,25	19,72
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	71,8	-0,7	75,2	2,7
	StD	18,75	18,93	21,33	22,57
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	71,2	0,2	74,9	1,6
	StD	15,88	18,63	19,64	20,12
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	70,0	-1,7	74,3	1,5
	StD	19,97	23,07	22,23	20,80
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	73,2	1,0	76,7	3,7
	StD	17,44	20,12	19,99	19,91
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	72,9	0,5	75,4	2,0
	StD	20,15	21,94	20,07	15,92
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	71,7	-1,0	78,1	-0,5
	StD	18,65	21,72	17,51	14,14
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	76,5	1,9	78,8	0,8
	StD	17,59	22,68	20,95	19,80
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	72,1	-0,2	78,1	0,7
	StD	20,51	19,85	15,51	10,69
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	71,5	0,6	77,4	-0,4
	StD	20,30	21,98	14,94	18,91
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	70,2	1,2	76,6	-0,5
	StD	20,47	25,43	14,97	15,66
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	73,7	-0,4	72,9	-9,4
	StD	19,36	24,85	21,71	19,13
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	63,3	-8,3	93,3	0,0
	StD	23,74	33,63	9,13	10,21
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	65,0	-1,7	83,3	-8,3
	StD	21,08	19,56	8,34	8,34

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	80,6		79,6	
	StD	19,33		20,02	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	79,4	-3,3	79,0	-1,2
	StD	19,01	14,00	21,49	16,54
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	80,9	-2,0	81,2	-0,8
	StD	18,96	15,63	18,20	15,99
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	80,4	-2,5	80,8	-1,6
	StD	19,61	16,18	21,56	14,85
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	82,7	-0,3	81,6	-1,6
	StD	16,85	14,78	20,77	11,47
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	82,8	1,2	82,3	-2,0
	StD	15,66	13,92	21,22	15,95
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	80,2	-3,1	81,8	-2,0
	StD	18,18	18,10	20,75	17,40
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	82,7	-0,9	82,4	-1,8
	StD	14,86	14,46	18,97	14,73
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	81,3	-2,0	84,3	-1,4
	StD	16,19	13,33	16,65	10,77
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	81,4	-1,8	86,9	-1,0
	StD	18,45	12,43	15,21	12,44
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	82,7	-1,7	87,1	-0,2
	StD	19,32	14,54	16,41	14,38
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	81,7	-1,5	84,4	-2,8
	StD	19,76	15,35	20,30	14,03
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	79,0	-2,3	83,8	-4,1
	StD	19,11	14,96	16,68	19,72
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	79,8	0,0	86,7	-2,1
	StD	17,64	11,62	17,89	15,91
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	75,7	-6,0	84,2	-5,0
	StD	24,78	18,84	24,15	22,75
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	72,9	-8,4	97,3	4,0
	StD	22,32	24,75	5,96	11,15
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	72,7	-6,0	95,6	4,4
	StD	24,63	18,45	7,70	15,39

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	81,9		80,9	
	StD	27,16		26,65	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	81,0	-4,0	81,3	-0,5
	StD	23,28	24,79	25,87	27,04
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	82,8	-2,6	82,9	-1,9
	StD	21,46	23,48	23,51	24,90
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	81,7	-2,2	85,8	1,6
	StD	24,73	23,80	23,59	24,80
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	84,1	0,0	84,9	0,0
	StD	21,83	23,85	19,87	22,22
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	84,0	1,6	84,9	-2,2
	StD	22,33	29,91	24,46	27,90
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	82,4	-2,9	85,9	1,3
	StD	24,06	28,58	24,12	27,46
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	83,9	-2,0	85,2	0,4
	StD	22,09	28,88	22,54	23,70
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	84,4	-2,8	87,7	-1,2
	StD	22,63	25,61	21,16	16,21
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	82,6	-3,5	91,9	0,0
	StD	23,05	27,92	15,85	14,57
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	83,7	-4,2	91,4	0,5
	StD	26,55	28,93	16,73	14,12
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	84,8	-4,3	89,6	-1,4
	StD	22,28	20,75	20,74	19,61
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	80,1	-9,0	88,1	-4,8
	StD	25,39	19,57	13,06	18,37
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	81,5	-3,6	90,6	-2,1
	StD	23,28	22,39	20,16	25,00
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	80,0	-8,3	87,5	-6,3
	StD	24,54	25,07	23,15	23,46
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	75,6	-10,0	100,0	6,7
	StD	24,29	24,23	0,00	14,91
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	76,7	-3,3	88,9	0,0
	StD	30,63	10,54	19,24	0,00

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt†	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	78,9		74,5	
	StD	19,54		20,77	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	80,8	1,1	79,6	4,6
	StD	18,75	20,87	20,52	18,66
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	81,2	1,7	78,8	0,9
	StD	16,90	19,02	21,39	20,68
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	78,5	-0,6	82,8	5,4
	StD	20,44	23,18	17,60	17,84
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	84,0	4,5	79,9	2,2
	StD	18,75	19,83	19,39	17,51
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	82,2	2,9	80,8	2,6
	StD	17,72	21,68	19,53	17,24
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	79,1	-2,2	82,0	3,6
	StD	19,37	22,35	19,75	17,26
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	83,5	3,0	81,7	4,1
	StD	20,38	24,84	19,27	17,46
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	83,0	0,0	78,8	0,6
	StD	15,34	17,38	21,32	19,51
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	83,0	0,3	81,9	1,4
	StD	20,63	22,08	18,36	17,91
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	84,6	2,9	81,3	1,0
	StD	17,86	21,97	18,75	16,77
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	83,8	3,6	83,0	1,0
	StD	18,52	18,99	21,77	17,43
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	84,3	1,9	82,9	2,4
	StD	18,90	16,04	20,66	24,32
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	82,1	2,7	85,4	3,6
	StD	20,50	17,13	18,63	21,94
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	81,7	0,8	84,4	7,3
	StD	16,13	18,91	17,50	15,07
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	77,8	0,6	98,3	13,3
	StD	22,86	17,10	3,73	13,95
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	85,0	7,5	97,2	8,3
	StD	12,30	9,98	4,81	8,34

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
† Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	89,8		88,1	
	StD	16,78		15,64	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	87,2	-3,5	86,3	-1,8
	StD	16,45	16,82	19,41	17,85
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	89,1	-1,5	86,1	-3,9
	StD	15,03	14,88	17,80	17,96
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	87,1	-3,7	85,8	-3,9
	StD	17,02	20,15	18,65	15,87
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	87,6	-2,5	88,1	-0,7
	StD	17,19	16,07	17,45	15,33
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	89,8	-0,4	89,5	0,3
	StD	14,73	15,49	14,55	13,32
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	86,5	-3,4	86,6	-2,6
	StD	18,36	19,30	18,86	15,77
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	87,0	-3,4	87,0	-1,9
	StD	17,53	17,72	16,24	15,58
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	89,4	-2,8	87,7	-2,8
	StD	14,51	13,60	15,64	14,69
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	84,7	-5,9	87,1	-3,3
	StD	19,70	15,94	18,56	18,44
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	89,6	-5,4	89,4	-1,5
	StD	16,75	14,81	16,04	14,05
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	89,5	-3,8	86,1	-4,9
	StD	17,19	13,46	21,23	15,13
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	86,5	-5,8	87,3	-0,8
	StD	18,27	15,59	17,40	15,34
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	85,1	-4,8	88,5	0,0
	StD	18,34	15,62	14,55	10,54
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	88,3	-5,8	77,1	-6,3
	StD	18,81	18,16	23,46	12,40
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	78,9	-13,3	96,7	-3,3
	StD	22,24	12,91	7,46	7,46
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	85,0	-5,0	88,9	-11,1
	StD	16,57	8,05	9,62	9,62

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Werte im Studienverlauf*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)		Placebo + Fulvestrant (n=172)	
		Absolut	Veränderung vs. Baseline	Absolut	Veränderung vs. Baseline
Baseline	n	161		167	
	Mittelwert	87,2		84,1	
	StD	20,60		23,20	
Zyklus 3 Tag 1	n	142	142	140	140
	Mittelwert	82,0	-7,3	88,2	2,7
	StD	24,80	20,48	22,31	21,68
Zyklus 5 Tag 1	n	124	124	107	107
	Mittelwert	85,3	-3,9	88,6	2,0
	StD	20,67	21,37	20,68	22,63
Zyklus 7 Tag 1	n	105	105	81	81
	Mittelwert	82,9	-5,7	91,6	5,1
	StD	25,68	21,91	17,30	16,38
Zyklus 9 Tag 1	n	86	86	73	73
	Mittelwert	87,4	-2,7	89,5	2,1
	StD	19,29	18,23	20,13	16,65
Zyklus 11 Tag 1	n	75	75	62	62
	Mittelwert	88,0	-0,4	90,1	1,9
	StD	19,48	17,54	19,43	22,20
Zyklus 13 Tag 1	n	69	69	51	51
	Mittelwert	86,7	-2,2	90,5	1,6
	StD	20,92	18,50	20,62	22,17
Zyklus 15 Tag 1	n	59	59	45	45
	Mittelwert	87,6	-2,8	90,4	3,0
	StD	21,35	18,61	19,30	17,15
Zyklus 17 Tag 1	n	47	47	42	42
	Mittelwert	86,9	-4,3	91,3	0,8
	StD	21,12	15,33	18,49	13,25
Zyklus 19 Tag 1	n	48	48	35	35
	Mittelwert	86,5	-4,2	96,2	1,4
	StD	23,48	18,35	12,84	11,70
Zyklus 22 Tag 1	n	40	40	33	33
	Mittelwert	87,1	-5,8	92,9	-0,5
	StD	23,41	19,08	16,15	14,12
Zyklus 25 Tag 1	n	35	35	24	24
	Mittelwert	88,1	-4,3	89,6	-4,9
	StD	18,77	12,36	22,95	18,70
Zyklus 28 Tag 1	n	26	26	21	21
	Mittelwert	86,5	-3,2	93,7	1,6
	StD	22,12	14,92	12,33	25,77
Zyklus 31 Tag 1	n	28	28	16	16
	Mittelwert	85,7	-4,2	95,8	0,0
	StD	24,31	18,50	12,91	18,26
Zyklus 34 Tag 1	n	20	20	8	8
	Mittelwert	84,2	-10,8	91,7	-4,2
	StD	20,57	15,55	15,43	21,36
Zyklus 37 Tag 1	n	15	15	5	5
	Mittelwert	83,3	-7,8	100,0	6,7
	StD	19,92	17,67	0,00	14,91
Zyklus 40 Tag 1	n	10	10	3	3
	Mittelwert	81,7	-6,7	94,4	5,6
	StD	26,58	19,56	9,62	9,62

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm; Werte zu den Zyklen 43, 46 und 49 nicht dargestellt, da weniger als 10 Patienten pro Studienarm
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum.
Abkürzung: StD, Standardabweichung

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)“ aus RCT: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-2,464	-0,358	-2,107
	SEM	2,285	2,324	2,047
	95%-KI	(-7,0; 2,0)	(-4,9; 4,2)	(-6,1; 1,9)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-1,783	-2,674	0,890
	SEM	2,349	2,455	2,222
	95%-KI	(-6,4; 2,8)	(-7,5; 2,1)	(-3,5; 5,3)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-2,999	-0,329	-2,670
	SEM	2,415	2,586	2,422
	95%-KI	(-7,7; 1,7)	(-5,4; 4,8)	(-7,4; 2,1)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-2,790	-0,879	-1,911
	SEM	2,518	2,646	2,559
	95%-KI	(-7,7; 2,2)	(-6,1; 4,3)	(-6,9; 3,1)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-2,804	-1,844	-0,960
	SEM	2,580	2,738	2,707
	95%-KI	(-7,9; 2,3)	(-7,2; 3,5)	(-6,3; 4,4)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-3,623	-1,453	-2,170
	SEM	2,620	2,852	2,859
	95%-KI	(-8,8; 1,5)	(-7,1; 4,1)	(-7,8; 3,4)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-1,606	0,258	-1,864
	SEM	2,700	2,934	3,016
	95%-KI	(-6,9; 3,7)	(-5,5; 6,0)	(-7,8; 4,1)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-1,926	-1,966	0,041
	SEM	2,834	2,983	3,184
	95%-KI	(-7,5; 3,6)	(-7,8; 3,9)	(-6,2; 6,3)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	-2,514	-1,602	-0,912
	SEM	2,822	3,119	3,302
	95%-KI	(-8,1; 3,0)	(-7,7; 4,5)	(-7,4; 5,6)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	-1,124	-1,576	0,451
	SEM	2,956	3,167	3,453
	95%-KI	(-6,9; 4,7)	(-7,8; 4,6)	(-6,3; 7,2)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	-3,858	-2,386	-1,472
	SEM	3,053	3,464	3,809
	95%-KI	(-9,8; 2,1)	(-9,2; 4,4)	(-8,9; 6,0)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-2,147	-1,945	-0,201
	SEM	3,327	3,609	4,151
	95%-KI	(-8,7; 4,4)	(-9,0; 5,1)	(-8,3; 7,9)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	-2,917	-1,832	-1,085
	SEM	3,249	3,948	4,396
	95%-KI	(-9,3; 3,5)	(-9,6; 5,9)	(-9,7; 7,5)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,6 Monate im Alpelisib-Arm und 3,7 Monate im Placebo-Arm.

† Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score. Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion)“ aus RCT: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-2,881	-2,117	-0,764
	SEM	2,068	2,099	1,779
	95%-KI	(-6,9; 1,2)	(-6,2; 2,0)	(-4,3; 2,7)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-2,488	-2,608	0,120
	SEM	2,109	2,185	1,899
	95%-KI	(-6,6; 1,7)	(-6,9; 1,7)	(-3,6; 3,9)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-3,497	-4,343	0,845
	SEM	2,150	2,269	2,031
	95%-KI	(-7,7; 0,7)	(-8,8; 0,1)	(-3,1; 4,8)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-2,045	-4,054	2,010
	SEM	2,213	2,306	2,122
	95%-KI	(-6,4; 2,3)	(-8,6; 0,5)	(-2,2; 6,2)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-0,880	-4,729	3,849
	SEM	2,252	2,363	2,219
	95%-KI	(-5,3; 3,5)	(-9,4; -0,1)	(-0,5; 8,2)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-4,042	-5,118	1,076
	SEM	2,276	2,435	2,320
	95%-KI	(-8,5; 0,4)	(-9,9; -0,3)	(-3,5; 5,6)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-2,194	-3,832	1,637
	SEM	2,326	2,486	2,424
	95%-KI	(-6,8; 2,4)	(-8,7; 1,1)	(-3,1; 6,4)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-3,211	-3,030	-0,180
	SEM	2,410	2,517	2,536
	95%-KI	(-7,9; 1,5)	(-8,0; 1,9)	(-5,2; 4,8)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	-2,751	-3,114	0,363
	SEM	2,403	2,604	2,616
	95%-KI	(-7,5; 2,0)	(-8,2; 2,0)	(-4,8; 5,5)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	-4,102	-2,757	-1,345
	SEM	2,487	2,635	2,718
	95%-KI	(-9,0; 0,8)	(-7,9; 2,4)	(-6,7; 4,0)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	-3,172	-5,411	2,239
	SEM	2,549	2,828	2,961
	95%-KI	(-8,2; 1,8)	(-11,0; 0,1)	(-3,6; 8,0)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-3,839	-6,374	2,535
	SEM	2,725	2,923	3,198
	95%-KI	(-9,2; 1,5)	(-12,1; -0,6)	(-3,7; 8,8)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	-3,832	-1,867	-1,965
	SEM	2,676	3,148	3,369
	95%-KI	(-9,1; 1,4)	(-8,0; 4,3)	(-8,6; 4,6)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,6 Monate im Alpelisib-Arm und 3,7 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion)“ aus RCT: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-5,698	-4,604	-1,094
	SEM	2,957	2,999	2,569
	95%-KI	(-11,5; 0,1)	(-10,5; 1,3)	(-6,1; 4,0)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-4,615	-6,868	2,252
	SEM	3,022	3,136	2,756
	95%-KI	(-10,6; 1,3)	(-13,0; -0,7)	(-3,2; 7,7)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-5,707	-5,278	-0,429
	SEM	3,088	3,269	2,964
	95%-KI	(-11,8; 0,4)	(-11,7; 1,1)	(-6,2; 5,4)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-4,360	-6,856	2,496
	SEM	3,190	3,329	3,106
	95%-KI	(-10,6; 1,9)	(-13,4; -0,3)	(-3,6; 8,6)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-3,948	-7,818	3,870
	SEM	3,251	3,421	3,260
	95%-KI	(-10,3; 2,4)	(-14,5; -1,1)	(-2,5; 10,3)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-5,932	-6,501	0,568
	SEM	3,290	3,535	3,418
	95%-KI	(-12,4; 0,5)	(-13,4; 0,4)	(-6,1; 7,3)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-5,793	-7,404	1,611
	SEM	3,370	3,617	3,581
	95%-KI	(-12,4; 0,8)	(-14,5; -0,3)	(-5,4; 8,6)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-5,201	-6,161	0,960
	SEM	3,503	3,666	3,757
	95%-KI	(-12,1; 1,7)	(-13,4; 1,0)	(-6,4; 8,3)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	-6,374	-5,493	-0,881
	SEM	3,492	3,805	3,881
	95%-KI	(-13,2; 0,5)	(-13,0; 2,0)	(-8,5; 6,7)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	-8,212	-5,493	-2,719
	SEM	3,626	3,853	4,040
	95%-KI	(-15,3; -1,1)	(-13,1; 2,1)	(-10,6; 5,2)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	-5,554	-7,029	1,475
	SEM	3,724	4,157	4,418
	95%-KI	(-12,9; 1,8)	(-15,2; 1,1)	(-7,2; 10,1)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-7,390	-8,738	1,348
	SEM	4,002	4,306	4,784
	95%-KI	(-15,2; 0,5)	(-17,2; -0,3)	(-8,0; 10,7)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	-6,973	-6,165	-0,809
	SEM	3,924	4,660	5,048
	95%-KI	(-14,7; 0,7)	(-15,3; 3,0)	(-10,7; 9,1)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion)“ aus RCT: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-0,672	-0,137	-0,535
	SEM	2,374	2,417	2,085
	95%-KI	(-5,3; 4,0)	(-4,9; 4,6)	(-4,6; 3,6)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-0,956	-3,104	2,147
	SEM	2,430	2,530	2,239
	95%-KI	(-5,7; 3,8)	(-8,1; 1,9)	(-2,2; 6,5)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-3,862	0,130	-3,992
	SEM	2,486	2,645	2,418
	95%-KI	(-8,7; 1,0)	(-5,1; 5,3)	(-8,7; 0,8)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	0,878	-3,250	4,128
	SEM	2,575	2,697	2,539
	95%-KI	(-4,2; 5,9)	(-8,5; 2,0)	(-0,9; 9,1)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-0,734	-2,648	1,913
	SEM	2,628	2,776	2,670
	95%-KI	(-5,9; 4,4)	(-8,1; 2,8)	(-3,3; 7,2)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-4,487	-2,121	-2,366
	SEM	2,662	2,874	2,806
	95%-KI	(-9,7; 0,7)	(-7,8; 3,5)	(-7,9; 3,1)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-0,247	-0,845	0,598
	SEM	2,731	2,945	2,945
	95%-KI	(-5,6; 5,1)	(-6,6; 4,9)	(-5,2; 6,4)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-1,434	-3,619	2,185
	SEM	2,846	2,987	3,095
	95%-KI	(-7,0; 4,2)	(-9,5; 2,2)	(-3,9; 8,3)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	-1,772	-3,497	1,725
	SEM	2,836	3,106	3,201
	95%-KI	(-7,3; 3,8)	(-9,6; 2,6)	(-4,6; 8,0)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	-1,459	-3,953	2,494
	SEM	2,952	3,148	3,335
	95%-KI	(-7,3; 4,3)	(-10,1; 2,2)	(-4,0; 9,0)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	-0,715	-4,381	3,666
	SEM	3,036	3,408	3,656
	95%-KI	(-6,7; 5,2)	(-11,1; 2,3)	(-3,5; 10,8)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	2,674	-2,891	5,564
	SEM	3,276	3,536	3,967
	95%-KI	(-3,8; 9,1)	(-9,8; 4,0)	(-2,2; 13,3)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	-1,473	-0,964	-0,509
	SEM	3,208	3,838	4,190
	95%-KI	(-7,8; 4,8)	(-8,5; 6,6)	(-8,7; 7,7)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion)“ aus RCT: LMEM-Analyse*

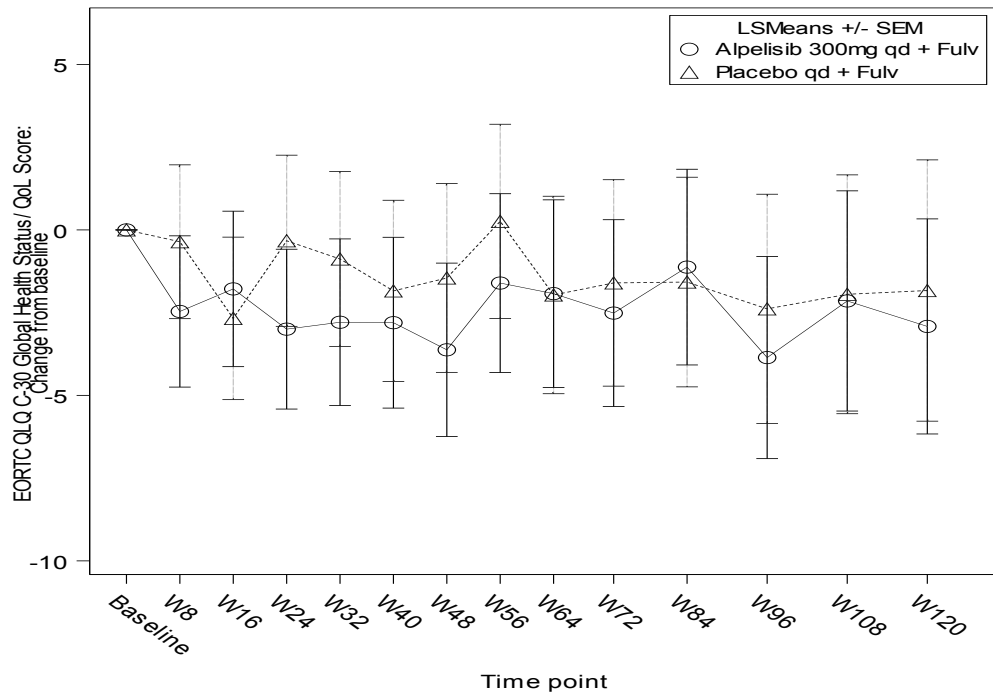
Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-2,851	-2,267	-0,584
	SEM	2,096	2,124	1,837
	95%-KI	(-7,0; 1,3)	(-6,4; 1,9)	(-4,2; 3,0)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-0,997	-4,756	3,759
	SEM	2,146	2,229	1,977
	95%-KI	(-5,2; 3,2)	(-9,1; -0,4)	(-0,1; 7,6)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-3,300	-4,646	1,346
	SEM	2,197	2,331	2,136
	95%-KI	(-7,6; 1,0)	(-9,2; -0,1)	(-2,8; 5,5)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-2,756	-2,308	-0,448
	SEM	2,275	2,377	2,244
	95%-KI	(-7,2; 1,7)	(-7,0; 2,4)	(-4,9; 4,0)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-0,323	-1,656	1,334
	SEM	2,322	2,448	2,361
	95%-KI	(-4,9; 4,2)	(-6,5; 3,2)	(-3,3; 6,0)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-3,804	-4,779	0,975
	SEM	2,353	2,536	2,481
	95%-KI	(-8,4; 0,8)	(-9,8; 0,2)	(-3,9; 5,8)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-3,509	-4,688	1,179
	SEM	2,414	2,599	2,605
	95%-KI	(-8,3; 1,2)	(-9,8; 0,4)	(-3,9; 6,3)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-1,707	-4,112	2,406
	SEM	2,517	2,637	2,738
	95%-KI	(-6,6; 3,2)	(-9,3; 1,1)	(-3,0; 7,8)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	-4,221	-5,743	1,522
	SEM	2,508	2,743	2,832
	95%-KI	(-9,1; 0,7)	(-11,1; -0,4)	(-4,0; 7,1)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	-3,049	-3,909	0,861
	SEM	2,612	2,780	2,953
	95%-KI	(-8,2; 2,1)	(-9,4; 1,5)	(-4,9; 6,7)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	-1,441	-6,889	5,448
	SEM	2,687	3,012	3,238
	95%-KI	(-6,7; 3,8)	(-12,8; -1,0)	(-0,9; 11,8)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-2,611	-5,686	3,075
	SEM	2,900	3,126	3,514
	95%-KI	(-8,3; 3,1)	(-11,8; 0,4)	(-3,8; 10,0)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	-2,549	-4,367	1,818
	SEM	2,839	3,395	3,712
	95%-KI	(-8,1; 3,0)	(-11,0; 2,3)	(-5,5; 9,1)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion)“ aus RCT: LMEM-Analyse*

Zeitpunkt [†]	Parameter	Alpelisib + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Behandlungsdifferenz
Woche 8	n	142	140	
	LS-Mean	-6,194	1,468	-7,662
	SEM	2,555	2,597	2,249
	95%-KI	(-11,2; -1,2)	(-3,6; 6,6)	(-12,1; -3,2)
Woche 16	n	124	107	
	LS-Mean	-3,870	-0,068	-3,801
	SEM	2,618	2,727	2,425
	95%-KI	(-9,0; 1,3)	(-5,4; 5,3)	(-8,6; 1,0)
Woche 24	n	105	81	
	LS-Mean	-6,637	0,801	-7,438
	SEM	2,681	2,855	2,623
	95%-KI	(-11,9; -1,4)	(-4,8; 6,4)	(-12,6; -2,3)
Woche 32	n	86	73	
	LS-Mean	-4,046	-1,901	-2,145
	SEM	2,781	2,913	2,759
	95%-KI	(-9,5; 1,4)	(-7,6; 3,8)	(-7,6; 3,3)
Woche 40	n	75	62	
	LS-Mean	-2,930	-1,934	-0,996
	SEM	2,840	3,002	2,904
	95%-KI	(-8,5; 2,6)	(-7,8; 4,0)	(-6,7; 4,7)
Woche 48	n	69	51	
	LS-Mean	-4,444	-1,709	-2,735
	SEM	2,878	3,112	3,055
	95%-KI	(-10,1; 1,2)	(-7,8; 4,4)	(-8,7; 3,3)
Woche 56	n	59	45	
	LS-Mean	-4,296	-0,859	-3,437
	SEM	2,956	3,191	3,210
	95%-KI	(-10,1; 1,5)	(-7,1; 5,4)	(-9,7; 2,9)
Woche 64	n	47	42	
	LS-Mean	-5,095	-1,225	-3,870
	SEM	3,085	3,238	3,377
	95%-KI	(-11,2; 1,0)	(-7,6; 5,1)	(-10,5; 2,8)
Woche 72	n	48	35	
	LS-Mean	-5,155	0,756	-5,911
	SEM	3,074	3,371	3,494
	95%-KI	(-11,2; 0,9)	(-5,9; 7,4)	(-12,8; 0,9)
Woche 84	n	40	33	
	LS-Mean	-8,497	-2,354	-6,144
	SEM	3,203	3,417	3,644
	95%-KI	(-14,8; -2,2)	(-9,1; 4,4)	(-13,3; 1,0)
Woche 96	n	35	24	
	LS-Mean	-5,031	-5,548	0,517
	SEM	3,297	3,708	4,000
	95%-KI	(-11,5; 1,4)	(-12,8; 1,7)	(-7,3; 8,4)
Woche 108	n	26	21	
	LS-Mean	-4,905	-1,927	-2,978
	SEM	3,565	3,851	4,344
	95%-KI	(-11,9; 2,1)	(-9,5; 5,6)	(-11,5; 5,5)
Woche 120	n	28	16	
	LS-Mean	-5,555	-0,218	-5,336
	SEM	3,489	4,186	4,591
	95%-KI	(-12,4; 1,3)	(-8,4; 8,0)	(-14,3; 3,7)

* 2. Datenschnitt 30.09.2019; medianer Follow-up: 7,9 Monate im Alpelisib-Arm und 3,8 Monate im Placebo-Arm.
[†] Prädefinierte Zeitfenster um den geplanten Tag herum. Es wurden nur Patientinnen mit Baseline-Score und mindestens einer nicht fehlenden Post-Baseline-Auswertung analysiert. Folgende Kovariate/Faktoren wurden in das LMEM eingeschlossen: Therapie, Zeitpunkt des Besuchs, Interaktion Behandlung/Besuch, Baseline-Score.
Abkürzungen: LMEM, Linear mixed effects model; LS-Mean, adjustierter Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; SEM, Standardfehler des Mittelwertes



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	35	33	24	21	16

Abbildung 4-39: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – Veränderungen gegenüber Baseline im Verlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

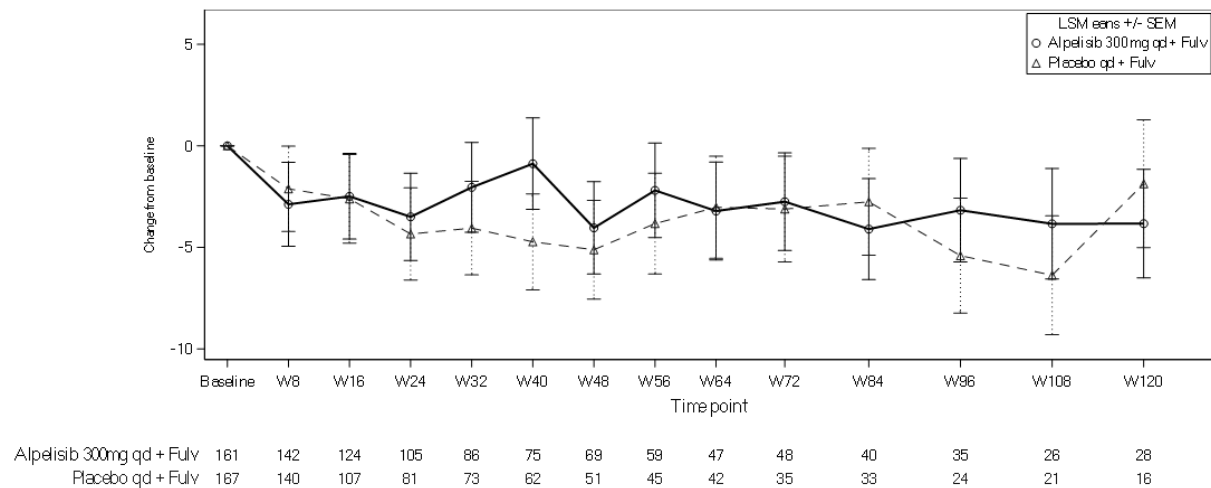


Abbildung 4-40: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

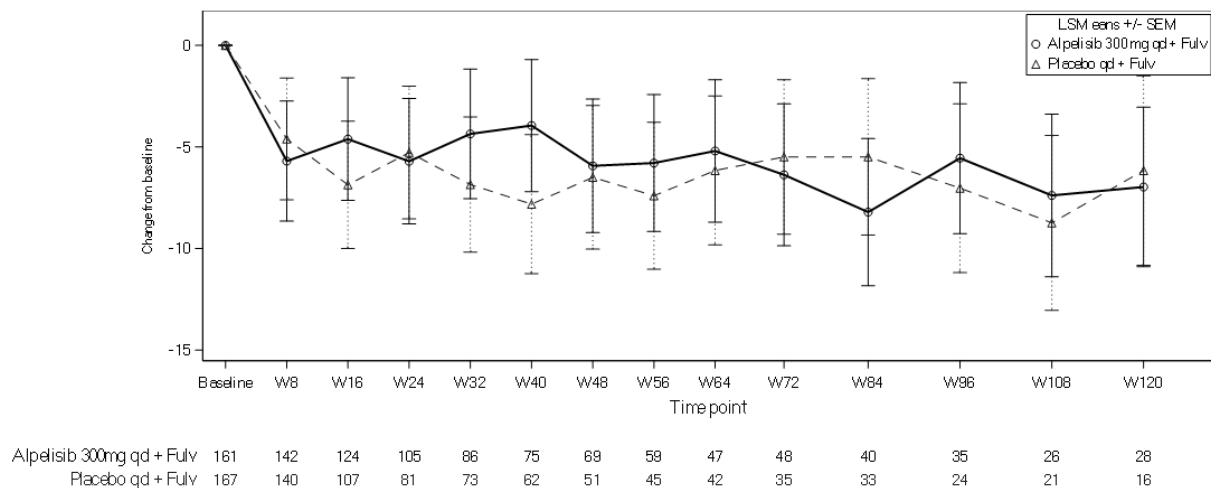
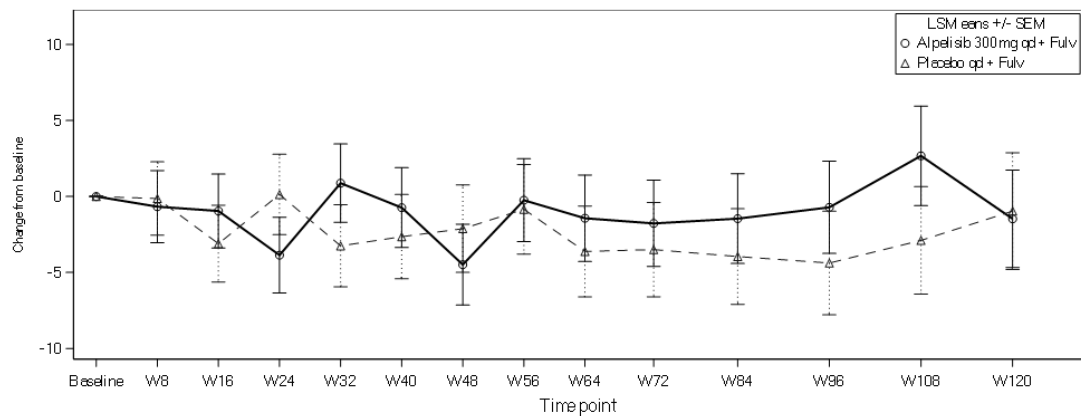
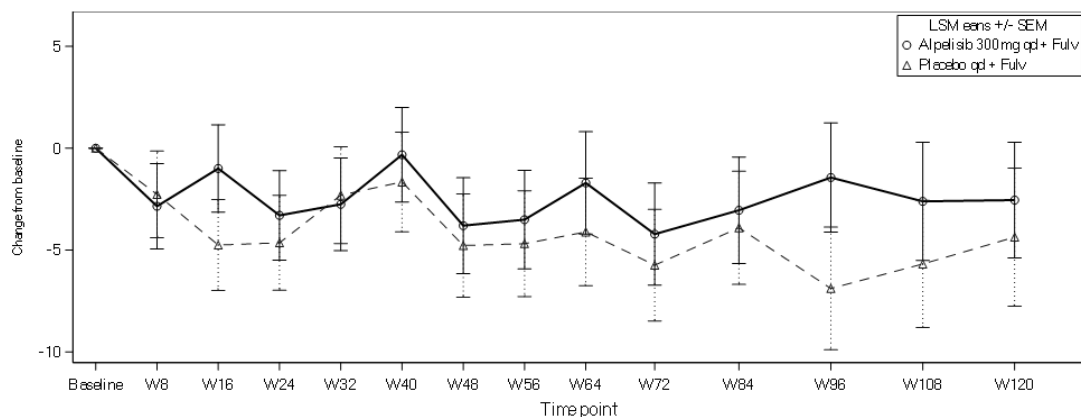


Abbildung 4-41: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)



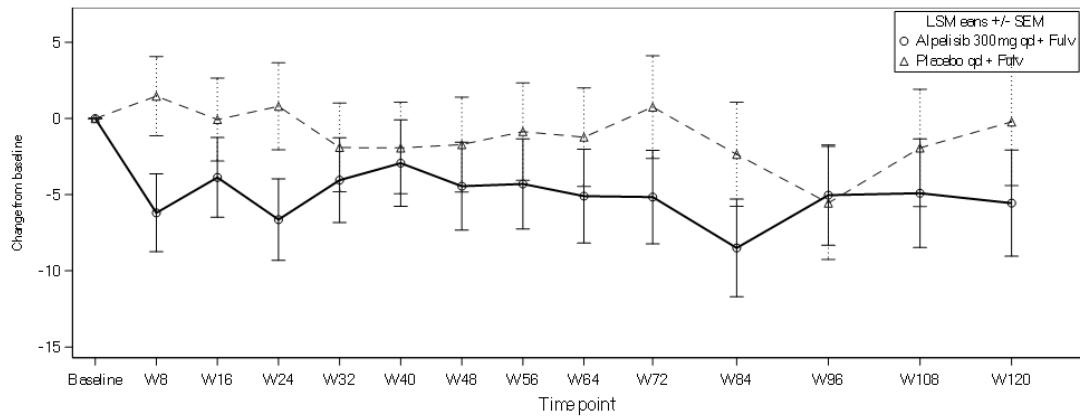
Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	35	33	24	21	16

Abbildung 4-42: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	48	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	35	33	24	21	16

Abbildung 4-43: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)



Alpelisib 300mg qd + Fulv	161	142	124	105	86	75	69	59	47	46	40	35	26	28
Placebo qd + Fulv	167	140	107	81	73	62	51	45	42	35	33	24	21	16

Abbildung 4-44: Änderungen gegenüber Baseline im Linear mixed effects model für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
SOLAR-1	<p>Der Endpunkt umfasst folgende Operationalisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse**† • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)† • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse† • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten***† • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) <ul style="list-style-type: none"> - Hyperglykämie - Exanthem/Hautausschlag - Schwere kutane Reaktionen - Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen - Pneumonitis - Gastrointestinale Toxizität: Diarrhoe (außer infektiös), Übelkeit, Erbrechen - Pankreatitis - Osteonekrose des Kiefers <p>Die Patientinnen wurden kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Diese wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA[‡]) kodiert und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert.</p> <p>Betrachtet wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.</p> <p>Zur Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen, zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklassen (SOC) und nach Preferred Terms (PT) sowie zu allen AESI wurden zusätzlich die Ereignisraten zu den CTCAE-Schweregraden 1 bis 4 dargestellt.</p> <p>Alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Datenerhebung bezüglich Sicherheitsparametern stattgefunden hatte, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).</p>
	<p>* Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.</p> <p>**Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung von Fulvestrant unter Fortführung von Alpelisib- bzw. Placebo war ebenso gestattet wie die Beendigung von Alpelisib- bzw. Placebo unter Fortführung von Fulvestrant.</p> <p>†Betrachtet werden neben den Gesamtraten auch die Systemorganklassen (SOC) und die Einzelereignisse nach Preferred Terms (PT) kodiert nach MedDRA. Ereigniszeitanalysen zu SOC und PT werden für die häufigsten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm), schweren unerwünschten Ereignissen der CTCAE-Grade 3/4 und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (jeweils $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) vorgelegt. Zusätzlich gilt für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad, dass diese im Falle des Auftretens bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patientinnen in mindestens einem Studienarm dargestellt werden. Für weitere Details zur Auswahl der unerwünschten Ereignisse für die Nutzenbewertung siehe Text sowie Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>‡Für die vorliegenden beiden Datenschnitte wurde MedDRA in der Version 20.1 verwendet.</p>

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: AESI, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse						
SOLAR-1	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)						
SOLAR-1	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
SOLAR-1	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
SOLAR-1	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)						
SOLAR-1	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
*Die medianen Follow-up-Zeiten für unerwünschte Ereignisse beim 2. Datenschnitt vom 30. Sept. 2019 lagen bei 8,9 Monaten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 6,5 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm (Gesamtpopulation) bzw. 7,5 Monaten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 4,7 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm (Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1). Da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, führt dies zu einer Verzerrung zuungunsten der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie.						
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT, Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Safety-Population, es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, und sowohl Patientinnen als auch Prüfarzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

Die mediane Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse lag in der Gesamtpopulation im Alpelisib + Fulvestrant-Arm bei 8,9 Monaten und im Placebo + Fulvestrant-Arm bei 6,5 Monaten sowie bei Patientinnen mit einem Baseline-ECOG-PS 1 bei 7,5 Monaten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 4,7 Monate im Placebo + Fulvestrant-Arm. Aufgrund der längeren progressionsfreien Zeit im Alpelisib + Fulvestrant-Arm wäre der Vergleich zwischen den beiden Studienarmen alleine auf Basis von naiven Proportionen nicht adäquat. Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wurde deshalb für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) durchgeführt. Nur diese Analysen erlauben eine valide Interpretation der Ergebnisse [103, 104].

Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Alpelisib führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 4.4.1).

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	168/169 (99,4)	154/171 (90,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	4 (2,4)	42 (24,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	26 (15,4)	54 (31,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	116 (68,6)	45 (26,3)
- maximal CTCAE-Grad 4	22 (13,0)	13 (7,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,2 [0,2; 0,3]	0,5 [0,4; 0,5]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,57 [2,01; 3,27]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	56/56 (100)	54/57 (94,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,1 [0,1; 0,3]	0,5 [0,2; 0,5]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,51 [1,61; 3,90]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	138/169 (81,7)	58/171 (33,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,9 [0,6; 1,1]	n.e. [18,6; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	4,03 [2,95; 5,49]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	49/56 [87,5]	24/57 [42,1]
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,9 [0,5; 1,1]	n.e. [4,0; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	3,54 [2,13; 5,87]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	65/169 (38,5)	34/171 (19,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,3 [17,0; n.e.]	n.e. [21,9; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,96 [1,29; 2,98]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	24/56 (42,9)	11/57 (19,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,3 [7,0; n.e.]	n.e. [18,6; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,12 [1,02;4,43]	
p-Wert [‡]	0,041	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	45/169 (26,6)	10/171 (5,8)
Abbruch Alpelisib/Placebo	44/169 (26,0)	10/171 (5,8)
Abbruch Fulvestrant	6/169 (3,6)	3/171 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [30,7; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	4,89 [2,46; 9,71]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/56 (23,2)	4/57 (7,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [14,6; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	3,70 [1,20;11,39]	
p-Wert [‡]	0,015	
* Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung.		
† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht		

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse (SOC)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	24/169 (14,2)	20/171 (11,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	11 (6,5)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	9 (5,3)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	2 (1,2)
- CTCAE-Grad fehlend	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [27,4; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,01 [0,55; 1,84]	
p-Wert [‡]	0,980	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	75/169 (44,4)	48/171 (28,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	43 (25,4)	32 (18,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	27 (16,0)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	12,9 [7,4; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,57 [1,09; 2,25]	
p-Wert [‡]	0,015	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/56 (51,8)	17/57 (29,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	7,1 [5,0; n.e.]	n.e. [8,4; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,81 [0,98; 3,36]	
p-Wert [‡]	0,056	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Psychiatrische Störungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	35/169 (20,7)	18/171 (10,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	23 (13,6)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	12 (7,1)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [30,8; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,81 [1,02; 3,21]	
p-Wert [‡]	0,041	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/56 (21,4)	6/57 (10,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,92 [0,72; 5,15]	
p-Wert [‡]	0,186	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21/169 (12,4)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	10 (5,9)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 2	8 (4,7)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,97 [0,92; 4,20]	
p-Wert [‡]	0,074	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	53/169 (31,4)	52/171 (30,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	35 (20,7)	26 (15,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	10 (5,9)	17 (9,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	7 (4,1)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,6 [16,6; n.e.]	n.e. [17,5; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,93 [0,63; 1,37]	
p-Wert [‡]	0,712	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des reproduktiven Systems oder der Brust		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	9/171 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	13 (7,7)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,62 [0,72; 3,67]	
p-Wert [‡]	0,241	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	125/169 (74,0)	35/171 (20,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	49 (29,0)	30 (17,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	31 (18,3)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	45 (26,6)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,5 [0,5; 1,0]	n.e. [27,5; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,98 [4,09; 8,73]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	41/56 (73,2)	9/57 (15,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,0 [0,5; 2,4]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	7,36 [3,54; 15,31]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	37/169 (21,9)	30/171 (17,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	15 (8,9)	19 (11,1)
- maximal CTCAE-Grad 2	10 (5,9)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	12 (7,1)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [27,4; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,11 [0,68; 1,81]	
p-Wert [‡]	0,665	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Kardiale Erkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/169 (8,9)	20/171 (11,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,63 [0,32; 1,23]	
p-Wert [‡]	0,171	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Augenerkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	30/169 (17,8)	14/171 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	25 (14,8)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,09 [1,10; 3,95]	
p-Wert [‡]	0,020	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/56 (19,6)	8/57 (14,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [20,3; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,18 [0,46; 3,03]	
p-Wert [‡]	0,729	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ohren- und Labyrinth-Erkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	4/171 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	8 (4,7)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [38,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,00 [0,62; 6,50]	
p-Wert [‡]	0,239	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	147/169 (87,0)	85/171 (49,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	51 (30,2)	49 (28,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	70 (41,4)	29 (17,0)
- maximal CTCAE-Grad 3	26 (15,4)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,4 [0,3; 0,5]	8,3 [4,6; 20,2]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,05 [2,31; 4,01]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	46/56 (82,1)	29/57 (50,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,5 [0,3; 1,4]	8,0 [1,1; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,08 [1,28; 3,36]	
p-Wert [‡]	0,002	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	111/169 (65,7)	82/171 (48,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	45 (26,6)	61 (35,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	52 (30,8)	20 (11,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	12 (7,1)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	2 (1,2)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,6 [0,8; 3,2]	14,4 [5,3; 21,8]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,73 [1,30; 2,31]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	31/56 (55,4)	30/57 (52,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	3,8 [0,8; n.e.]	9,4 [1,0; 18,4]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,14 [0,67; 1,92]	
p-Wert [‡]	0,626	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	79/169 (46,7)	57/171 (33,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	30 (17,8)	27 (15,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	39 (23,1)	20 (11,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	10 (5,9)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	2 (1,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	11,2 [8,6; 15,2]	12,4 [10,4; 24,6]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,33 [0,94; 1,88]	
p-Wert [‡]	0,104	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/169 (11,2)	14/171 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	8 (4,7)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	42,7 [34,1; 42,7]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,04 [0,52; 2,11]	
p-Wert [‡]	0,906	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	92/169 (54,4)	43/171 (25,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	21 (12,4)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	32 (18,9)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	34 (20,1)	22 (12,9)
- maximal CTCAE-Grad 4	5 (3,0)	5 (2,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	6,5 [4,1; 12,0]	36,8 [21,4; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,57 [1,78; 3,70]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	33/56 (58,9)	15/57 (26,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	4,4 [1,4; 9,2]	n.e. [21,4; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,21 [1,70; 6,04]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	137/169 (81,1)	46/171 (26,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	25 (14,8)	21 (12,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	37 (21,9)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 3	62 (36,7)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	13 (7,7)	3 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,5 [0,3; 0,8]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,47 [3,89; 7,70]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	46/56 (82,1)	19/57 (33,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,3 [0,3; 0,9]	n.e. [6,4; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,61 [2,63; 8,08]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	91/169 (53,8)	77/171 (45,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	41 (24,3)	41 (24,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	37 (21,9)	32 (18,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	13 (7,7)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	11,6 [6,8; 15,4]	10,2 [5,7; 21,0]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,09 [0,80; 1,48]	
p-Wert [‡]	0,574	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
<p>† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>* p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.d., nicht durchgeführt; n.e., nicht erreicht; SOC, System Organ Class</p>		

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (SOC)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	8/171 (4,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [39,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,93 [0,35; 2,44]	
p-Wert [‡]	0,881	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/169 (4,7)	9/171 (5,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,66 [0,25; 1,76]	
p-Wert [‡]	0,404	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	45/169 (26,6)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	52,05 [7,18; 377,42]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9/56 (16,1)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,002	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/169 (7,1)	3/171 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,56 [1,00; 12,70]	
p-Wert [‡]	0,036	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,076	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	26/169 (15,4)	7/171 (4,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,63 [1,57; 8,37]	
p-Wert [‡]	0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9/56 (16,1)	3/57 (5,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,58 [0,68; 9,90]	
p-Wert [‡]	0,151	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/169 (8,3)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	13,67 [1,80; 104,00]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,74 [0,28; 26,78]	
p-Wert [‡]	0,368	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	10/171 (5,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,91 [0,38; 2,19]	
p-Wert [‡]	0,832	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	39/169 (23,1)	27/171 (15,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [27,6; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,39 [0,85; 2,28]	
p-Wert [‡]	0,185	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	75/169 (44,4)	13/171 (7,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,6 [7,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	7,40 [4,10; 13,34]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	28/56 (50,0)	6/57 (10,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	7,1 [0,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	6,62 [2,71; 16,17]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamtpopulation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/169 (7,7)	4/171 (2,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,86 [0,93; 8,82]	

Verträglichkeit		SOLAR-1	
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
p-Wert [‡]	0,055		
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation		
<p>† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar; SOC, System Organ Class</p>			

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7/169 (4,1)	9/171 (5,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,57 [0,20; 1,57]	
p-Wert [‡]	0,267	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4/56 (7,1)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,063	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Erkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/169 (7,1)	6/171 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,82 [0,68; 4,88]	
p-Wert [‡]	0,224	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/169 (3,6)	11/171 (6,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,49 [0,18; 1,33]	
p-Wert [‡]	0,151	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	23/169 (13,6)	3/171 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	8,27 [2,48; 27,54]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/56 (14,3)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,10 [1,07; 24,26]	
p-Wert [‡]	0,023	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [39,5; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	8,16 [1,04; 64,17]	
p-Wert [‡]	0,017	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [39,5; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	Nicht signifikant	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar; SOC, System Organ Class		

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse (PT)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Bauchschmerzen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	20/169 (11,8)	12/171 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	13 (7,7)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,48 [0,72; 3,04]	
p-Wert [‡]	0,282	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Alanin-Aminotransferase erhöht		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	7 (4,1)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,54 [0,70; 3,39]	
p-Wert [‡]	0,275	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Alopezie		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	36/169 (21,3)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	28 (16,6)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	8 (4,7)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	7,06 [2,77; 18,00]	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/56 (17,9)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	8,68 [1,11; 68,14]	
p-Wert [‡]	0,013	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Anämie		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
- Angabe fehlend	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,56 [0,71; 3,40]	
p-Wert [‡]	0,264	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gelenkschmerzen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/169 (14,8)	30/171 (17,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	18 (10,7)	19 (11,1)
- maximal CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [22,3; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,67 [0,39; 1,16]	
p-Wert [‡]	0,151	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Aspartat-Aminotransferase erhöht		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/169 (11,2)	8/171 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,22 [0,97; 5,08]	
p-Wert [‡]	0,054	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Asthenie/Schwäche		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	31/169 (18,3)	23/171 (13,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	10 (5,9)	16 (9,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	17 (10,1)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,31 [0,76; 2,24]	
p-Wert [‡]	0,332	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Rückenschmerzen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	27/169 (16,0)	22/171 (12,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	16 (9,5)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	7 (4,1)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [39,0; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,09 [0,62; 1,93]	
p-Wert [‡]	0,754	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Serumkreatinin erhöht		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21/169 (12,4)	1/171 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	9 (5,3)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	20,23 [2,72; 150,50]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,009	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Husten		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	20/169 (11,8)	18/171 (10,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	18 (10,7)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [33,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,93 [0,48; 1,77]	
p-Wert [‡]	0,814	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Appetitabnahme		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	57/169 (33,7)	13/171 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	41 (24,3)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	15 (8,9)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,94 [2,71; 9,04]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21/56 (37,5)	9/57 (15,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [4,2; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,55 [1,16; 5,63]	
p-Wert [‡]	0,017	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Diarrhoe		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	97/169 (57,4)	20/171 (11,7)
- maximal CTCAE-Grad 1	50 (29,6)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	34 (20,1)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 3	13 (7,7)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	6,0 [2,6; 8,9]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	6,82 [4,20; 11,07]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	31/56 (55,4)	5/57 (8,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	7,1 [1,8; 22,8]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	7,02 [2,70; 18,25]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Mundtrockenheit		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/169 (11,2)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	18 (10,7)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,76 [1,40; 10,10]	
p-Wert [‡]	0,005	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,40 [0,23; 8,54]	
p-Wert [‡]	0,716	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Trockene Haut		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/169 (14,8)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	22 (13,0)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,00 [1,91; 13,08]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/56 (8,9)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,13 [0,40; 11,30]	
p-Wert [‡]	0,363	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Geschmackssinnstörung		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	24/169 (14,2)	4/171 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	19 (11,2)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	6,20 [2,15; 17,86]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/56 (14,3)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	8,76 [1,09; 70,29]	
p-Wert [‡]	0,014	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Dyspepsie/Verdauungsstörungen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	24/169 (14,2)	7/171 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	17 (10,1)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	7 (4,1)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,51 [1,51; 8,16]	
p-Wert [‡]	0,002	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/56 (8,9)	3/57 (5,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,40 [0,33; 5,93]	
p-Wert [‡]	0,643	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Dyspnoe		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	22/171 (12,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	12 (7,1)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [29,7; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,69 [0,36; 1,30]	
p-Wert [‡]	0,245	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Fatigue		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	42/169 (24,9)	28/171 (16,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	22 (13,0)	22 (12,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	15 (8,9)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,54 [0,95; 2,49]	
p-Wert [‡]	0,074	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gamma-Glutamyltransferase erhöht		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	16/171 (9,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	6 (3,6)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	8 (4,7)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	2 (1,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,96 [0,48; 1,91]	
p-Wert [‡]	0,907	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Kopfschmerzen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	32/169 (18,9)	23/171 (13,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	21 (12,4)	18 (10,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	9 (5,3)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [33,2; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,21 [0,70; 2,08]	
p-Wert [‡]	0,491	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	113/169 (66,9)	15/171 (8,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	20 (11,8)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	31 (18,3)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	54 (32,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	8 (4,7)	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,1 [0,5;2,8]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	12,00 [6,98; 20,62]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	38/56 (67,9)	6/57 (10,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,4 [0,6; 4,2]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	10,76 [4,48; 25,85]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypertonie		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	9/171 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	3 (1,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	8 (4,7)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [37,3; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,72 [0,76; 3,87]	
p-Wert [‡]	0,184	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypokaliämie		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	20/169 (11,8)	4/171 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	4 (2,4)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	8 (4,7)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	3 (1,8)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,80 [1,64; 14,06]	
p-Wert [‡]	0,002	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4/56 (7,1)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,48 [0,25; 8,86]	
p-Wert [‡]	0,669	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Insomnie/Schlaflosigkeit		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/169 (10,7)	3/171 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	14 (8,3)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,73 [1,68; 19,51]	
p-Wert [‡]	0,002	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7/56 (12,5)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [30,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,81 [0,56; 14,07]	
p-Wert [‡]	0,189	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schleimhautentzündung		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	28/169 (16,6)	4/171 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	11 (6,5)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	14 (8,3)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	7,38 [2,59; 21,04]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/56 (8,9)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,48 [0,64; 47,22]	
p-Wert [‡]	0,082	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Übelkeit		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	82/169 (48,5)	35/171 (20,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	53 (31,4)	28 (16,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	25 (14,8)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	14,7 [3,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,93 [1,97; 4,36]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	27/56 (48,2)	15/57 (26,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [1,3; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,95 [1,02; 3,72]	
p-Wert [‡]	0,039	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Periphere Ödeme		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	23/169 (13,6)	9/171 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	16 (9,5)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 2	7 (4,1)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,34 [1,08; 5,07]	
p-Wert [‡]	0,027	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/56 (17,9)	5/57 (8,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,8; n.e.]	n.e. [17,6; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,70 [0,55; 5,19]	
p-Wert [‡]	0,350	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Juckreiz		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	28/169 (16,6)	7/171 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	20 (11,8)	7 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,95 [1,72; 9,07]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/56 (17,9)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,21 [1,14; 23,89]	
p-Wert [‡]	0,018	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Fieber		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/169 (14,8)	14/171 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	19 (11,2)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,82 [0,95; 3,51]	
p-Wert [‡]	0,068	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	69/169 (40,8)	12/171 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	36 (21,3)	10 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 2	11 (6,5)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	22 (13,0)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [9,5; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	6,94 [3,76; 12,82]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/56 (32,1)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [11,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	9,54 [2,20; 41,42]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Makulopapulöser Hautausschlag		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/169 (14,8)	1/171 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	5 (3,0)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	15 (8,9)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	27,94 [3,78; 206,27]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/56 (14,3)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,002	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stomatitis		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	46/169 (27,2)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	21 (12,4)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	20 (11,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,05 [2,54; 10,02]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/56 (21,4)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	6,03 [1,34; 27,17]	
p-Wert [‡]	0,008	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Harnwegsinfektion		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/169 (11,2)	10/171 (5,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	6 (3,6)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	11 (6,5)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	3 (1,8)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,69 [0,78; 3,67]	
p-Wert [‡]	0,181	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erbrechen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	46/169 (27,2)	17/171 (9,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	36 (21,3)	11 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	10 (5,9)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,79 [1,60; 4,88]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/56 (25,0)	7/57 (12,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [18,4; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,87 [0,74; 4,72]	
p-Wert [‡]	0,181	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gewichtsabnahme		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	47/169 (27,8)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	14 (8,3)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	24 (14,2)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	9 (5,3)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [33,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	25,87 [6,28; 106,58]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21/56 (37,5)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [4,5; n.e.]	n.e. [21,7; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	11,71 [2,73; 50,14]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Ereignisse bei mindestens 10 Patientinnen, jedoch mit einer Häufigkeit < 10 % in beiden Studienarmen:		
Obstipation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/169 (7,7)	16/171 (9,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	10 (5,9)	11 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,74 [0,36; 1,55]	
p-Wert [‡]	0,423	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Oberbauchschmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	6/171 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,57 [0,57; 4,32]	
p-Wert [‡]	0,381	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Aphthöse Ulzeration		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	1/171 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	5 (3,0)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	9,52 [1,22; 74,41]	
p-Wert [‡]	0,009	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/56 (3,6)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]		n.i.
p-Wert [‡]		0,157
Zahnschmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	4/171 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		2,07 [0,65; 6,63]
p-Wert [‡]		0,209
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Nasopharyngitis		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/169 (8,3)	14/171 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	10 (5,9)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		0,86 [0,41; 1,81]
p-Wert [‡]		0,689
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Infektion des oberen Respirationstrakts		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	13/171 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	4 (2,4)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		0,57 [0,24; 1,34]
p-Wert [‡]		0,192
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Lipase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/169 (7,7)	9/171 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 1	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	8 (4,7)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 4	3 (1,8)	3 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,25 [0,53; 2,95]	
p-Wert [‡]	0,602	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Amylase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/169 (3,6)	12/171 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	2 (1,2)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,38 [0,14; 1,01]	
p-Wert [‡]	0,045	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	5/57 (8,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,17 [0,02; 1,45]	
p-Wert [‡]	0,067	
Extremitätenschmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	16/169 (9,5)	15/171 (8,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	12 (7,1)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,90 [0,44; 1,84]	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
p-Wert [‡]	0,766	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Muskelspasmen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/169 (8,3)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	11 (6,5)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,65 [0,95; 737]	
p-Wert [‡]	0,053	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Myalgien		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	5 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,04 [0,71; 5,89]	
p-Wert [‡]	0,179	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Muskuloskelettale Schmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	11/171 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	8 (4,7)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,80 [0,34; 1,90]	
p-Wert [‡]	0,617	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Osteonekrose des Kiefers		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/169 (5,9)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [37,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,97 [0,87; 18,19]	
p-Wert [‡]	0,055	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Schwindel		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/169 (8,3)	11/171 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	11 (6,5)	11 (6,4)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,09 [0,49; 2,44]	
p-Wert [‡]	0,834	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Ängstlichkeit		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	5/171 (2,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	9 (5,3)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	2 (1,2)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,75 [0,59; 5,19]	
p-Wert [‡]	0,304	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Erythem		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	5 (3,0)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 2	5 (3,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,99 [1,09; 22,80]	
p-Wert [‡]	0,021	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4/56 (7,1)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,066	
Lymphödem		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	8 (4,7)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,89 [1,08; 22,22]	
p-Wert [‡]	0,023	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	3,01 [0,31; 29,53]	
p-Wert [‡]	0,320	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Aufsteigende Hitze		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7/169 (4,1)	14/171 (8,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	7 (4,1)	13 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	0	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,48 [0,19; 1,19]	
p-Wert [‡]	0,106	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar; PT, Preferred Terms		

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) (PT)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Diarrhoe		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/169 (7,7)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	12,28 [1,61; 93,92]	
p-Wert [‡]	0,002	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,012	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gammaglutamyltransferase erhöht		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/169 (4,7)	12/171 (7,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,58 [0,23; 1,42]	
p-Wert [‡]	0,224	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	62/169 (36,7)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [0,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	76,41 [10,59; 551,16]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	23/56 (41,1)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [1,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	31,85 [4,28; 236,95]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypokaliämie		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	9,90 [1,27; 76,94]	
p-Wert [‡]	0,007	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,85 [0,17; 20,49]	
p-Wert [‡]	0,609	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Lipase erhöht		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	9/171 (5,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,07 [0,44; 2,59]	
p-Wert [‡]	0,885	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	Nicht ausgewertet, da keine Signifikanz in der Gesamtpopulation	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	22/169 (13,0)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	23,15 [3,12; 171,78]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/56 (8,9)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,020	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Makulopapulöser Hautausschlag		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/169 (8,9)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		<0,001
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/56 (3,6)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,133
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gewichtsabnahme		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9/169 (5,3)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.e. [0,00; n.e.]
p-Wert [‡]		0,007
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [27,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,0501
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar; PT, Preferred Terms		

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PT)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/169 (10,1)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		<0,001
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,005
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar		

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten (SOC)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0 (0,0)	2 (1,2)
Kardiale Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)
Augenerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14 (8,3)	0 (0,0)
- Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	2/56 (3,6)	0
Gastrointestinale Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13 (7,7)	1 (0,6)
- Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	4/56 (7,1)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7 (4,1)	0 (0,0)
- Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	2/56 (3,6)	0
Erkrankungen des Immunsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3 (1,8)	1 (0,6)
Untersuchungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6 (3,6)	4 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15 (8,9)	1 (0,6)
- Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	7/56 (12,5)	0
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2 (1,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	1 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	0 (0,0)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1 (0,6)	1 (0,6)
Gefäßerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0 (0,0)	1 (0,6)
<p>* Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung.</p> <p>Abkürzung: SOC, System Organ Class</p>		

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten (PT)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Anzahl der Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 3,0$ % in mindestens einem Behandlungsarm		
Hyperglykämie	11 (6,5%)	0
- Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	4/56 (7,1%)	0
Exanthem/Hautausschlag	8 (4,7%)	0
- Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	0	0
Diarrhoe	6 (3,6%)	0
- Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	2/56 (3,6%)	0
Anzahl der Ereignisse mit einer Häufigkeit von $< 3,0$ % in mindestens einem Behandlungsarm		
Abszess	1	0
Amylase erhöht	0	1 [†]
HbA _{1c} erhöht	1	0
Akute Nierenerkrankung	1	0
Trockener Mund	1	0
Dysphagie	1	0
Dyspnoe	0	1
Erythem	1	0
Erythema multiforme	1	0
Fatigue	3	0
Folliculitis	1	0
Hüftfraktur	1	0
Hyperlipasämie	0	1
Hypersensitivität	1	0
Unerwünschte Arzneimittelreaktion	1	0
Hypokaliämie	1	0
Interstitielle Lungenerkrankung	0	1
Lipase erhöht	3	4
Lymphödem	0	1
Trockene Schleimhäute	1	0
Schleimhautentzündung	2	0
Übelkeit	3	0
Neutropenie	0	1

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant (N = 169)	Placebo + Fulvestrant (N = 171)
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Orale Schmerzen	0	1
Pleuraerguss	0	1
Asthenie/Schwäche	1	0
Pneumonie	1	1
Pneumonitis	1	0
Fieber	1	0
Strahlenproktitis	1	0
Makulopapulöser Hautausschlag	2	0
Hautreaktion	1	0
Kompression des Spinalkanals	0	1
Stevens-Johnson-Syndrom	1	0
Stomatitis	3	1
Serumkreatinin erhöht	1	0
Thrombose	0	1
Erbrechen	2	0
Gewichtsabnahme	1	0
Xerophthalmie	1	0
Herzstillstand	1	0
Appetitlosigkeit	2	0
Diabetes mellitus	1	0
Schwindel	1	0
* Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung.		

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtraten)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	116/169 (68,6)	17/171 (9,9)
- maximal CTCAE-Grad 1	21 (12,4)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	31 (18,3)	4 (2,3)
- maximal CTCAE-Grad 3	54 (32,0)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	10 (5,9)	1 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,0 [0,5; 2,7]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	10,96 [6,57; 18,29]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	40/56 (71,4)	6/57 (10,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,5 [0,3; 1,3]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	11,91 [4,98; 28,51]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	100/169 (59,2)	15/171 (8,8)
- maximal CTCAE-Grad 1	40 (23,7)	12 (7,0)
- maximal CTCAE-Grad 2	20 (11,8)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	40 (23,7)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,2 [0,5; 5,6]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	9,84 [5,71; 16,96]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/56 (51,8)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	3,8 [0,6; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	21,25 [5,03; 89,89]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere kutane Reaktionen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	0/171 (0,0)
- maximal CTCAE-Grad 1	0	0
- maximal CTCAE-Grad 2	0	0
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,081
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		Nicht berechnet
p-Wert [‡]		Nicht berechnet
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/169 (17,2)	7/171 (4,1)
- maximal CTCAE-Grad 1	18 (10,7)	6 (3,5)
- maximal CTCAE-Grad 2	7 (4,1)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	38,7 [38,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		4,16 [1,82; 9,52]
p-Wert [‡]		<0,001
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	2/57 (3,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		3,42 [0,69; 16,99]
p-Wert [‡]		0,109

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pneumonitis		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/169 (1,2)	1/171 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	0	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,73 [0,16; 19,15]	
p-Wert [‡]	0,651	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,363	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Toxizität		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	129/169 (76,3)	52/171 (30,4)
- maximal CTCAE-Grad 1	61 (36,1)	33 (19,3)
- maximal CTCAE-Grad 2	52 (30,8)	18 (10,5)
- maximal CTCAE-Grad 3	16 (9,5)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,9 [0,4; 1,5]	n.e. [19,3; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,97 [2,86; 5,50]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	44/56 (78,6)	18/57 (31,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,0 [0,3; 2,8]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	3,13 [1,78; 5,49]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pankreatitis		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15/169 (8,9)	13/171 (7,6)
- maximal CTCAE-Grad 1	2 (1,2)	1 (0,6)
- maximal CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 3	9 (5,3)	9 (5,3)
- maximal CTCAE-Grad 4	3 (1,8)	3 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,97 [0,46; 2,04]	
p-Wert [‡]	0,932	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	5/57 (8,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,51 [0,12; 2,17]	
p-Wert [‡]	0,357	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Osteonekrose des Kiefers		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/169 (6,5)	2/171 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 1	1 (0,6)	0
- maximal CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	2 (1,2)
- maximal CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	0
- maximal CTCAE-Grad 4	0	0
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [37,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,39 [0,97; 19,88]	
p-Wert [‡]	0,036	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/56 (3,6)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [24,2; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,62 [0,03; 11,34]	
p-Wert [‡]	0,746	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
<p>† Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar</p>		

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad 3/4)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	64/169 (37,9)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [27,6; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	79,36 [11,01; 572,18]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/56 (44,6)	1/57 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [0,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	35,07 [4,73; 259,92]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	40/169 (23,7)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	45,54 [6,26; 331,27]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/56 (14,3)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,004	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere kutane Reaktionen (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,081	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		Nicht berechnet
p-Wert [‡]		Nicht berechnet
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4/169 (2,4)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,056
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,326
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pneumonitis (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/169 (0,0)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,317
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		Nicht berechnet
p-Wert [‡]		Nicht berechnet

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	16/169 (9,5)	1/171 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	14,95 [1,98; 112,80]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9/56 (16,1)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,003	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pankreatitis (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/169 (7,1)	12/171 (7,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,87 [0,39; 1,94]	
p-Wert [‡]	0,734	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/56 (3,6)	5/57 (8,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [18,6; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,34 [0,07; 1,80]	
p-Wert [‡]	0,188	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Osteonekrose des Kiefers (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4/169 (2,4)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,067	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	Nicht berechnet	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).		
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar		

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwerwiegende UE)

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hyperglykämie		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/169 (10,7)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		<0,001
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/56 (10,7)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,005
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Exanthem/Hautausschlag		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7/169 (4,1)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,007
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,119
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere kutane Reaktionen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/169 (1,8)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,081

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		Nicht berechnet
p-Wert [‡]		Nicht berechnet
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	2/169 (1,2)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,179
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		Nicht berechnet
p-Wert [‡]		Nicht berechnet
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pneumonitis		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/169 (0,0%)	1/171 (0,6%)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		n.i.
p-Wert [‡]		0,317
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0%)	0/57 (0,0%)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]		Nicht berechnet
p-Wert [‡]		Nicht berechnet

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gastrointestinale Toxizität		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	5/169 (3,0%)	1/171 (0,6%)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	4,47 [0,52; 38,56]	
p-Wert [‡]	0,136	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	3/56 (5,4)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,181	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pankreatitis		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/169 (0,0%)	0/171 (0,0%)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	Nicht berechnet	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	0/56 (0,0)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	Nicht berechnet	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Osteonekrose des Kiefers		
Gesamtpopulation	(N = 169)	(N = 171)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/169 (3,6)	0/171 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [39,5; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	0,034	

Verträglichkeit	SOLAR-1	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019		
Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1	(N = 56)	(N = 57)
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	1/56 (1,8)	0/57 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.i.	
p-Wert [‡]	Nicht berechnet	
[†] Hazard-Ratio basierend auf Wald-Test aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein). Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar		

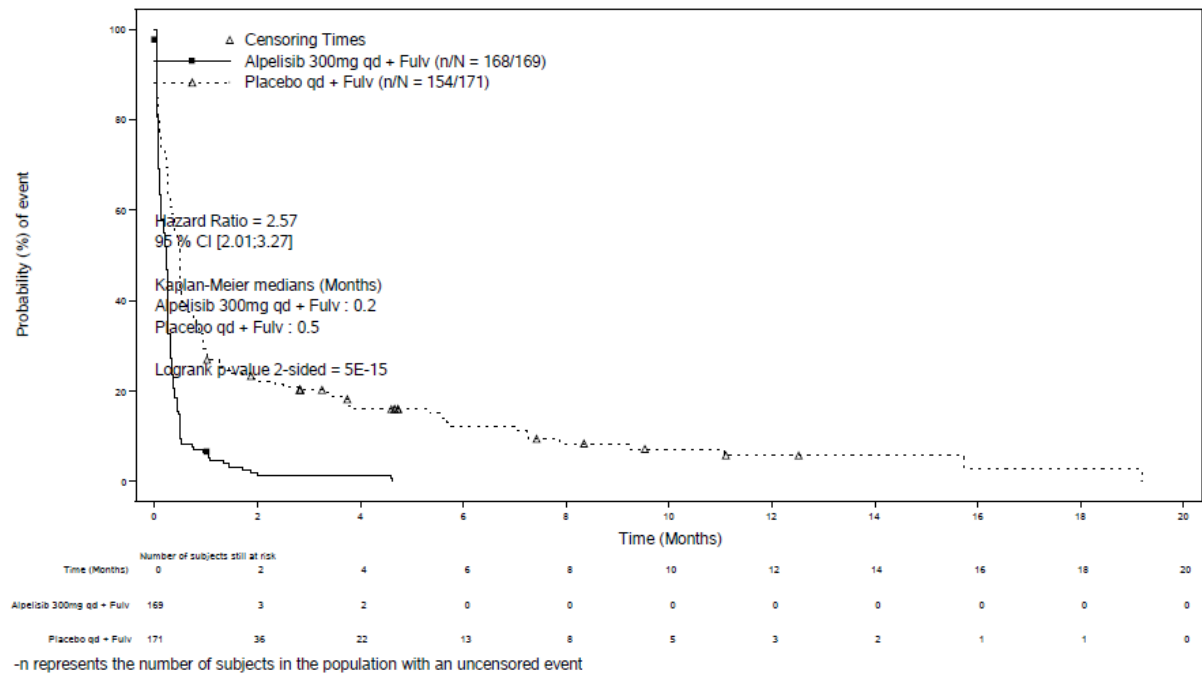


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

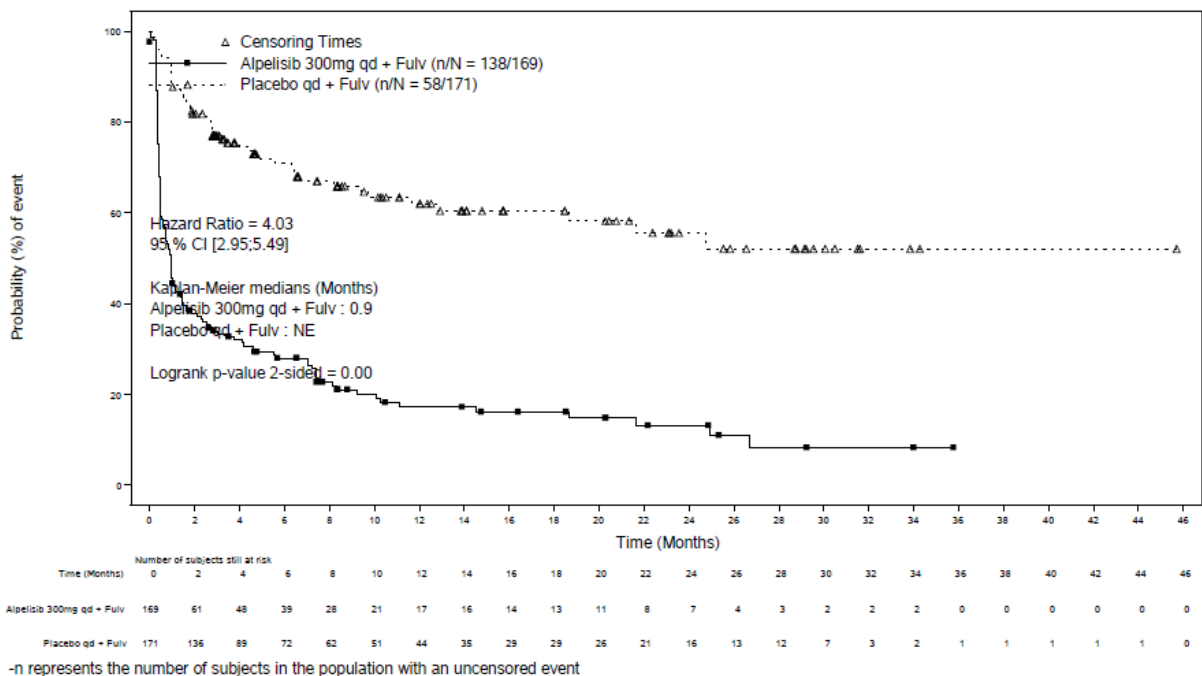


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

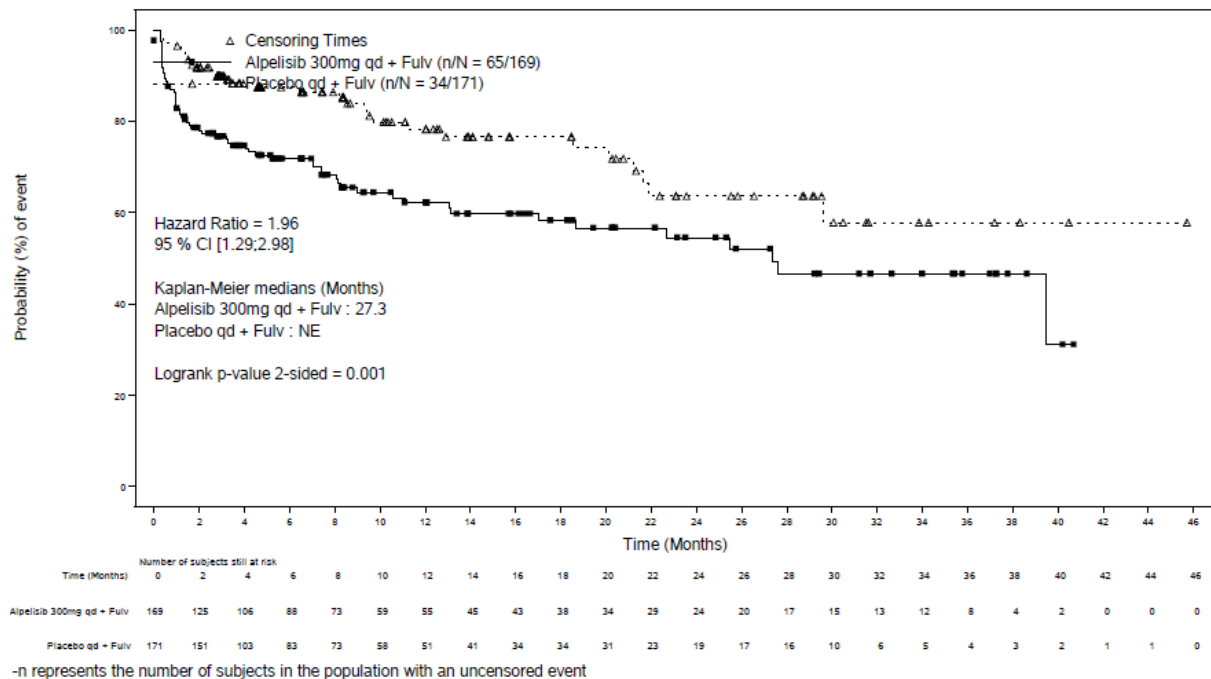


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

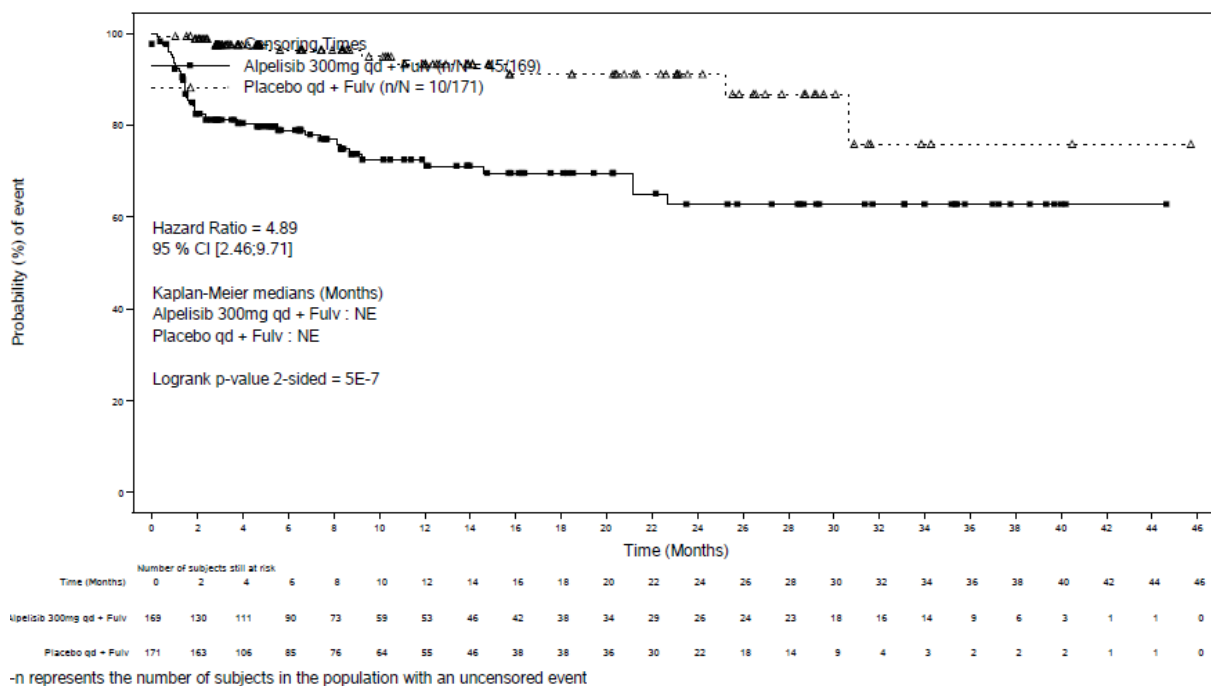


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

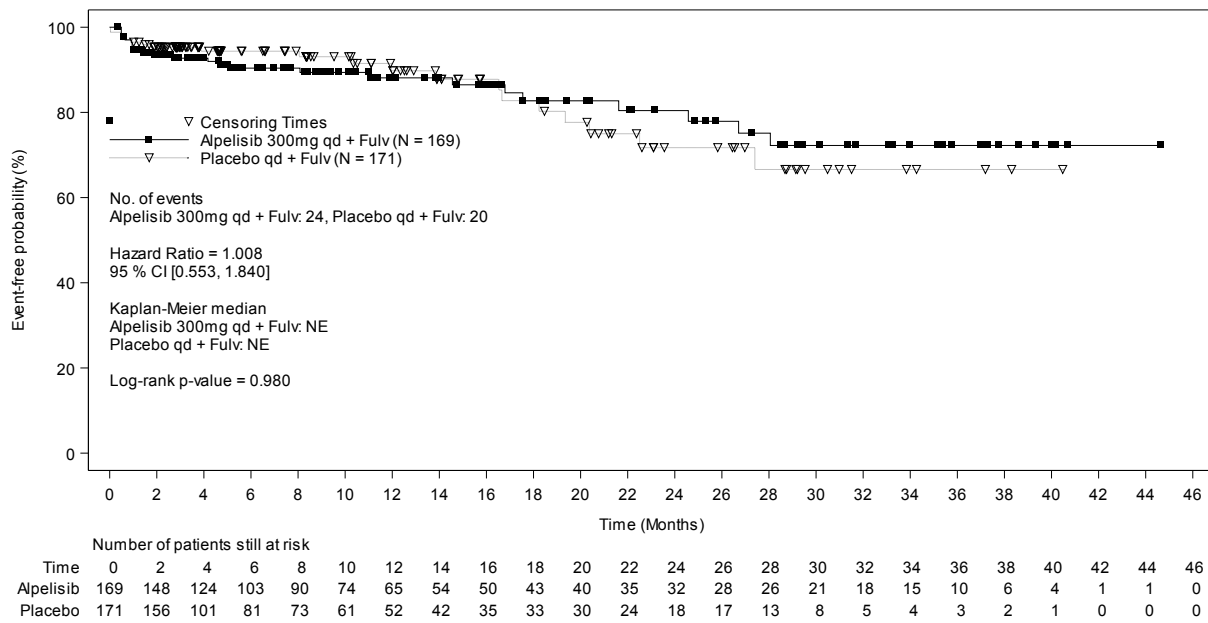


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

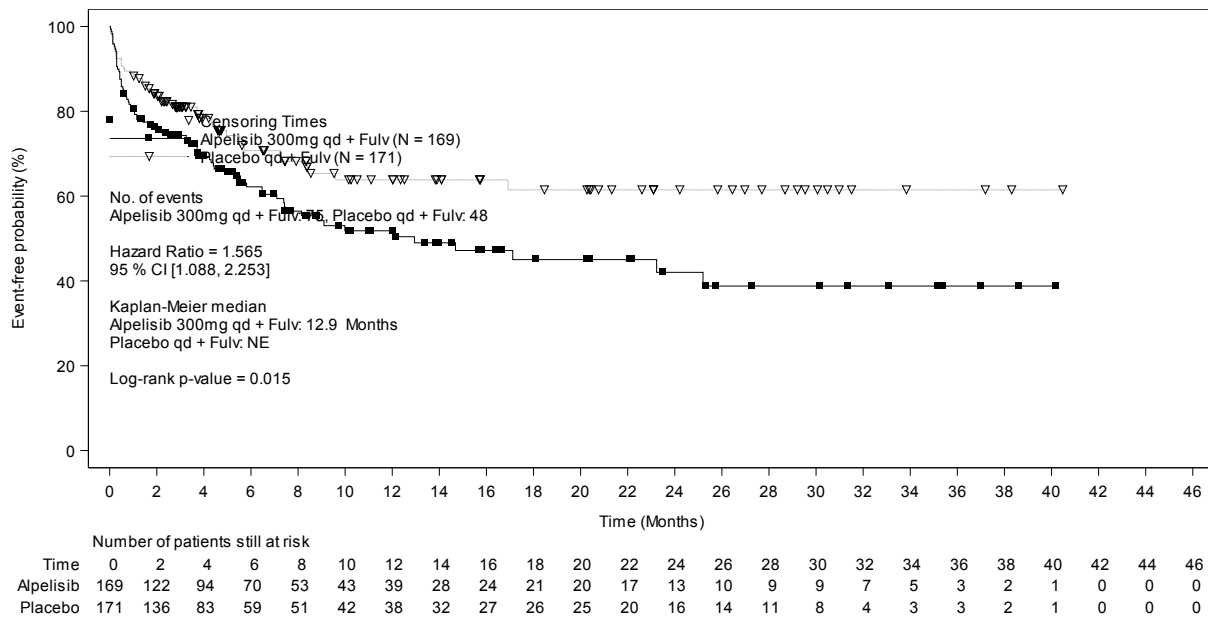


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

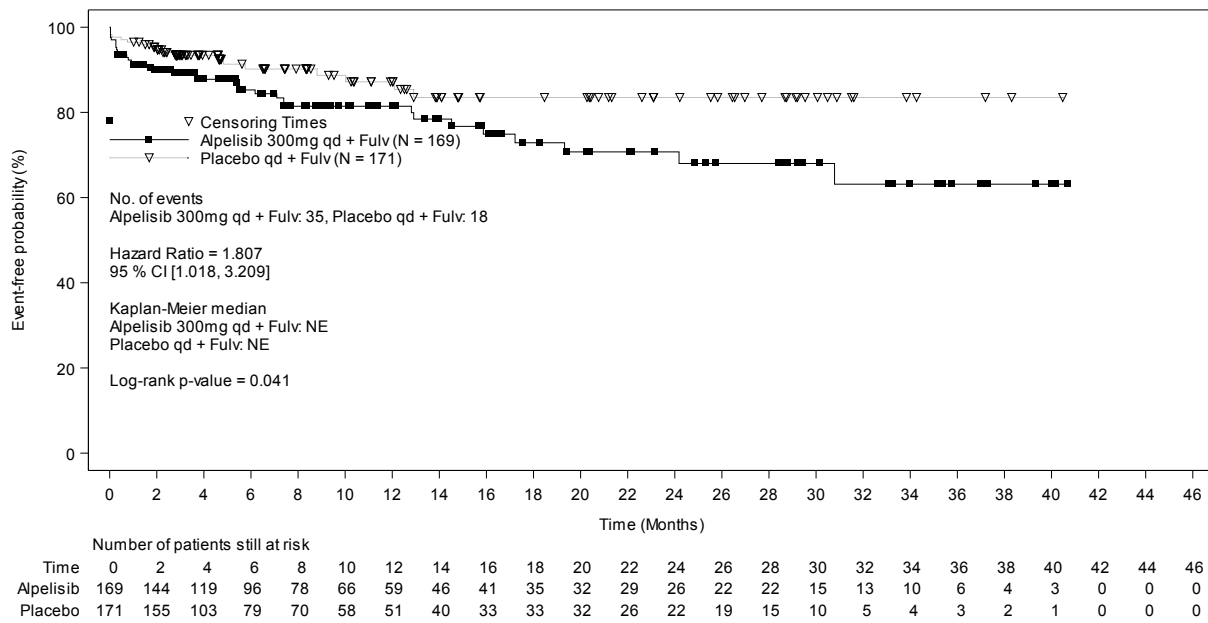


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Psychiatrische Störungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

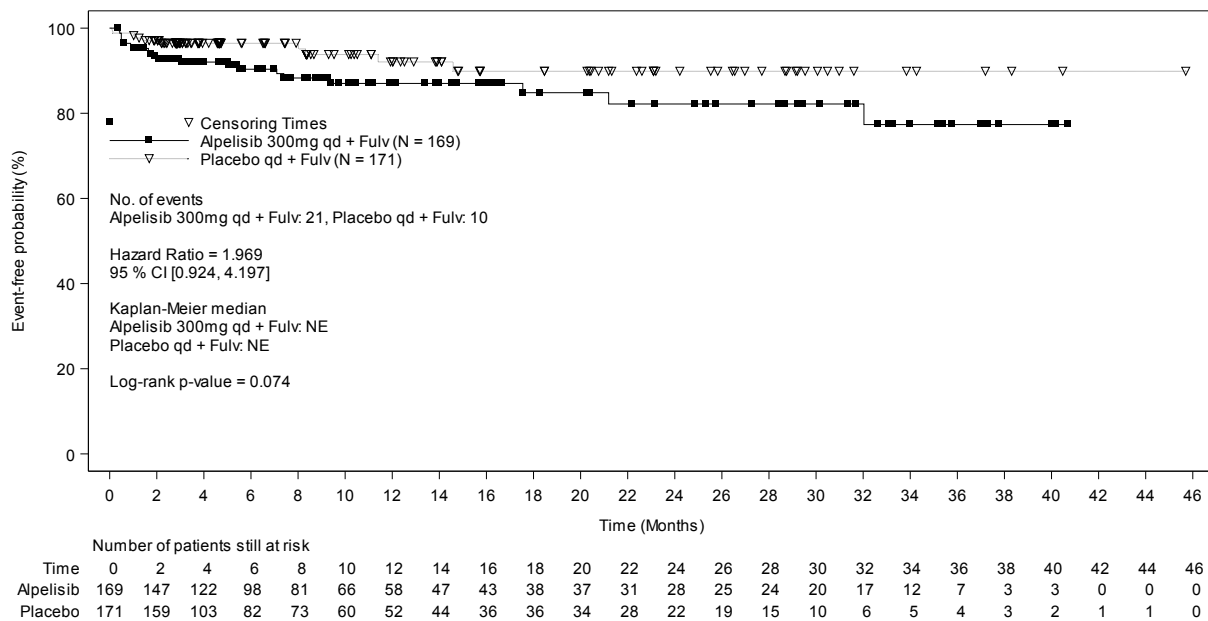


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

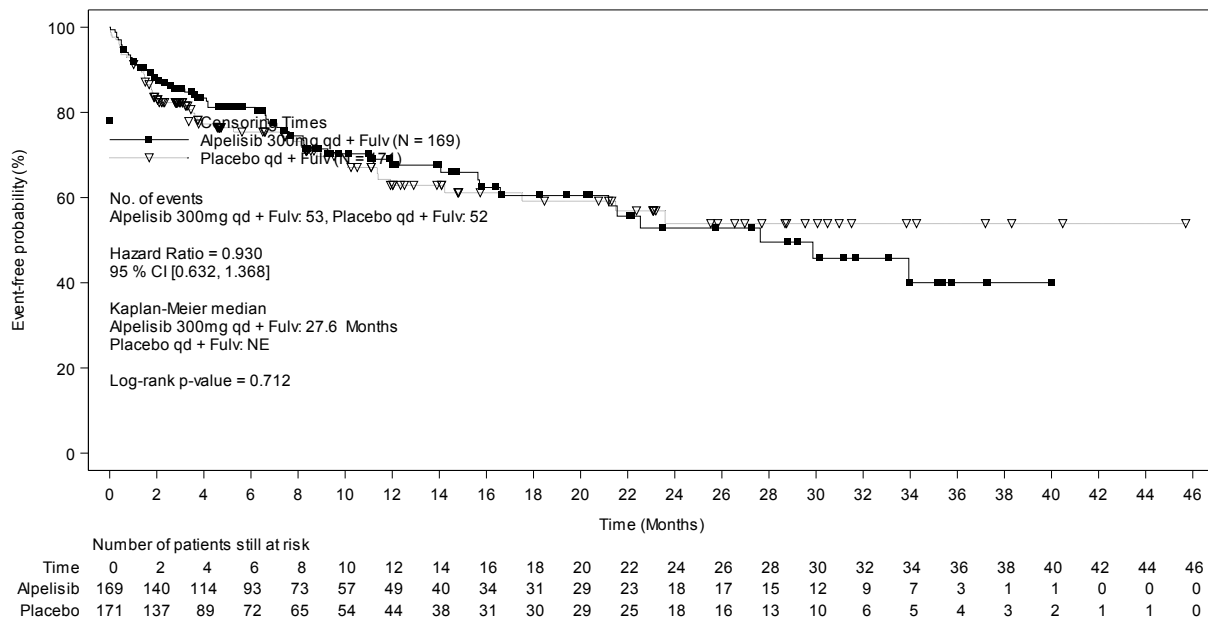


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

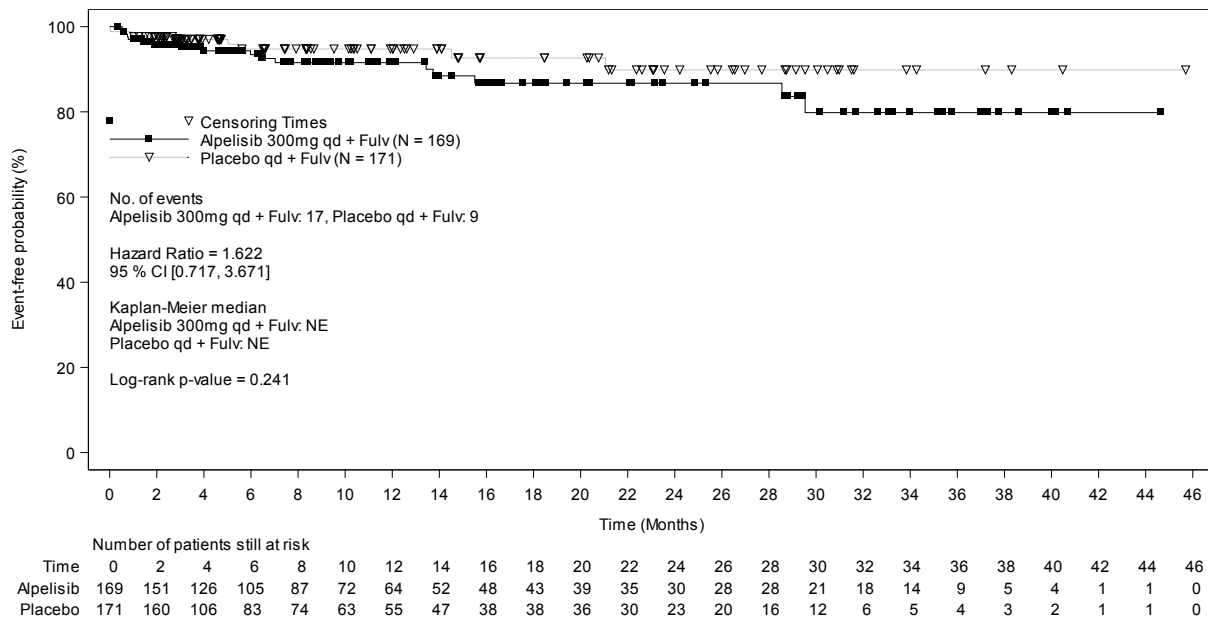


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des reproduktiven Systems und der Brust (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

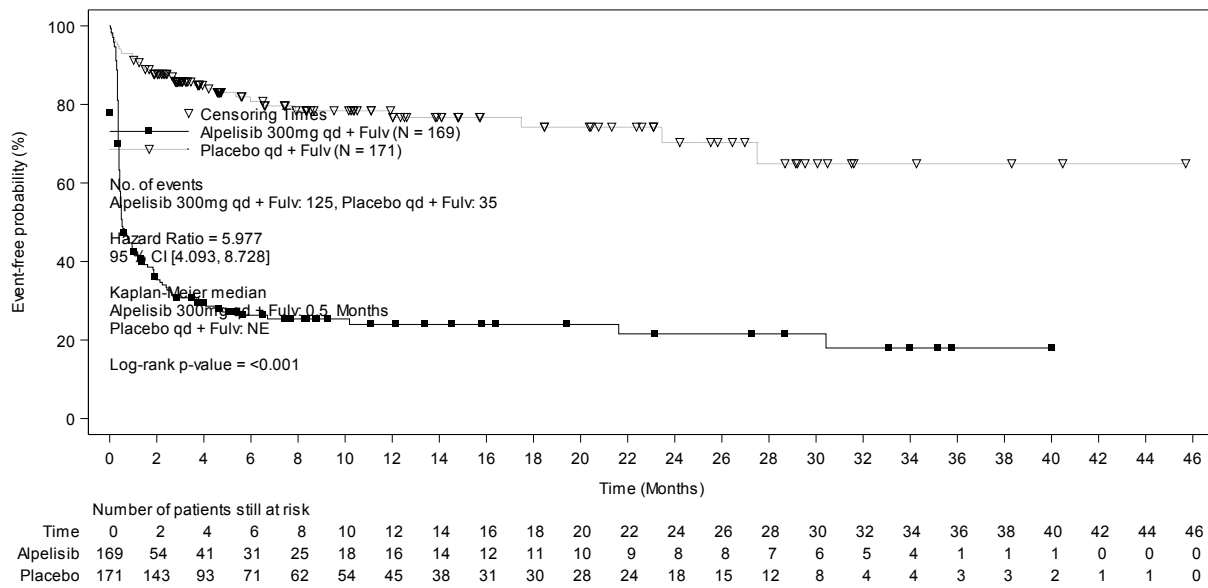


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

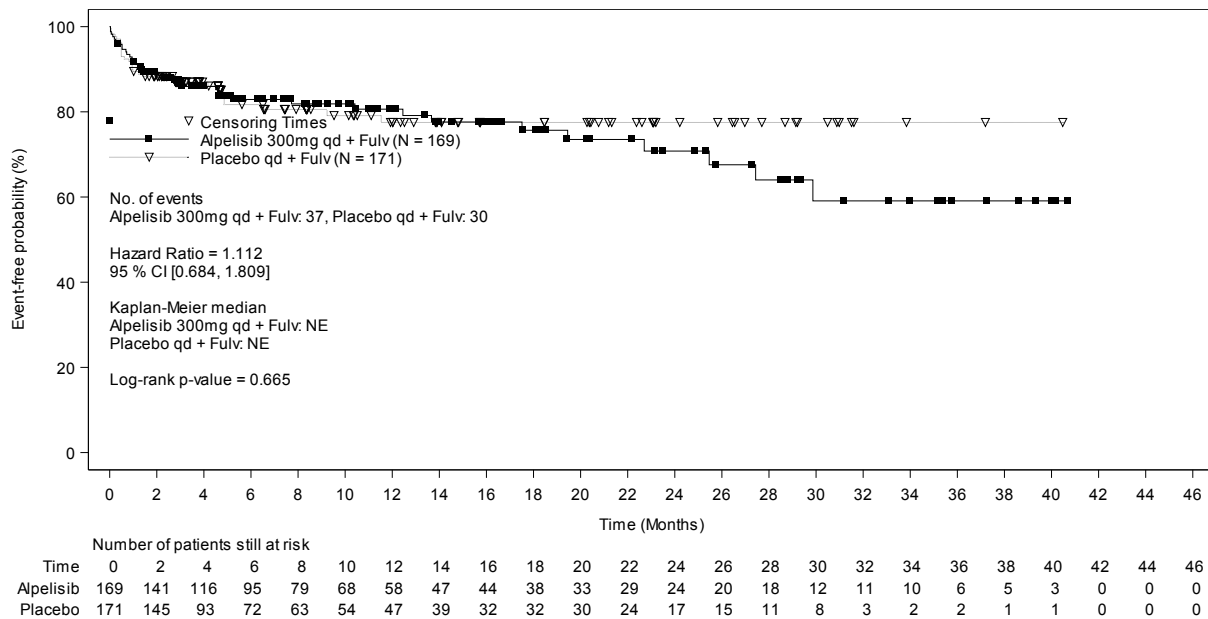


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

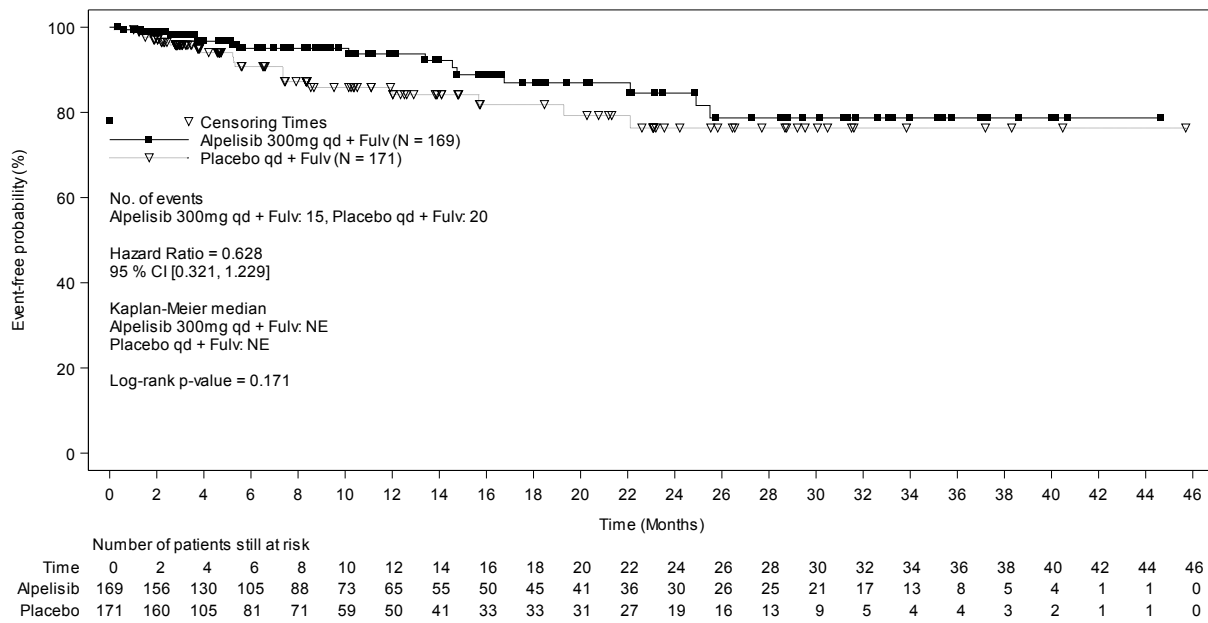


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kardiale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

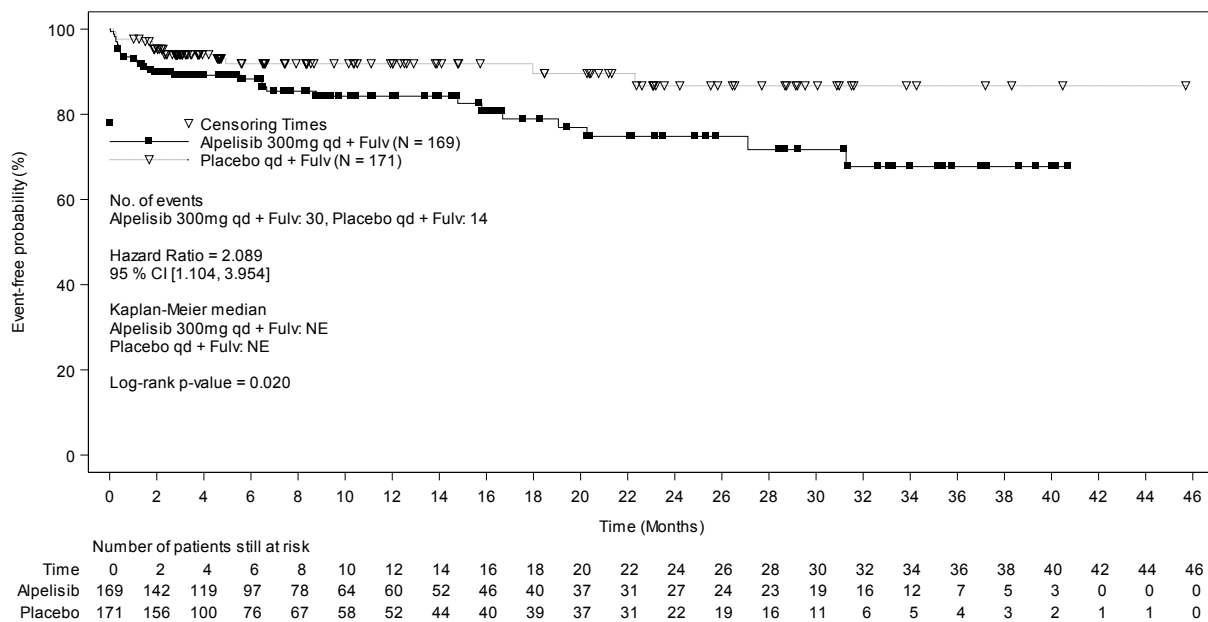


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

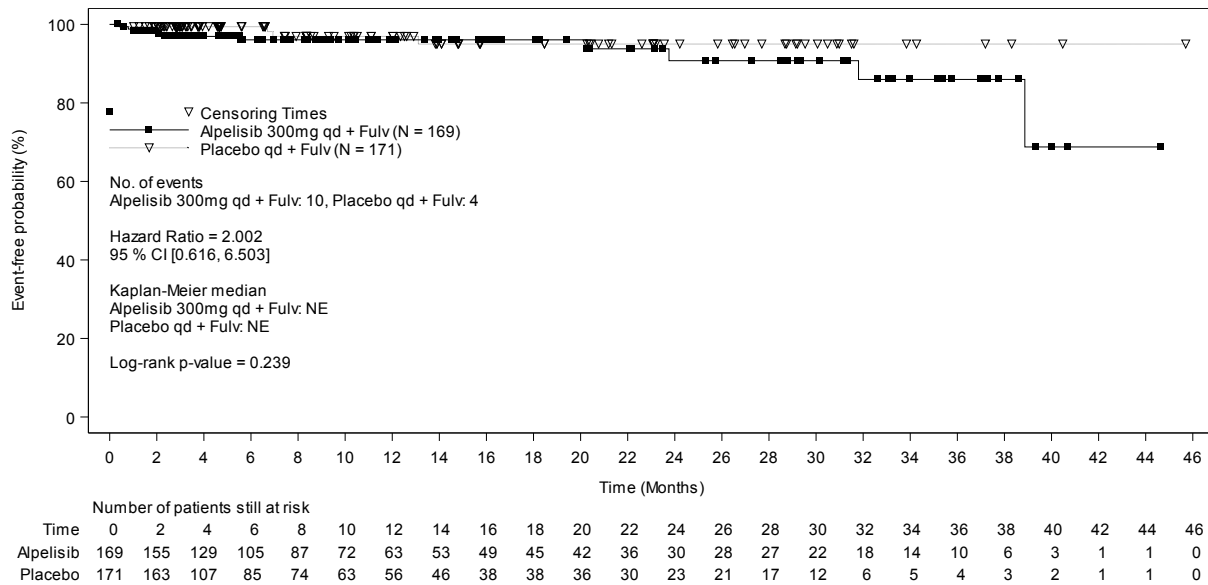


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ohren- und Labyrinth-Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

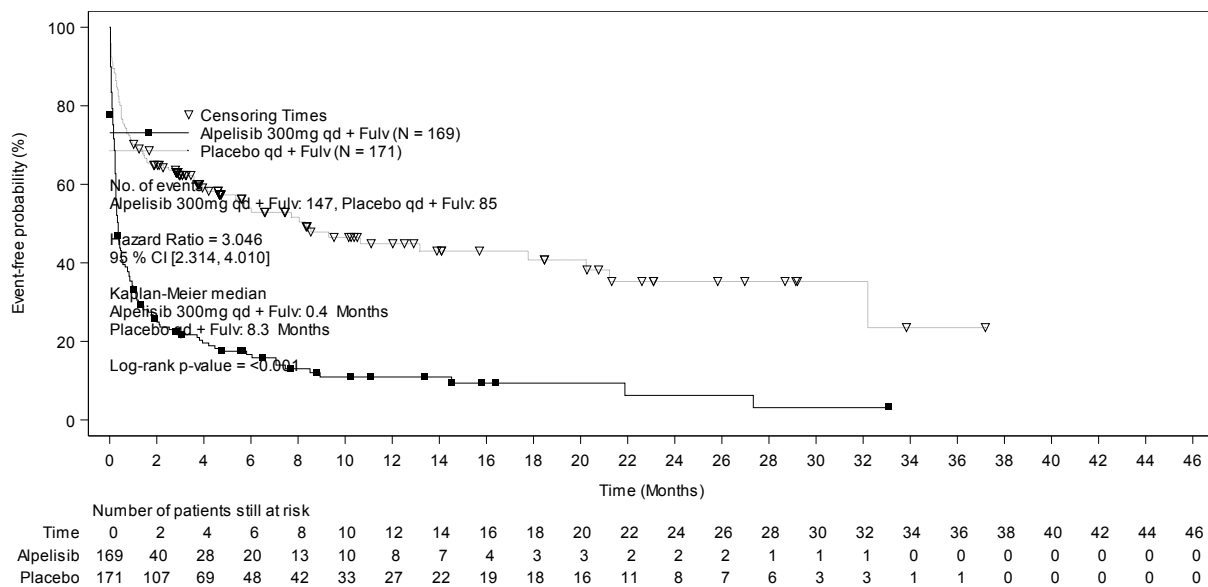


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

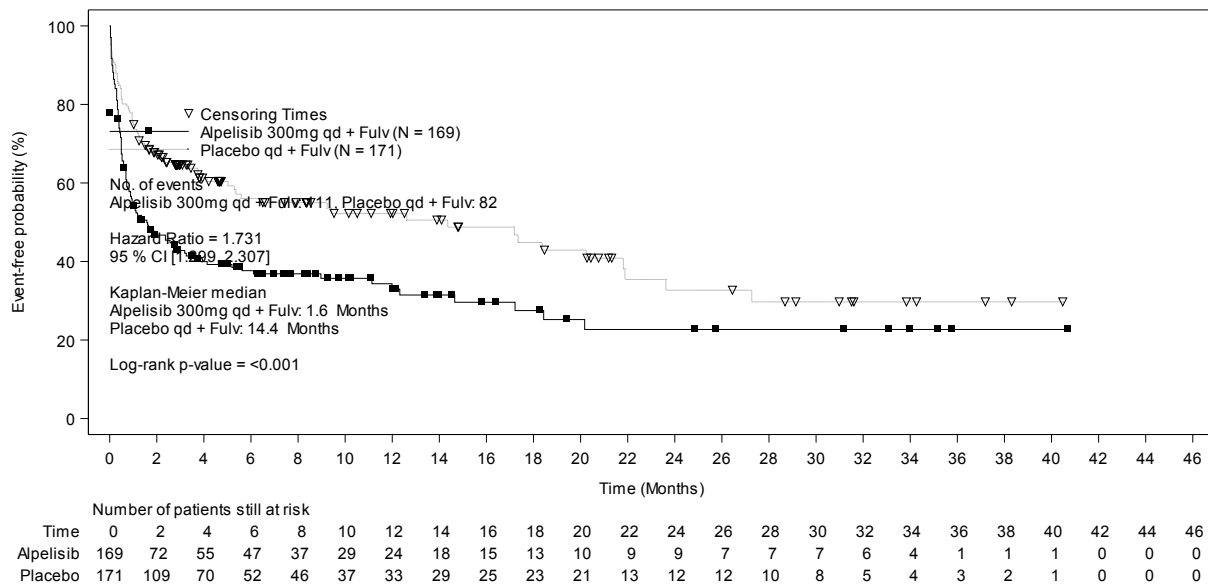


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

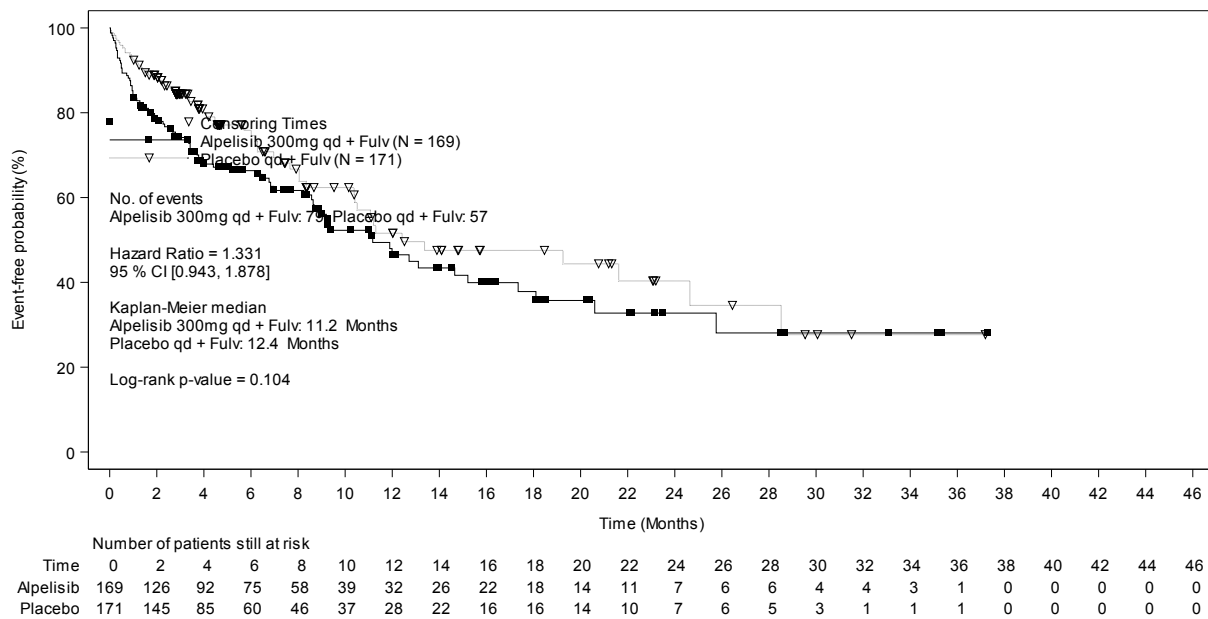


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

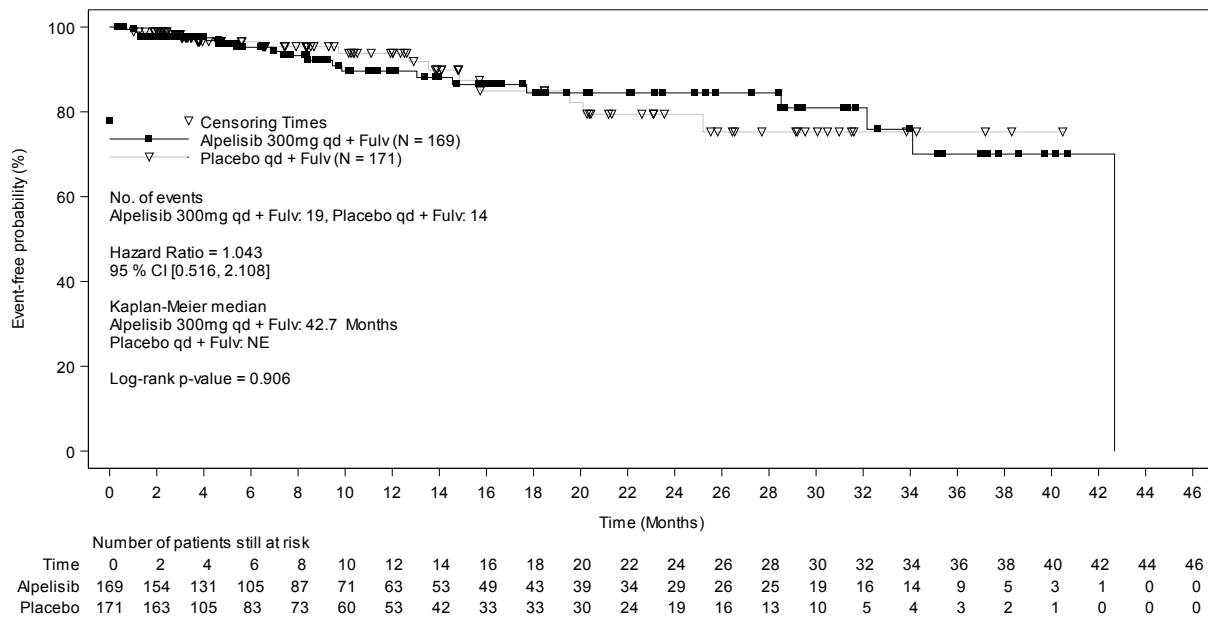


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

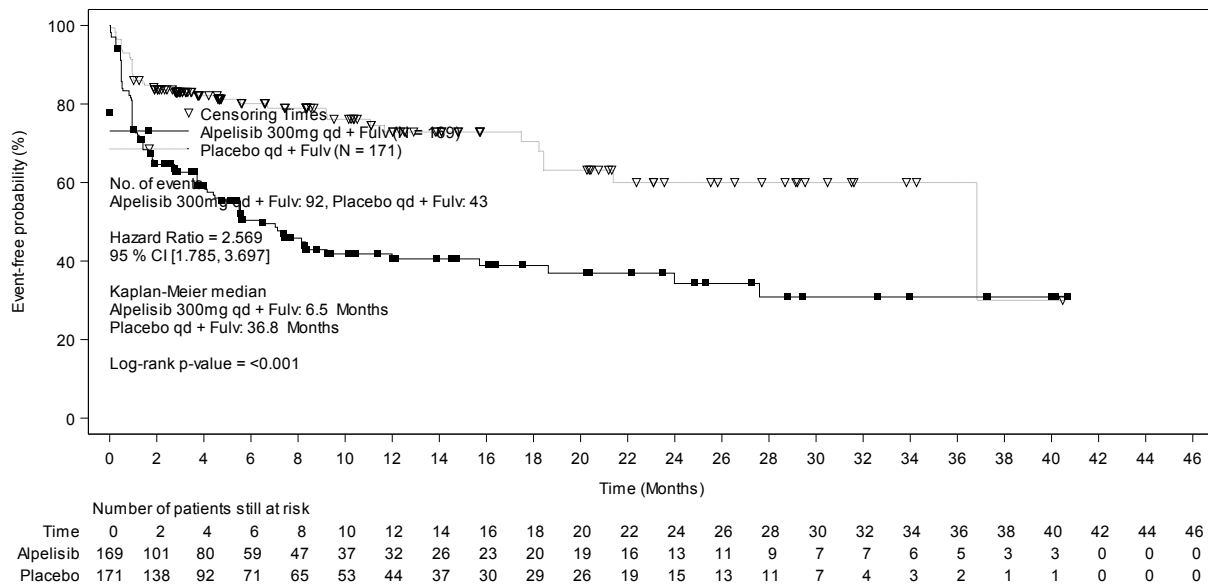


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

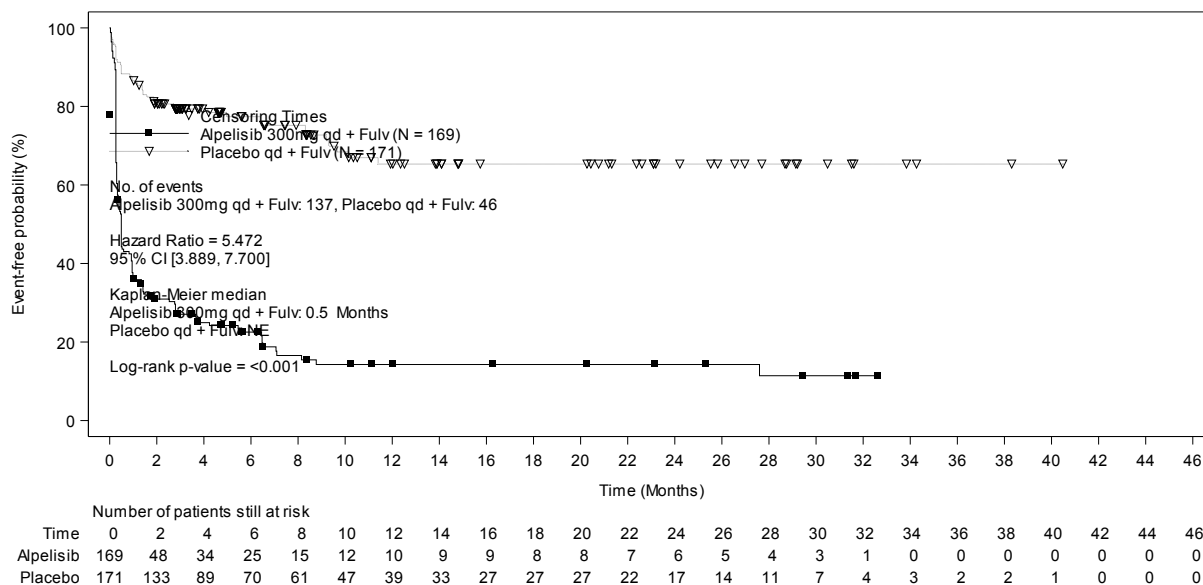


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

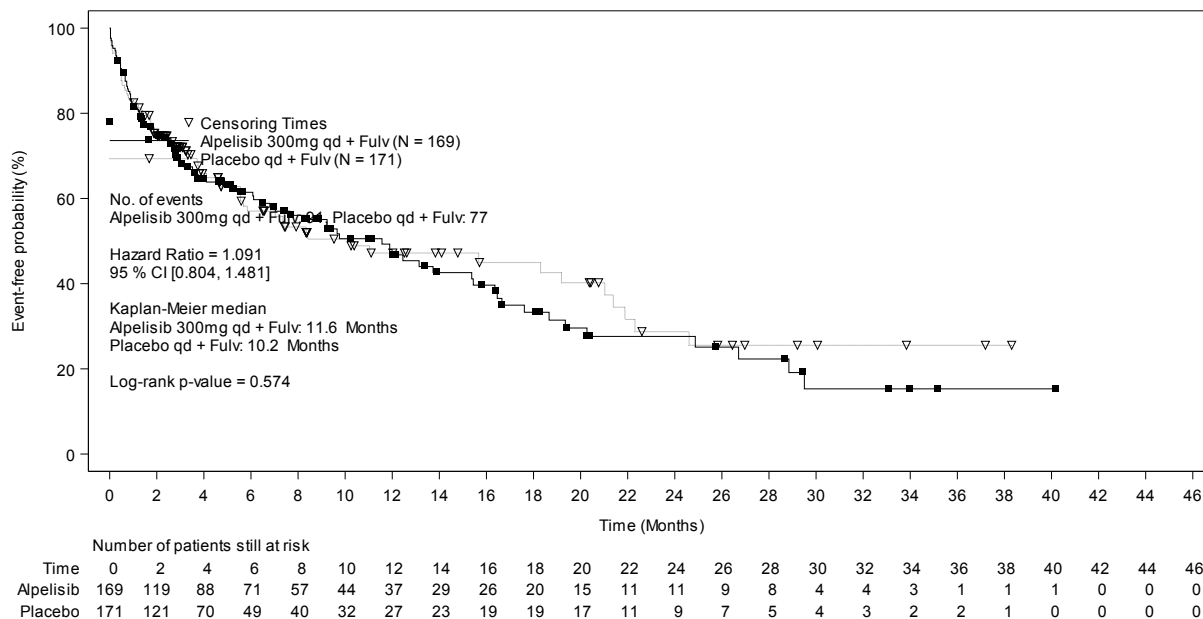


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

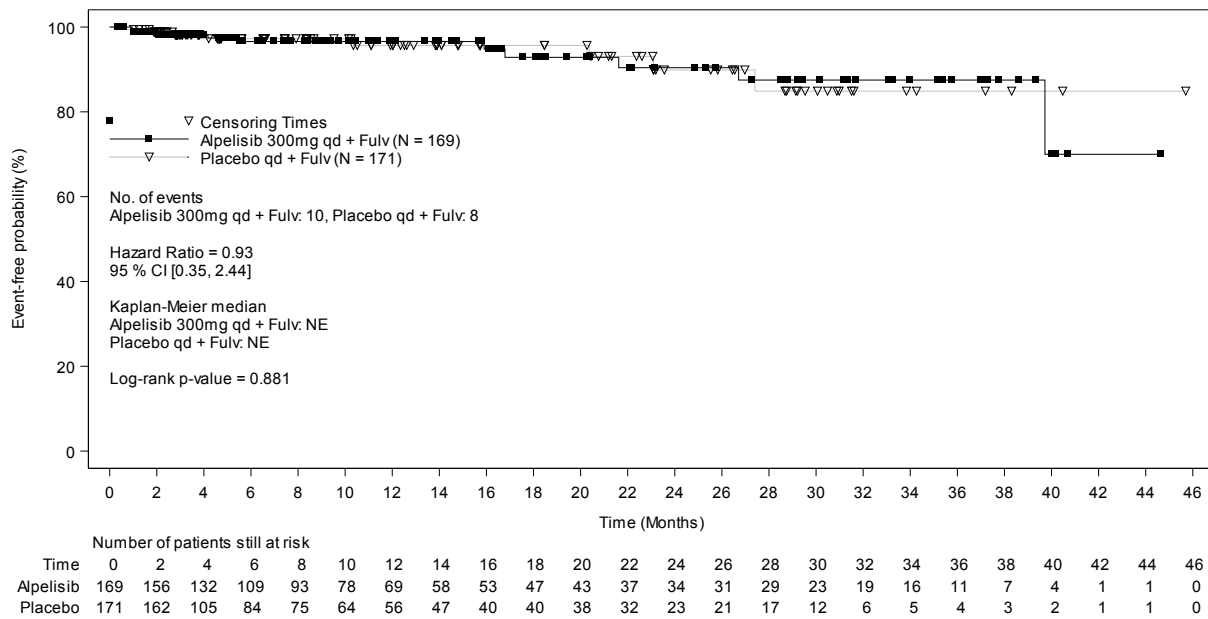


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

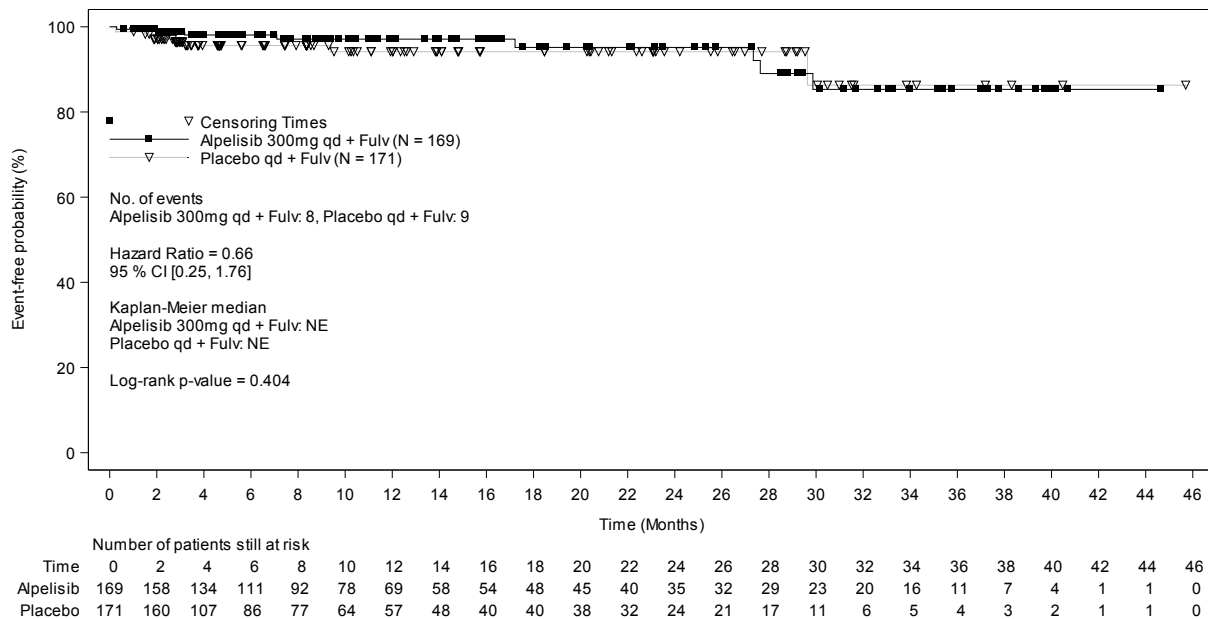


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

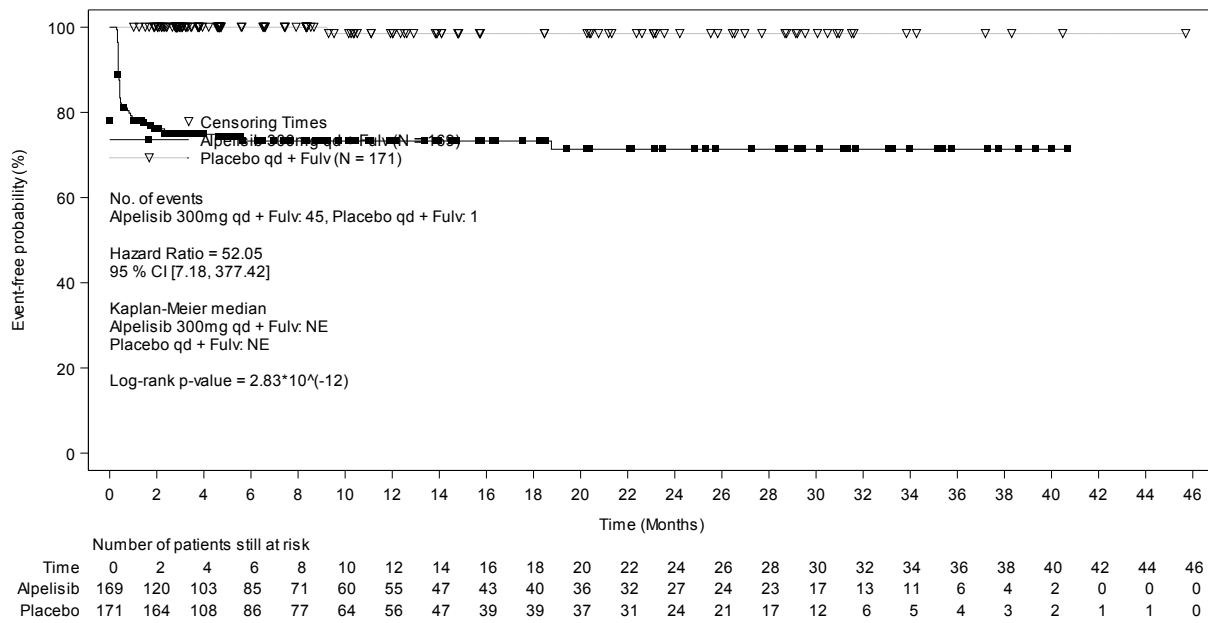


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

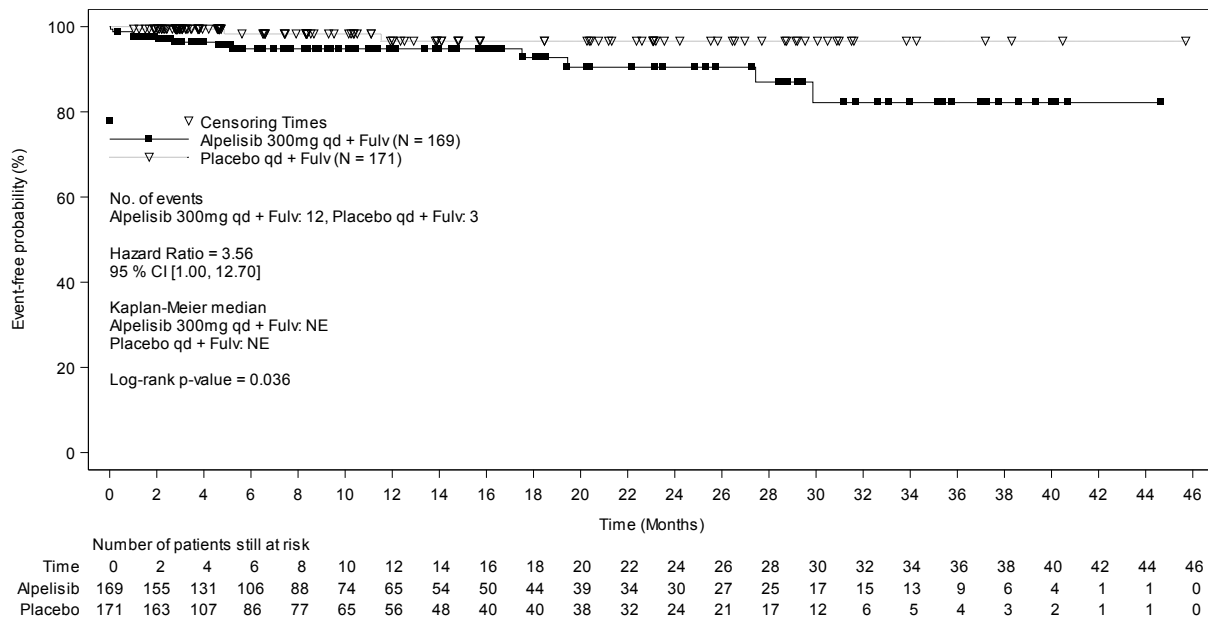


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

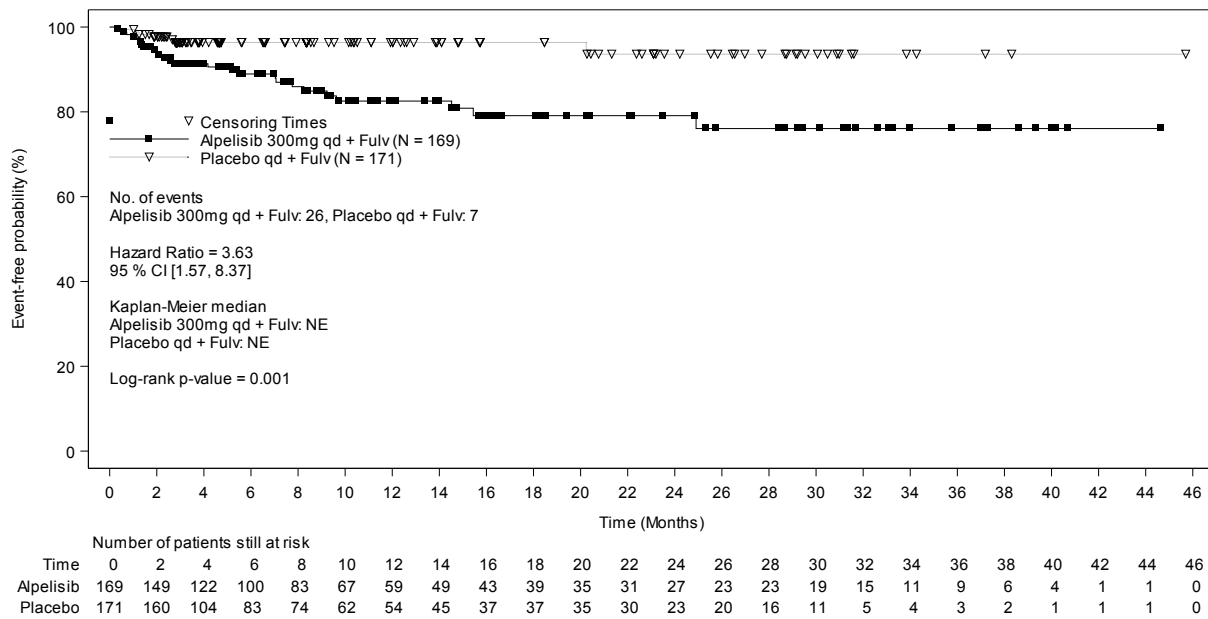


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

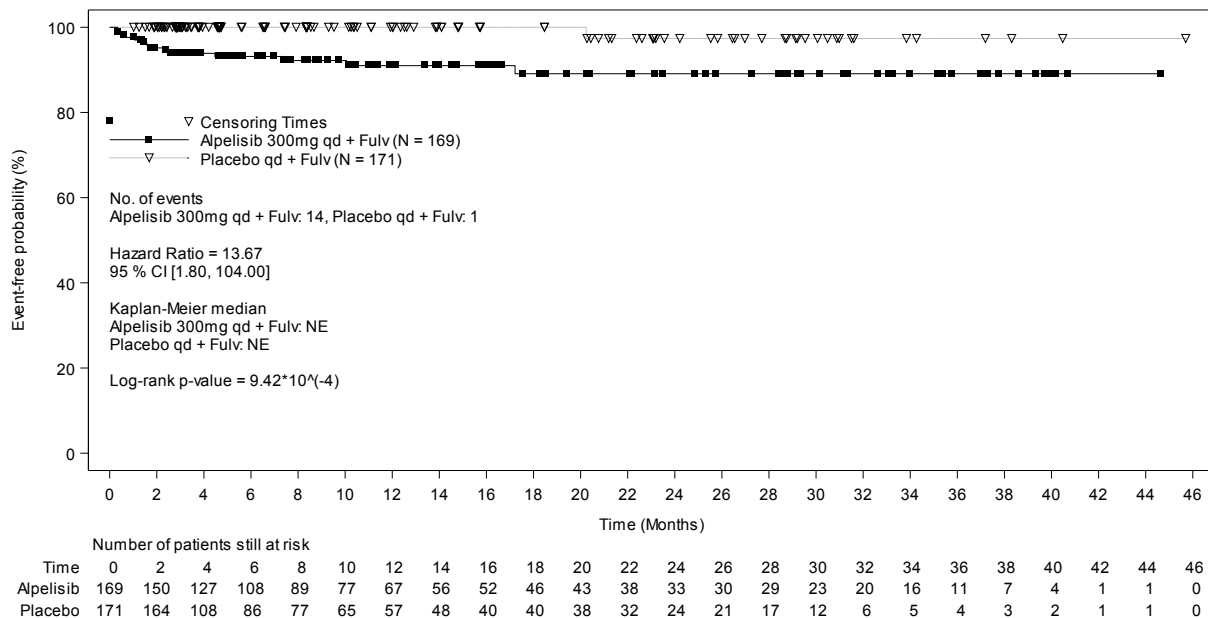


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

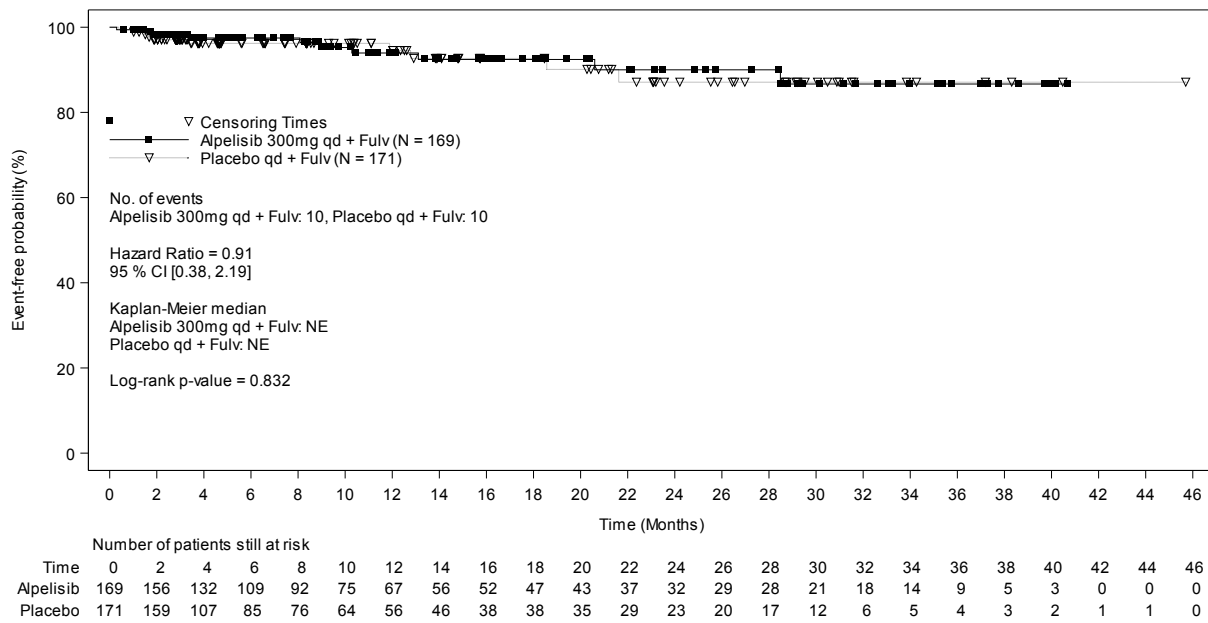


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

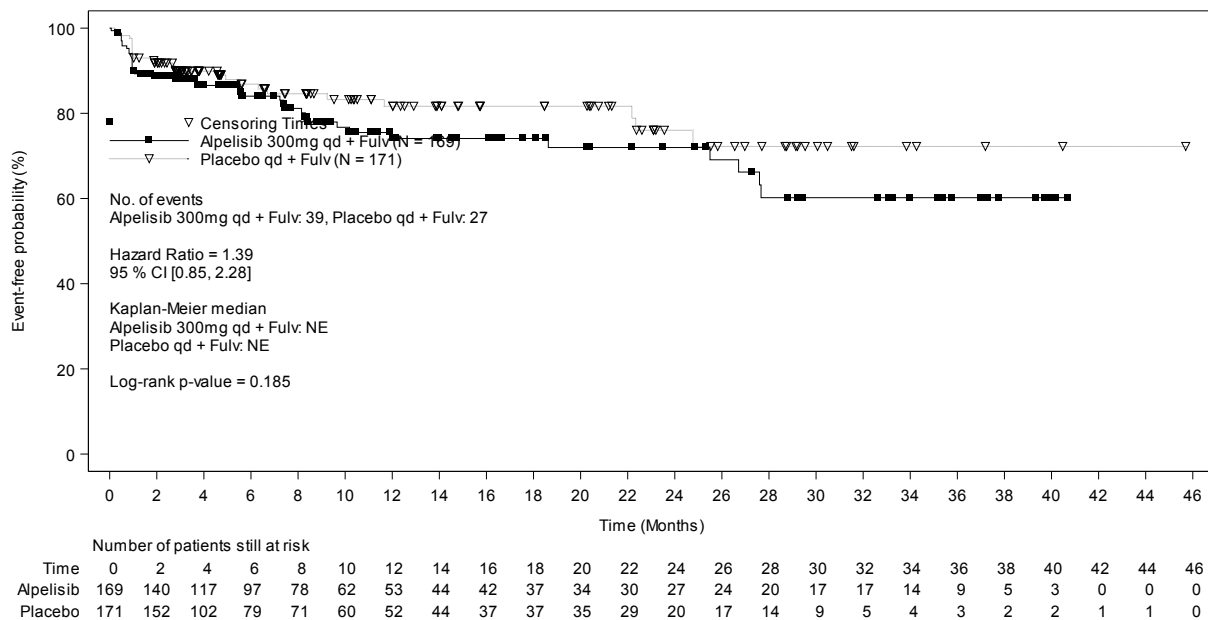


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

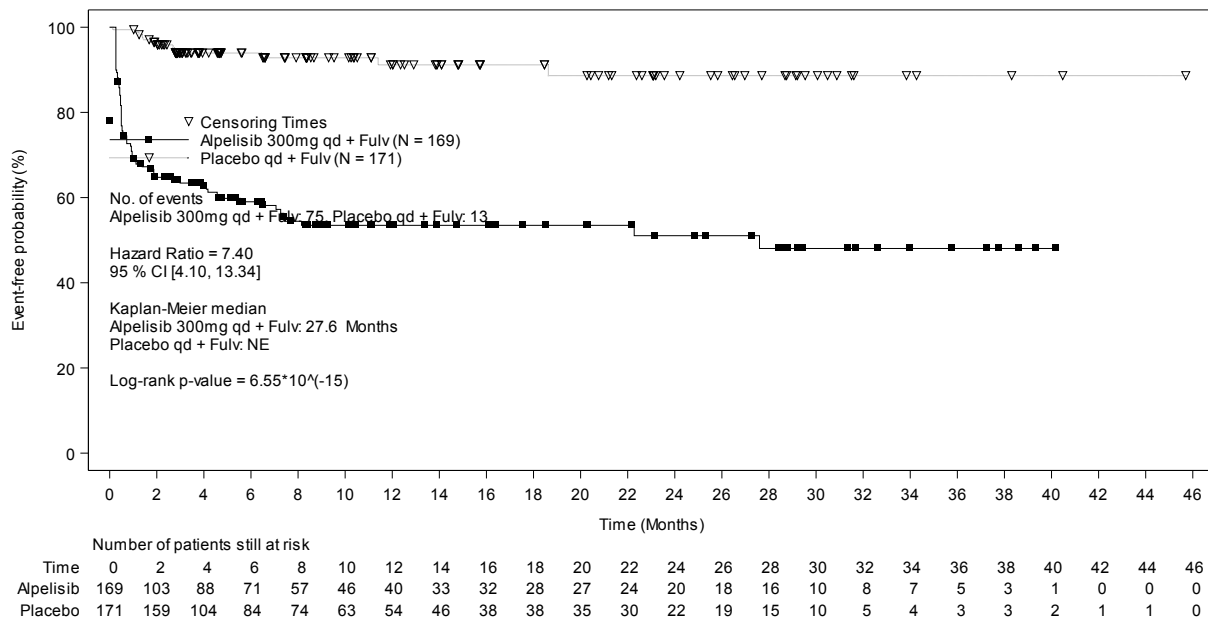


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

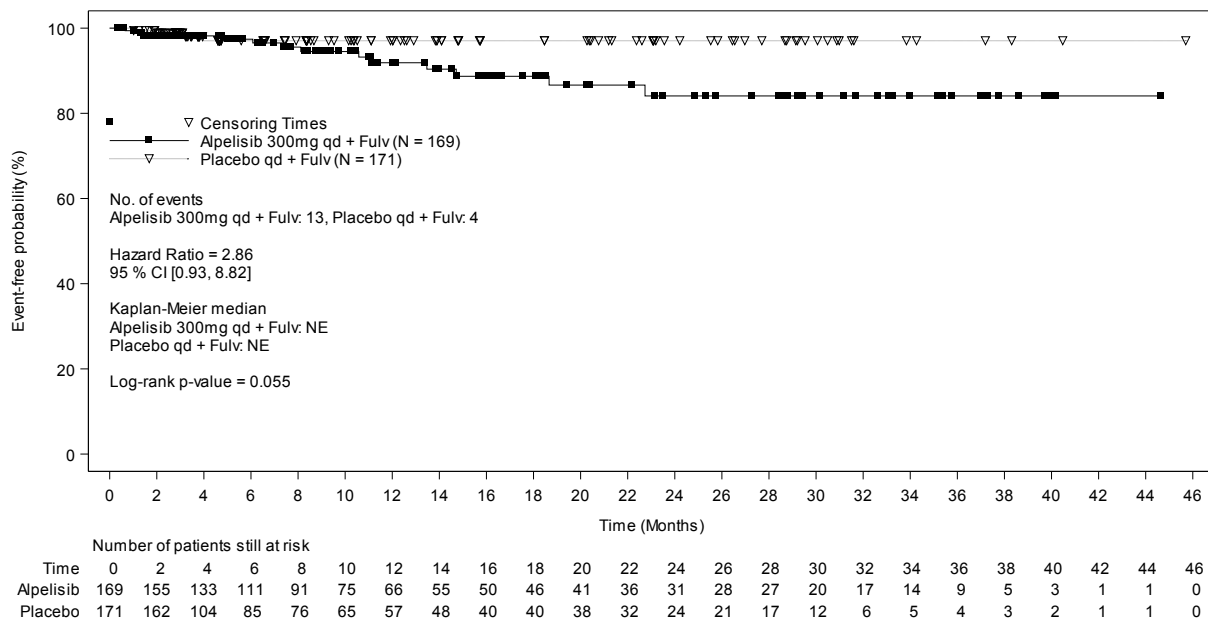


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Grad 3/4 Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

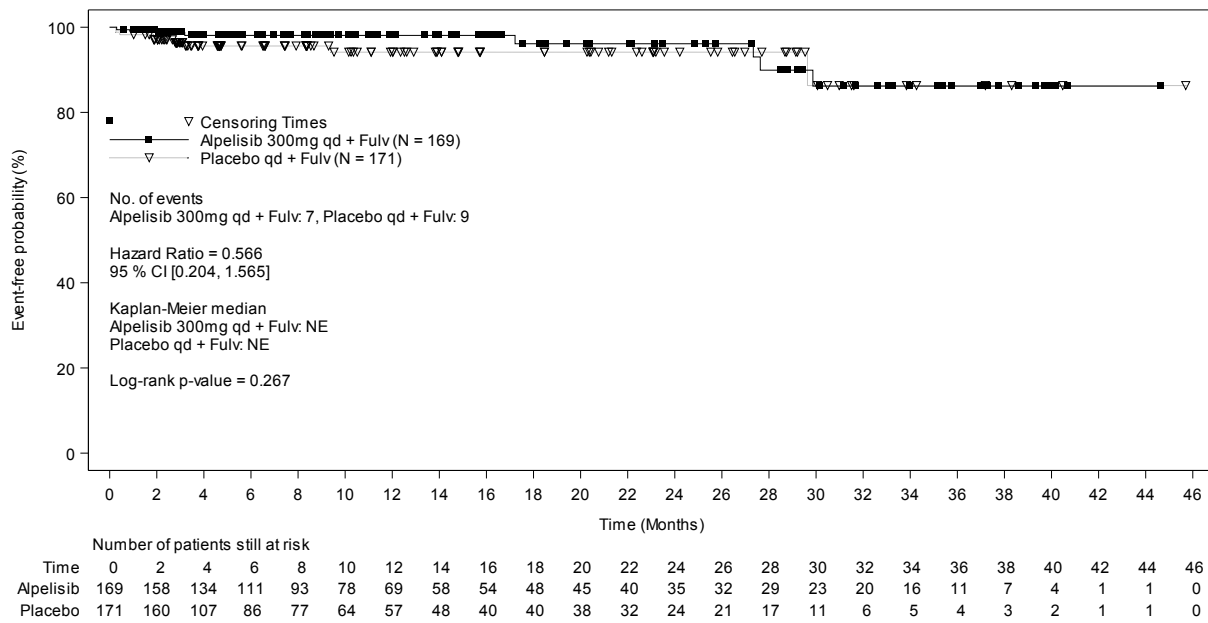


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

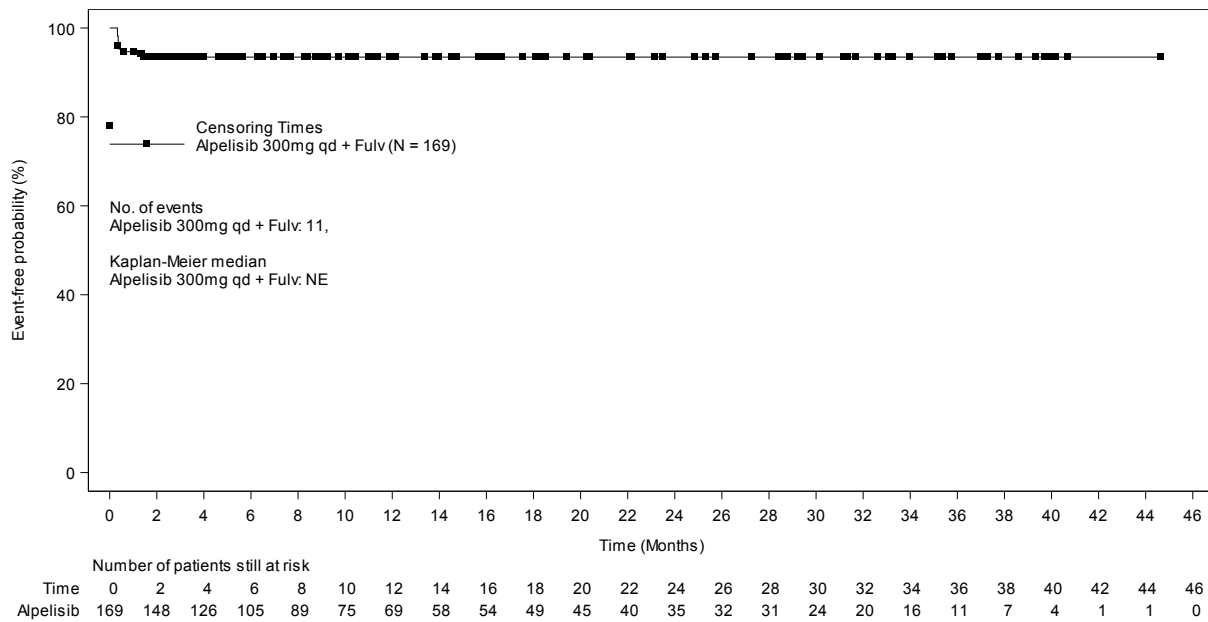


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

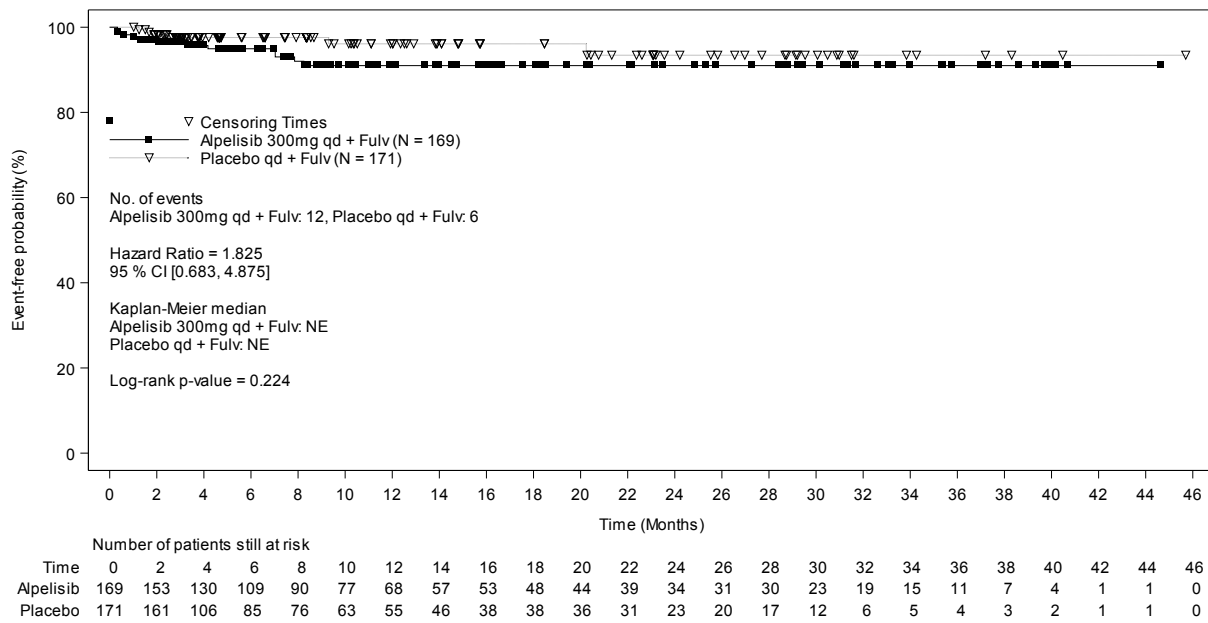


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

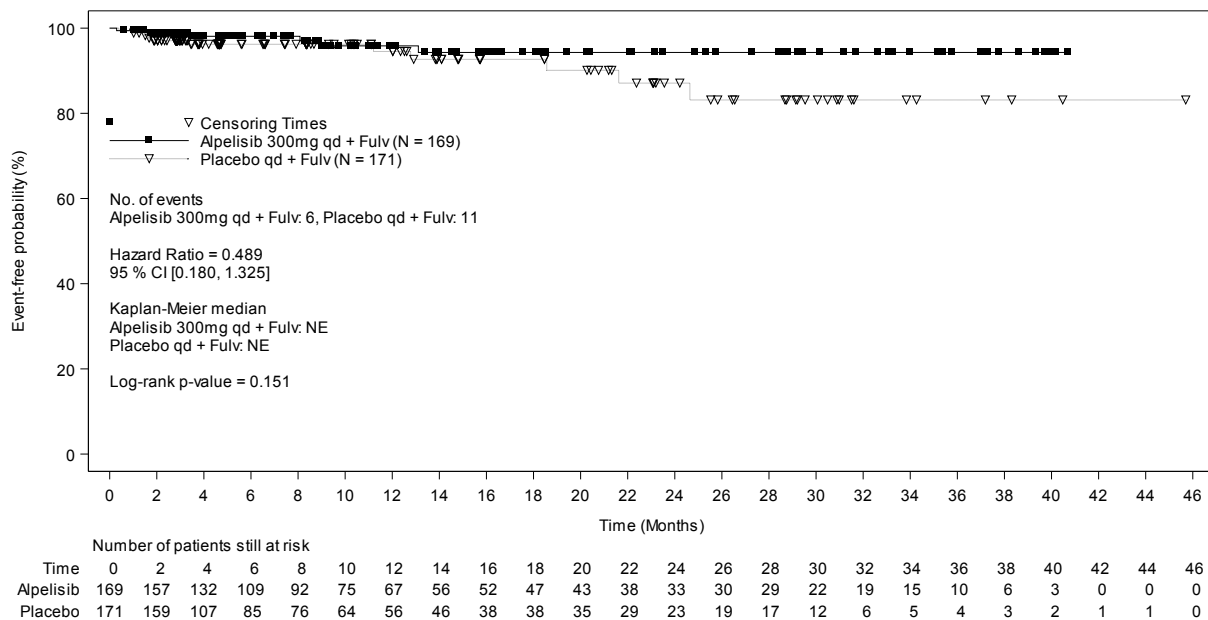


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

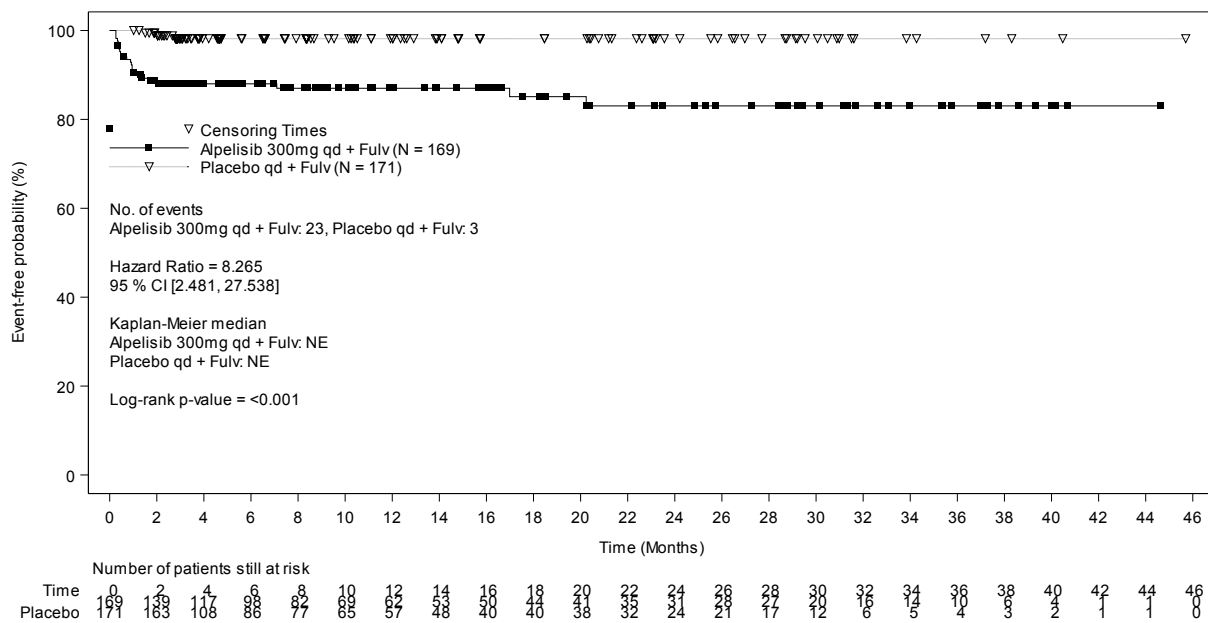


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

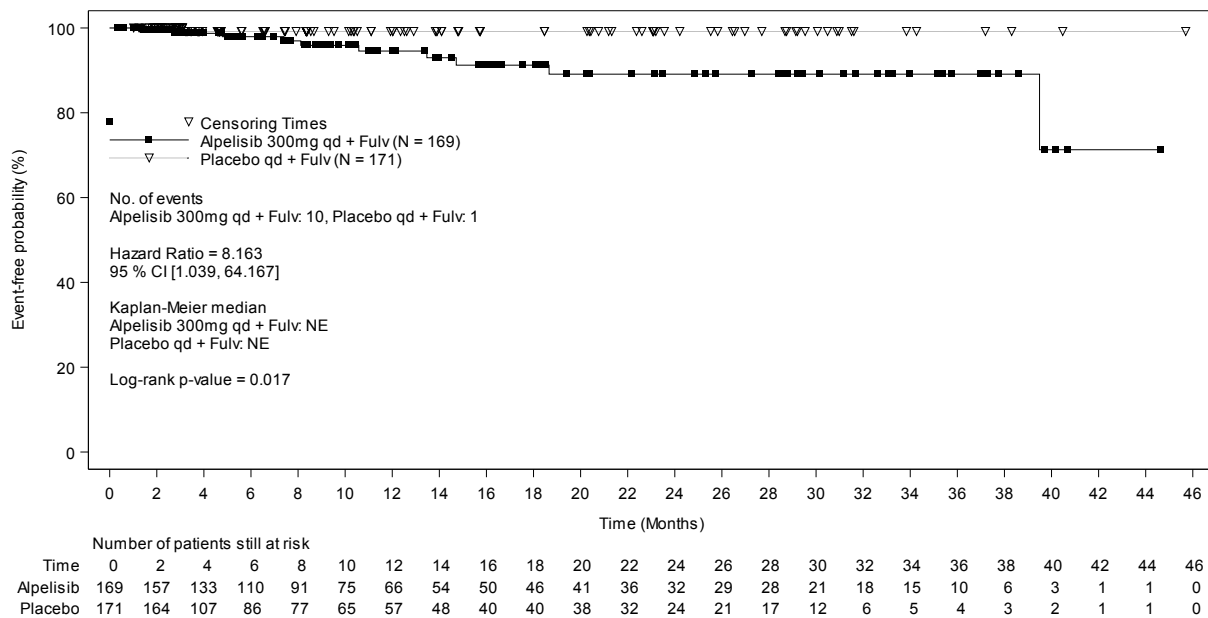


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, schwerwiegende UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

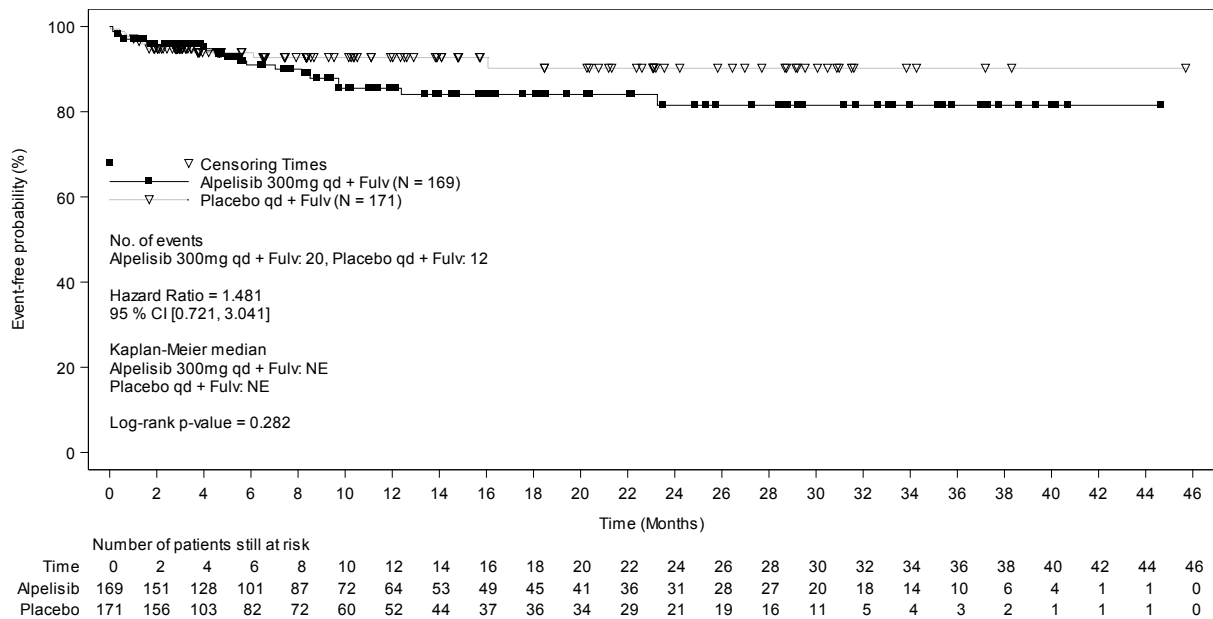


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Bauchschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

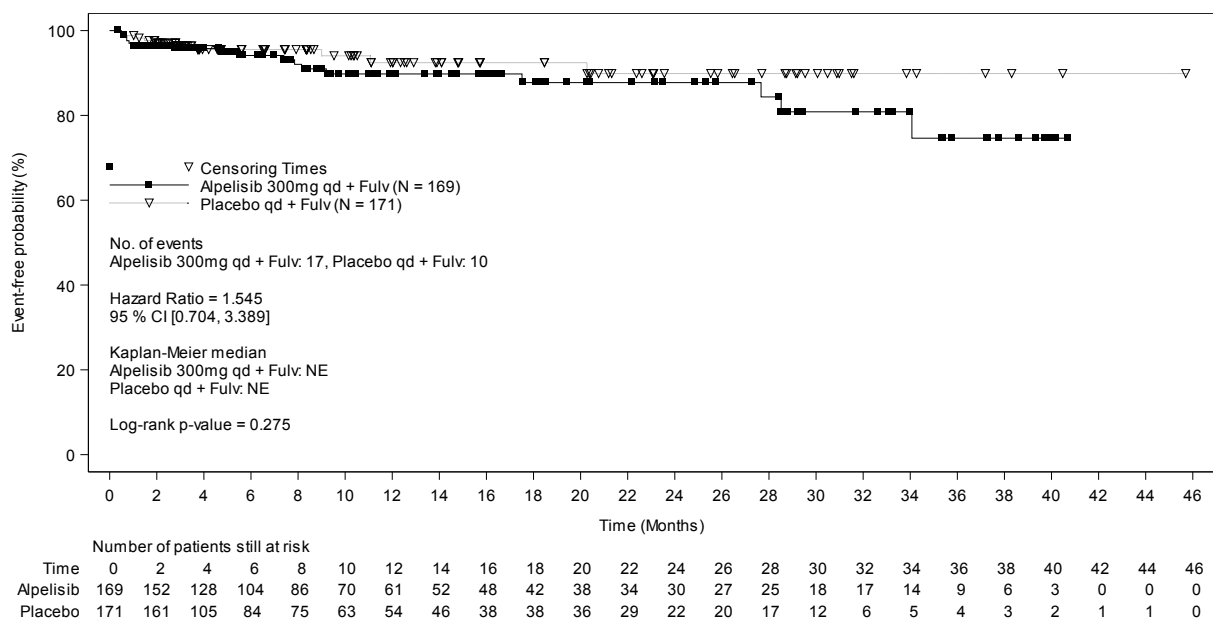


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

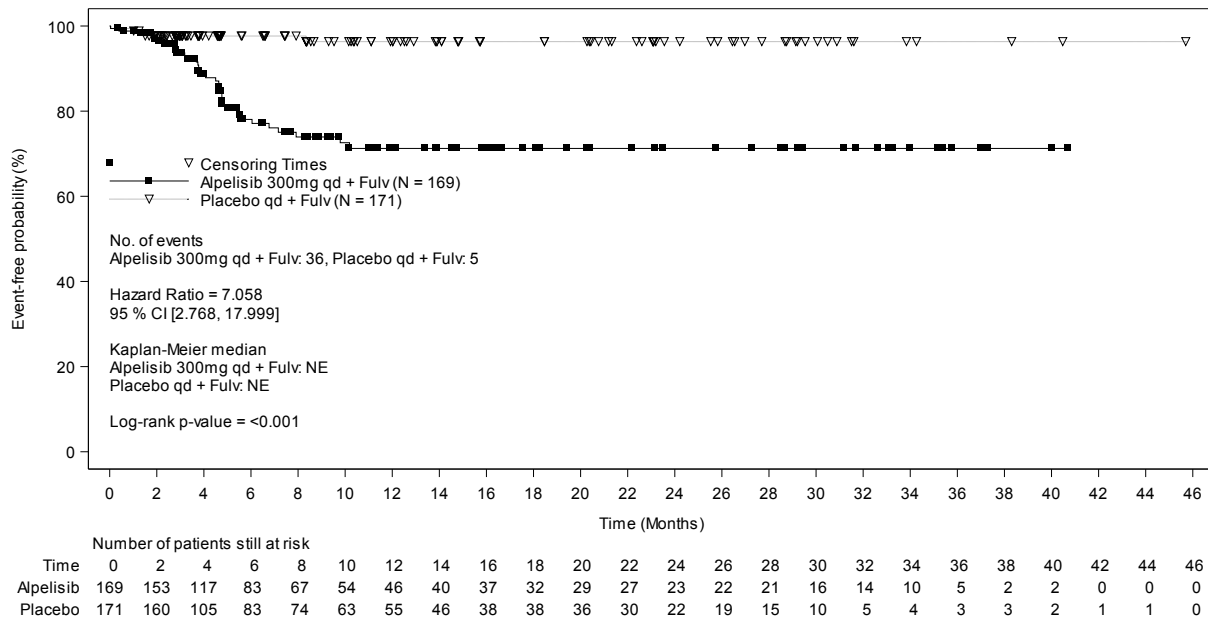


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alopezie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

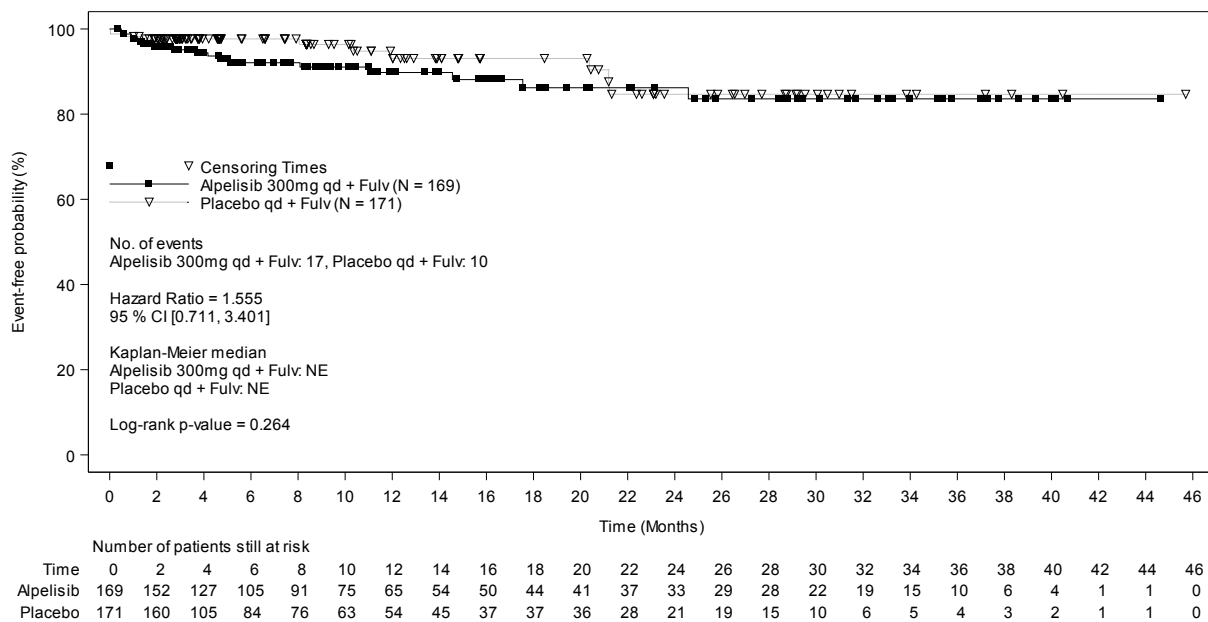


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Anämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

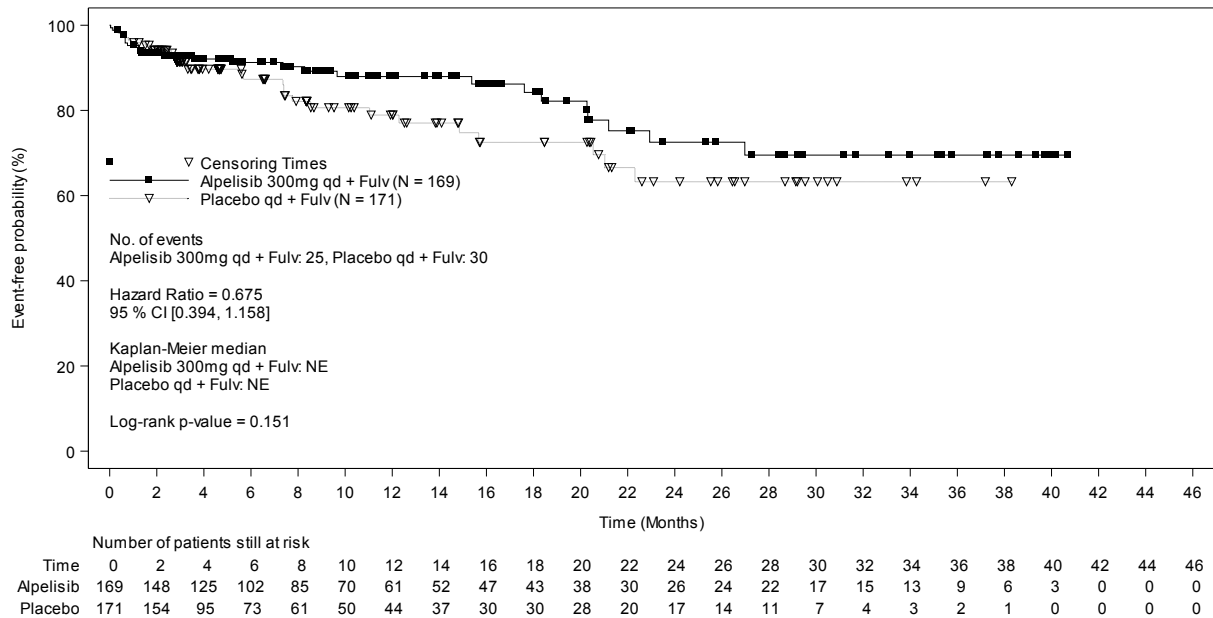


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gelenkschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

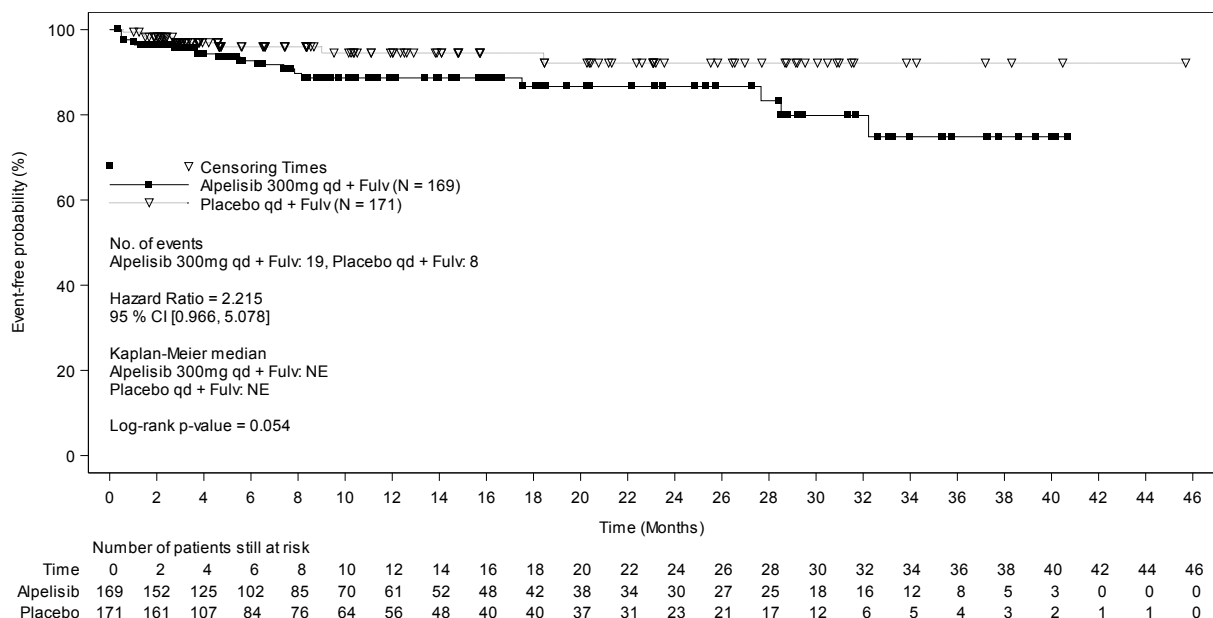


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

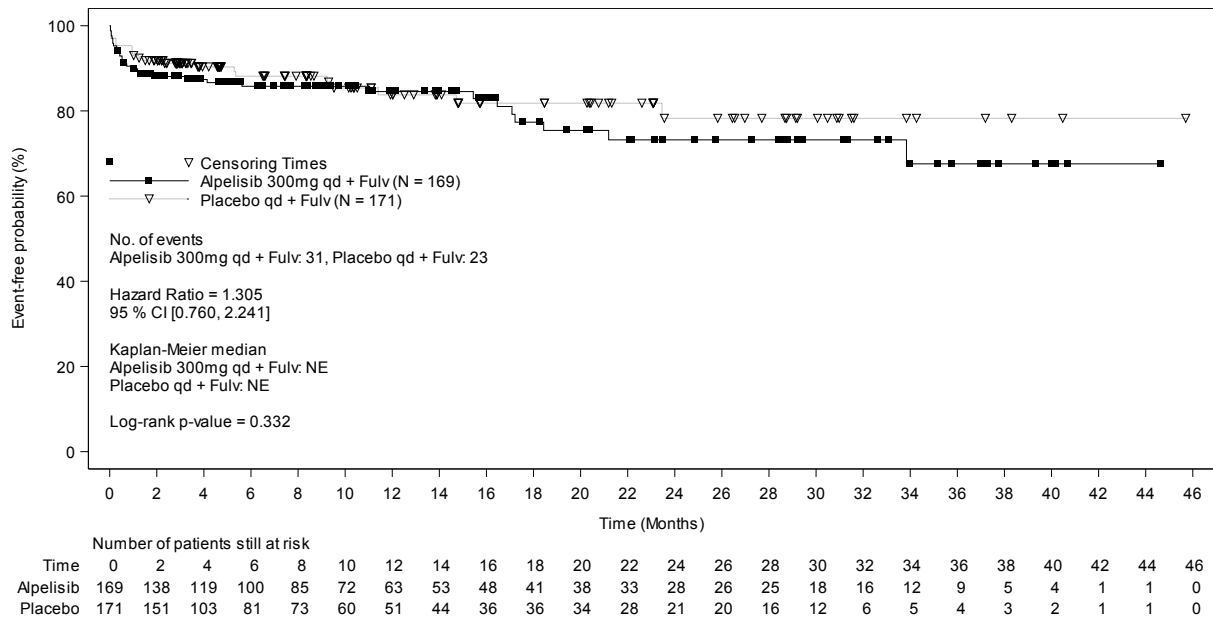


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Asthenie/Schwäche (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

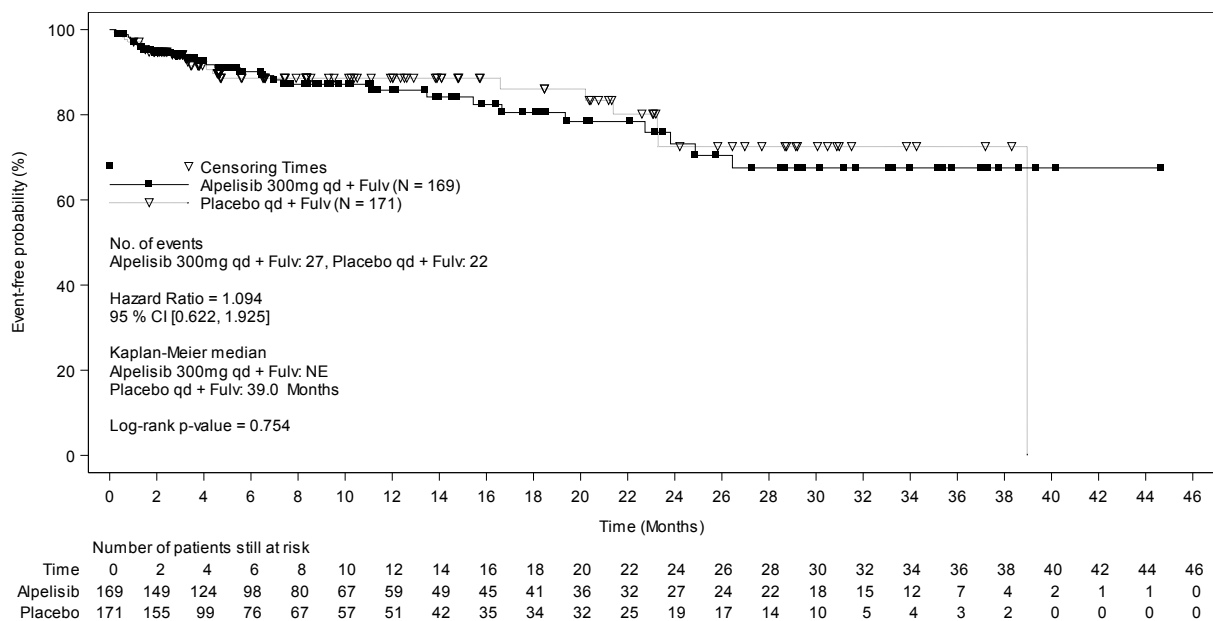


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Rückenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

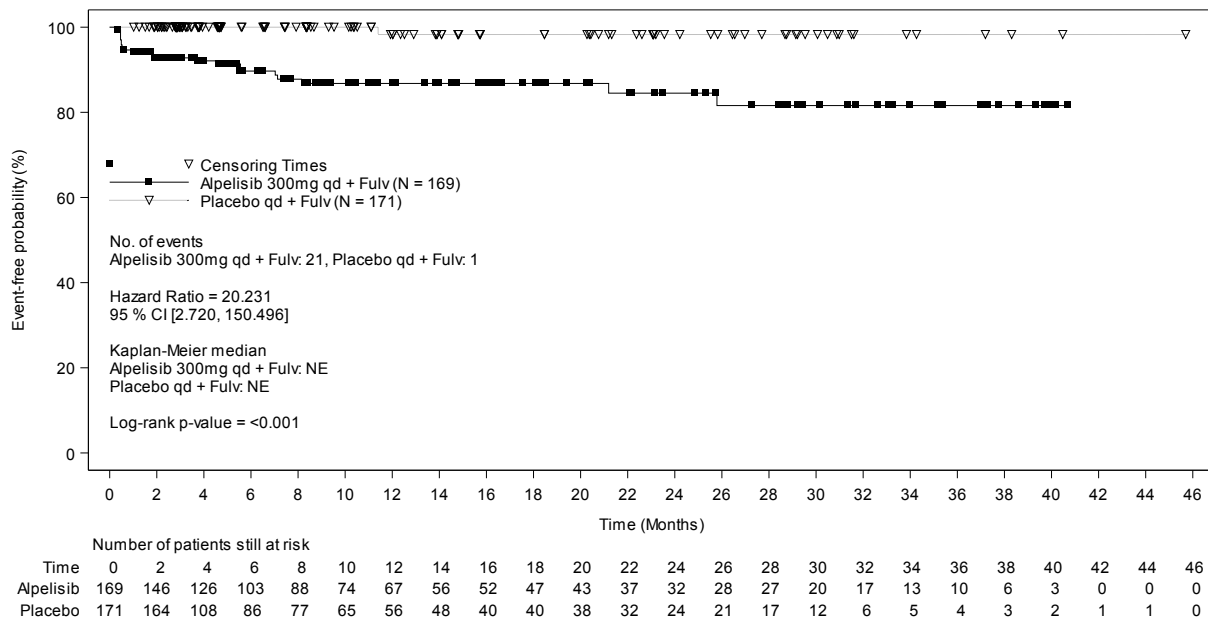


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Serumkreatinin erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

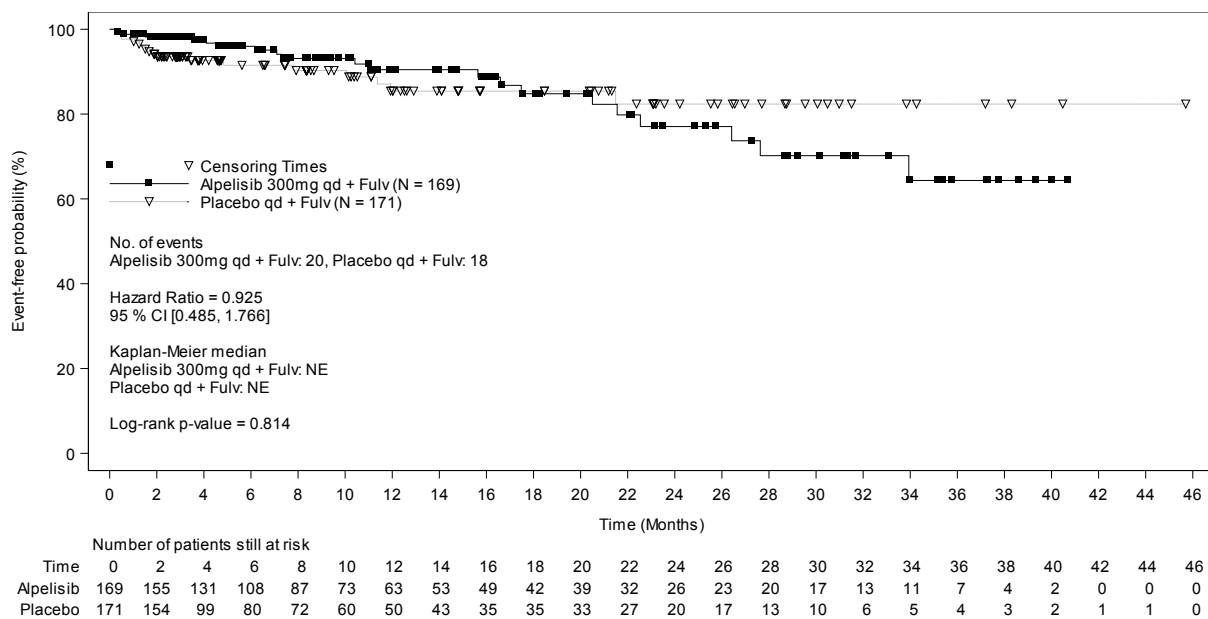


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Husten (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

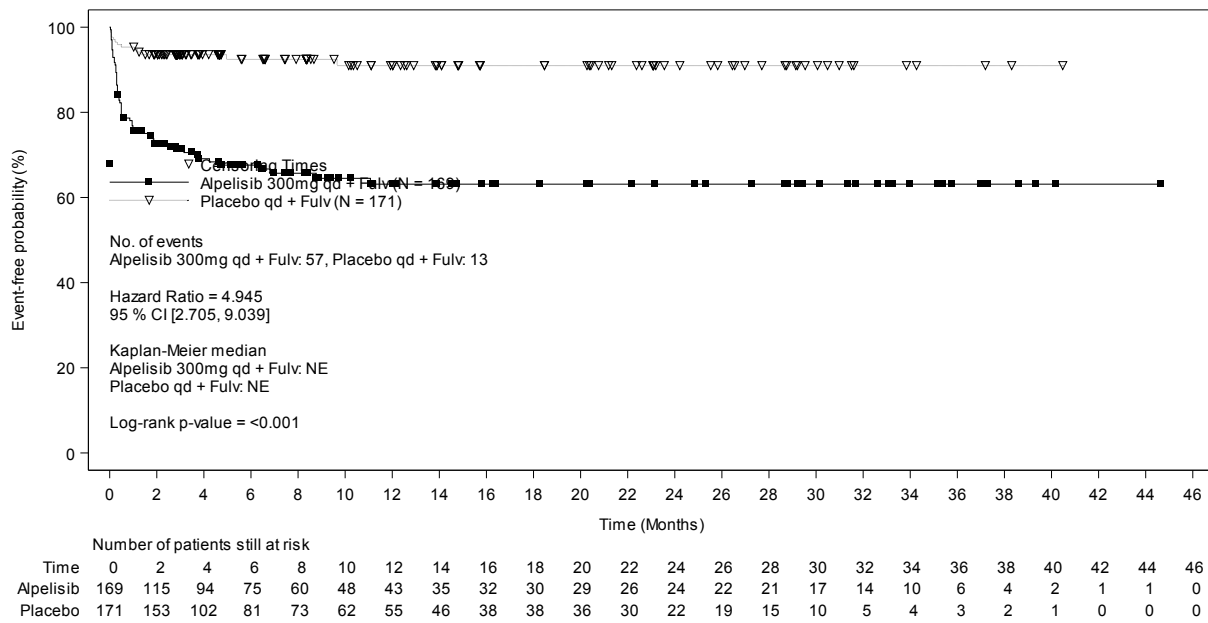


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Appetitabnahme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

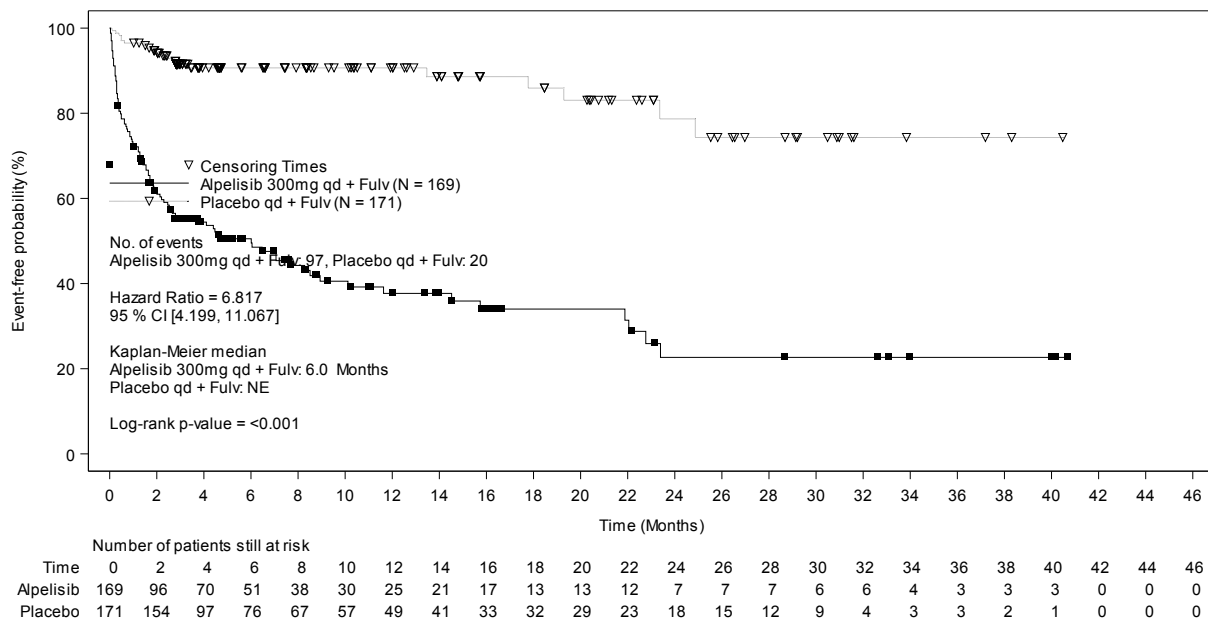


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhoe (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

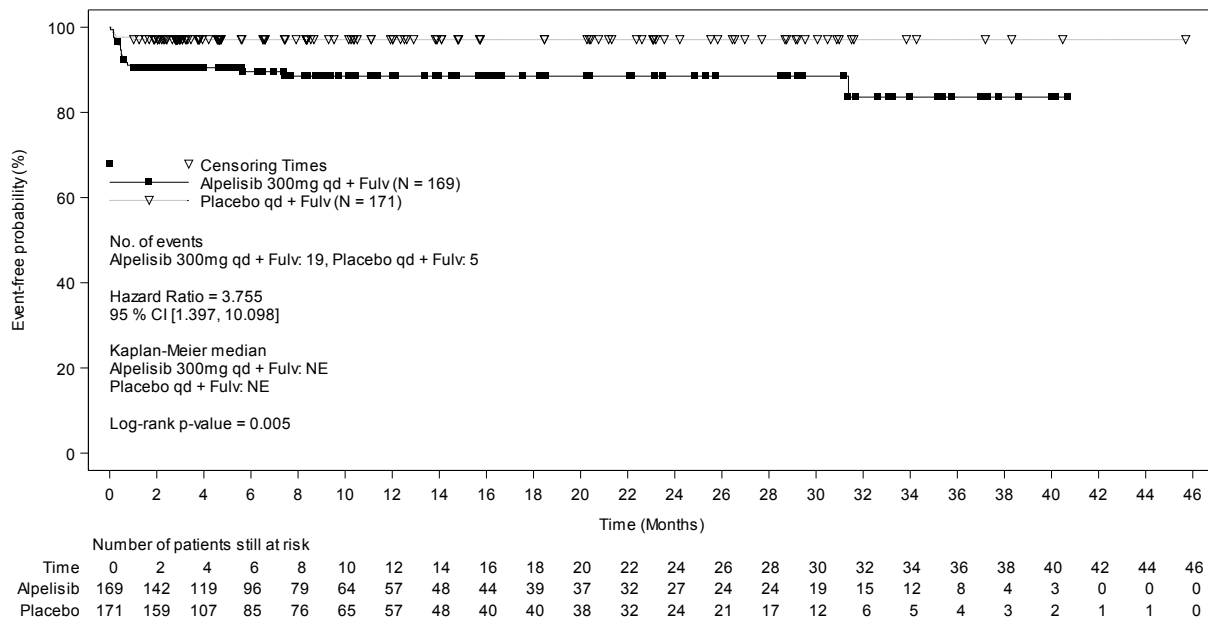


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Mundtrockenheit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

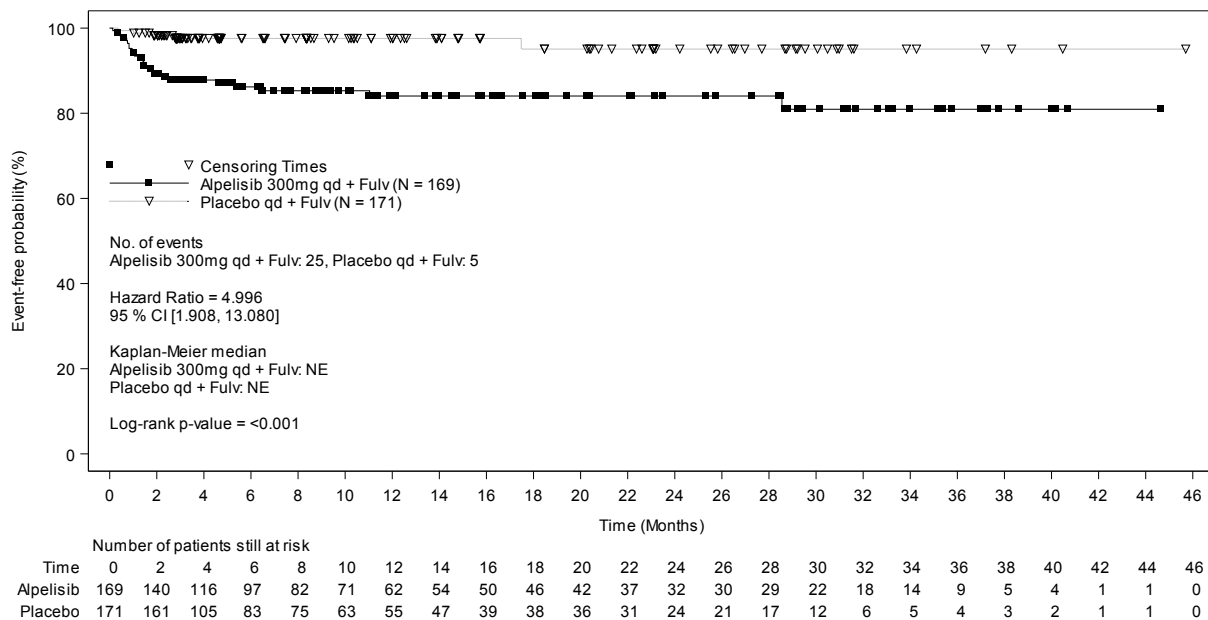


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Trockene Haut (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

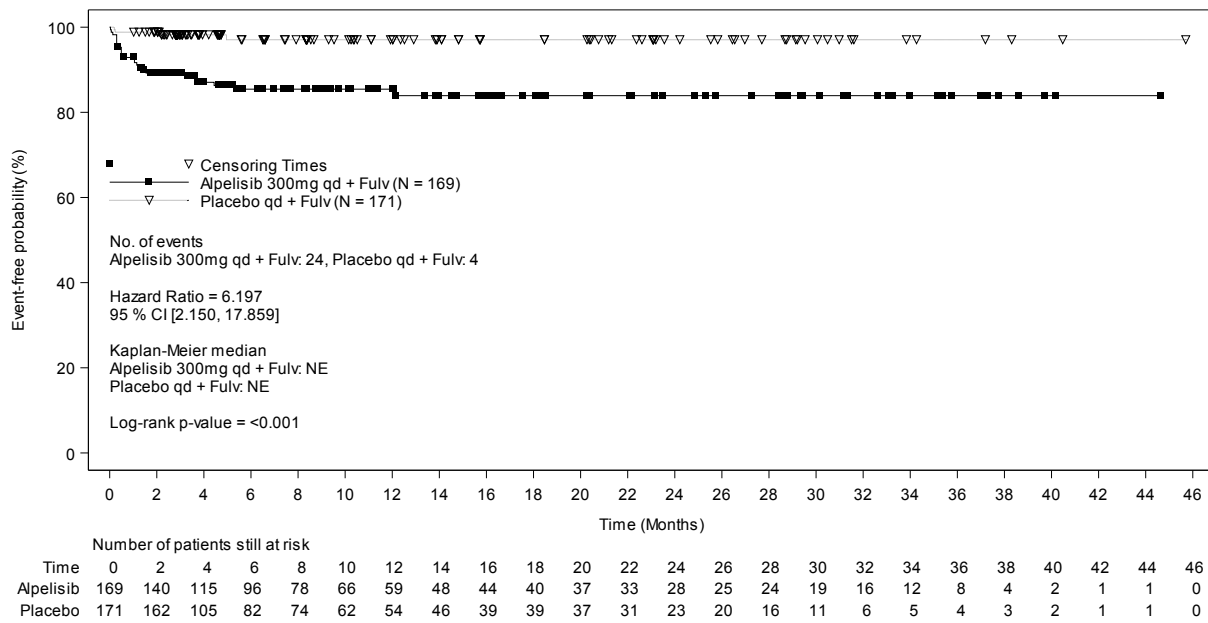


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Geschmackssinnstörung (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

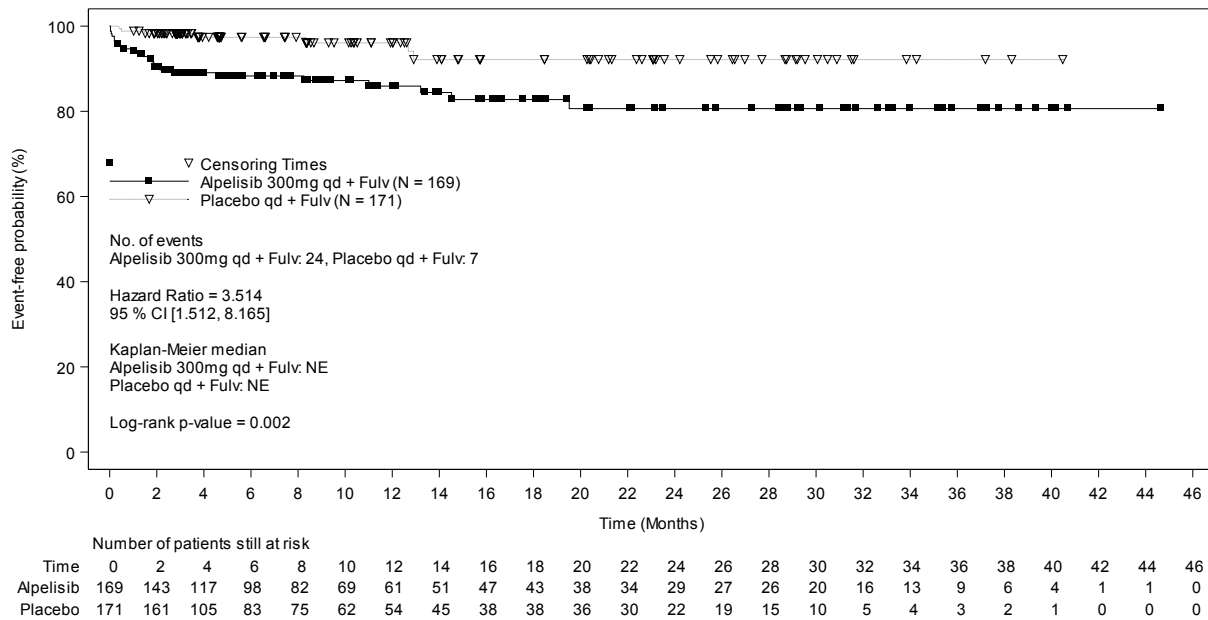


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspepsie/Verdauungsstörungen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

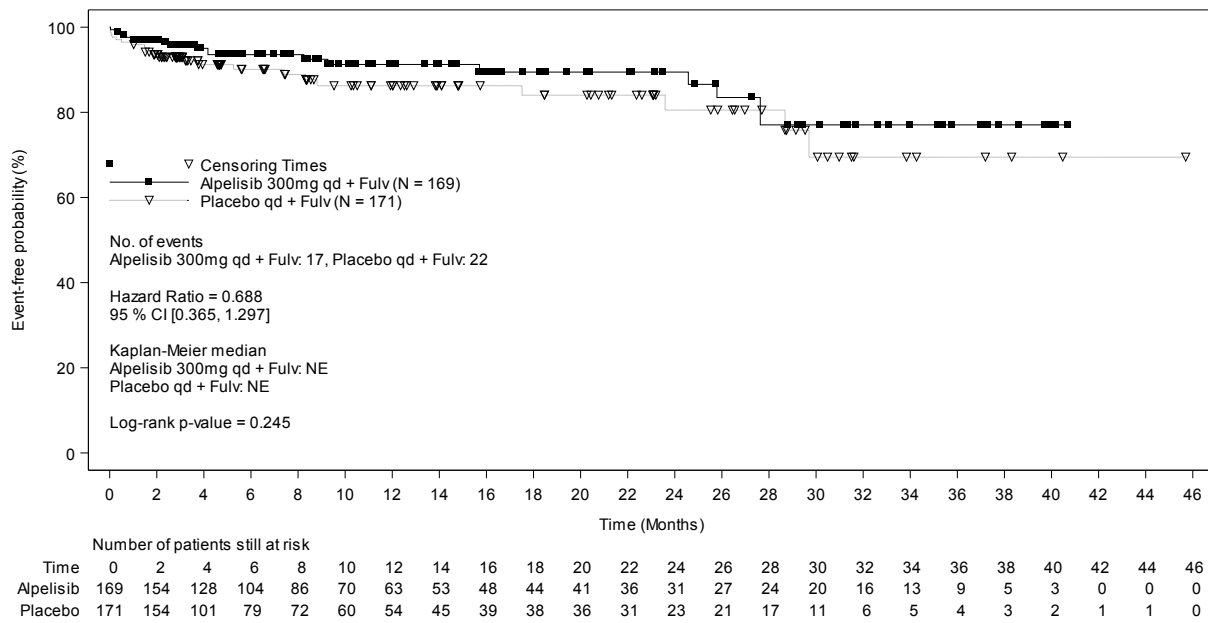


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspnoe (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

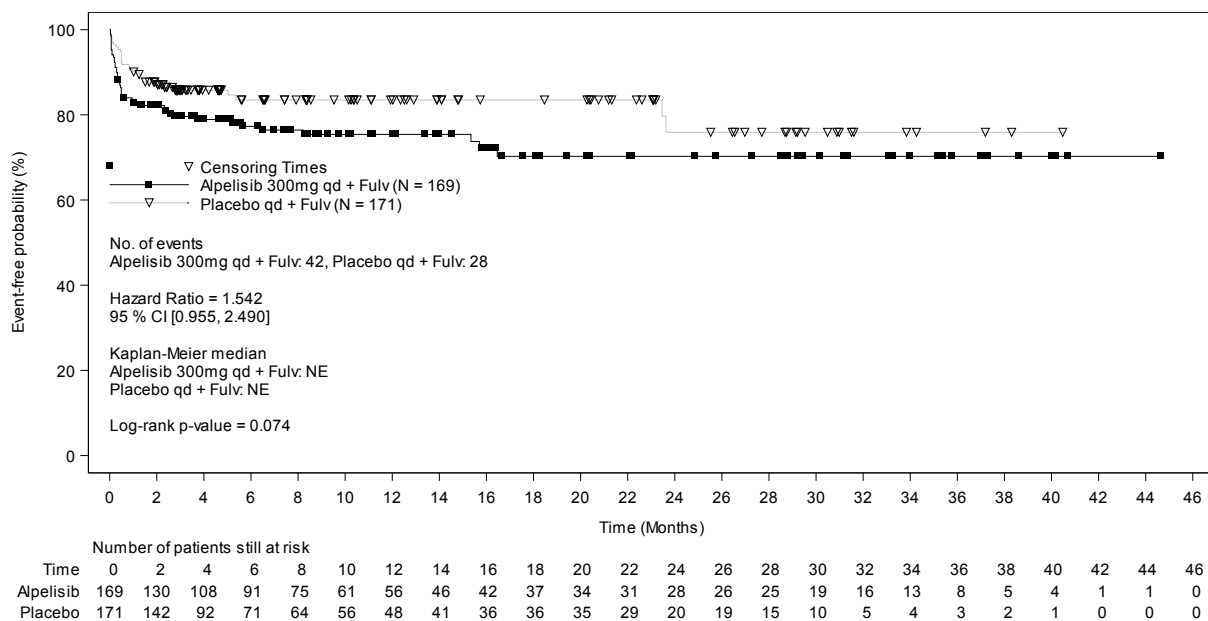


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fatigue (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

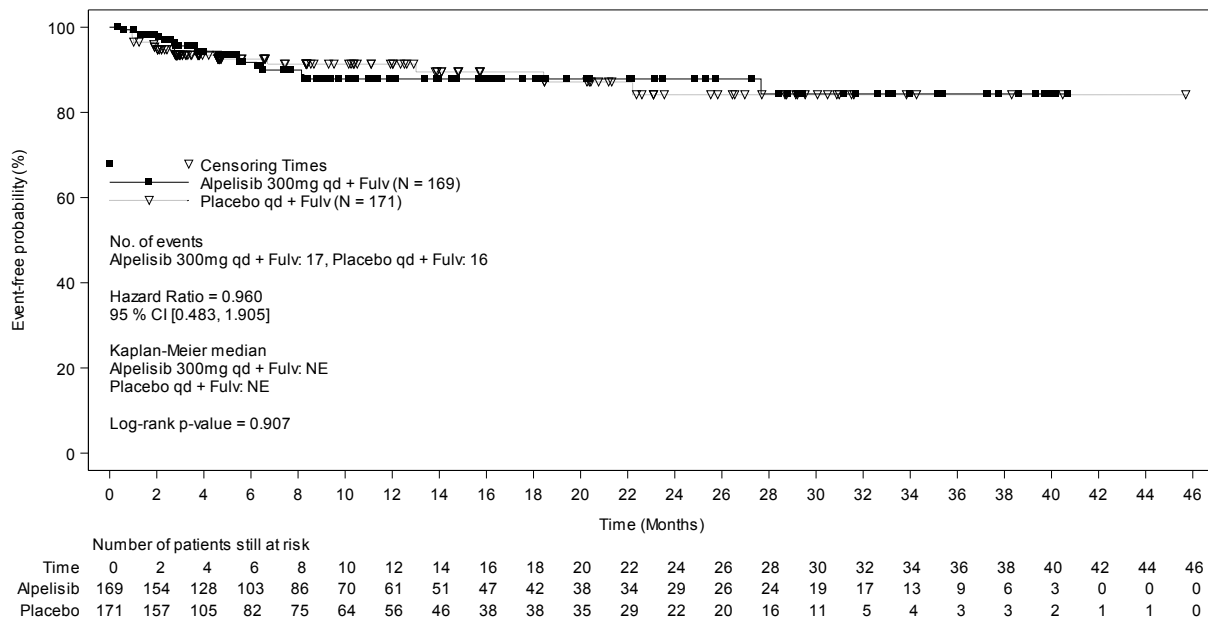


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

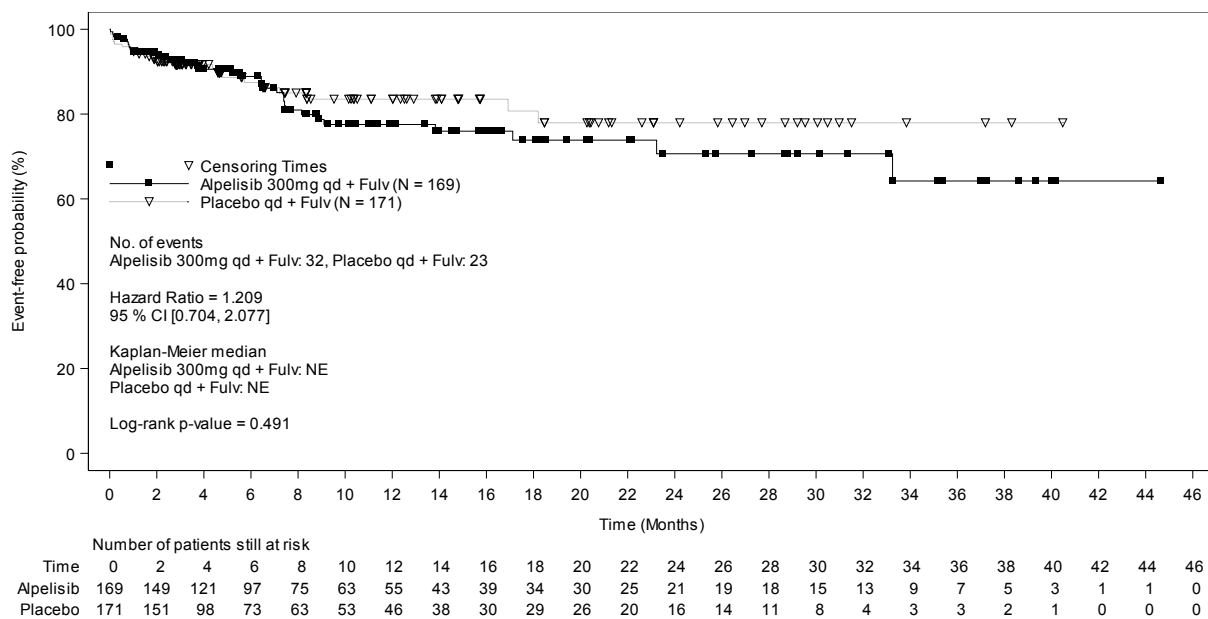


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kopfschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

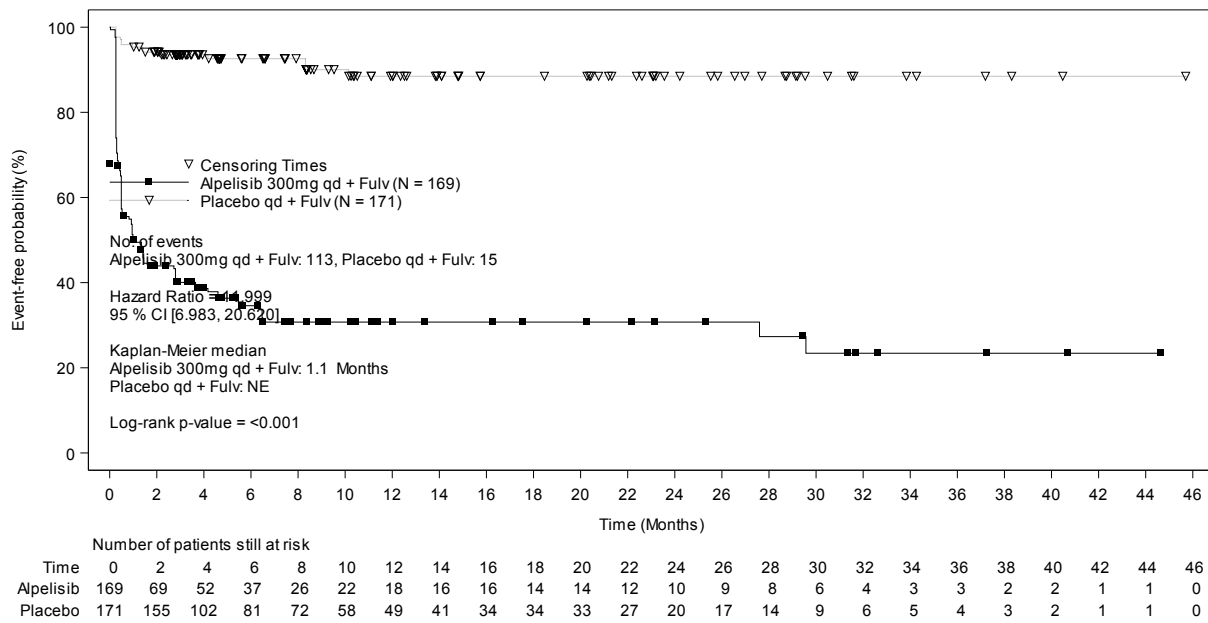


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

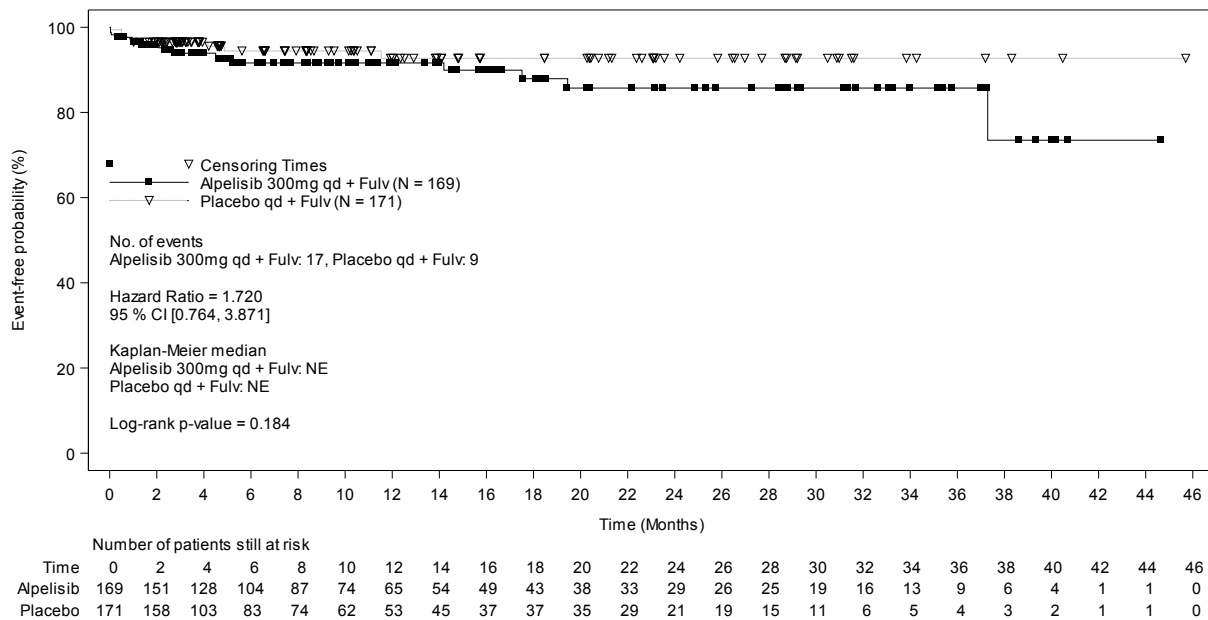


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypertonie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

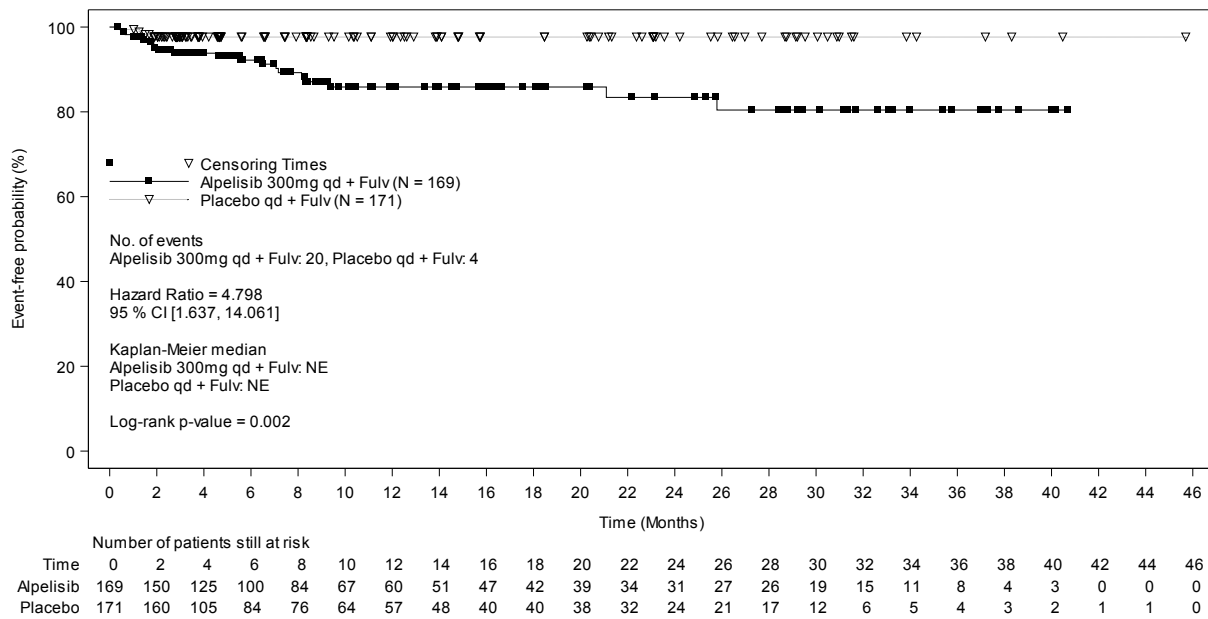


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypokaliämie (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

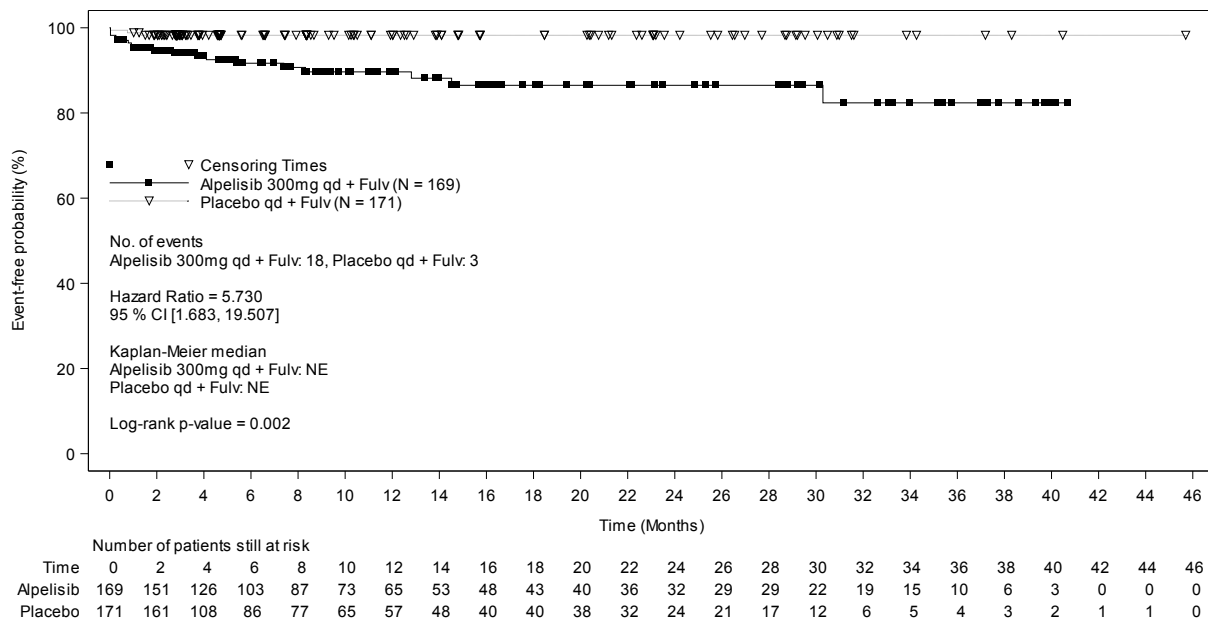


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schlaflosigkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

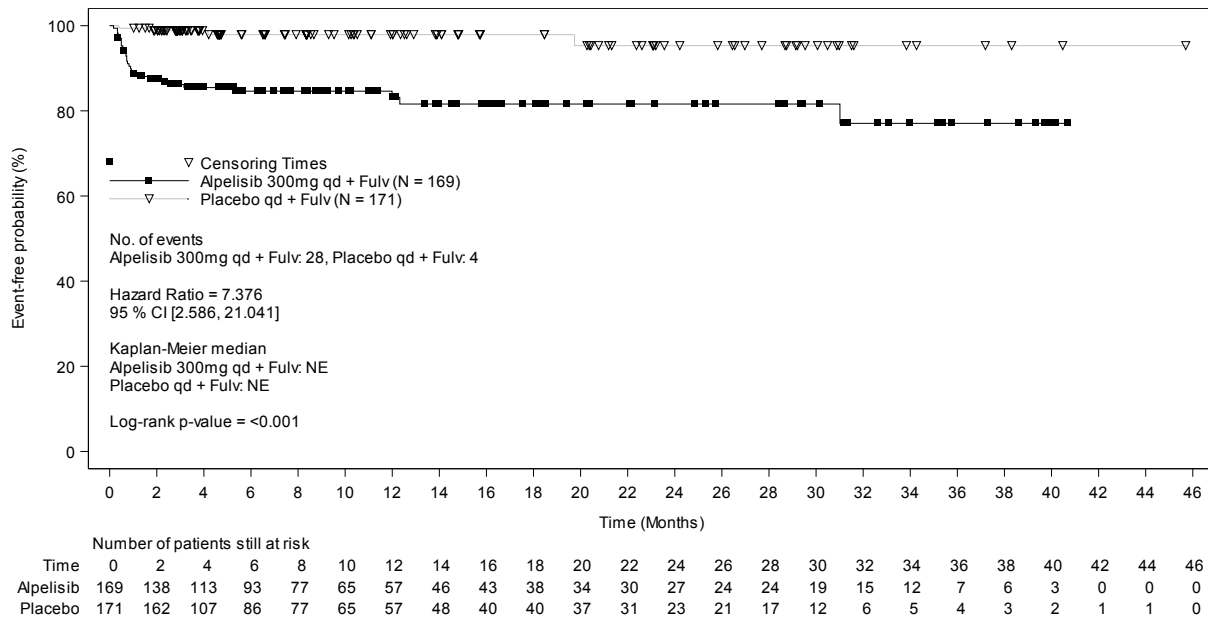


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schleimhautentzündung (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

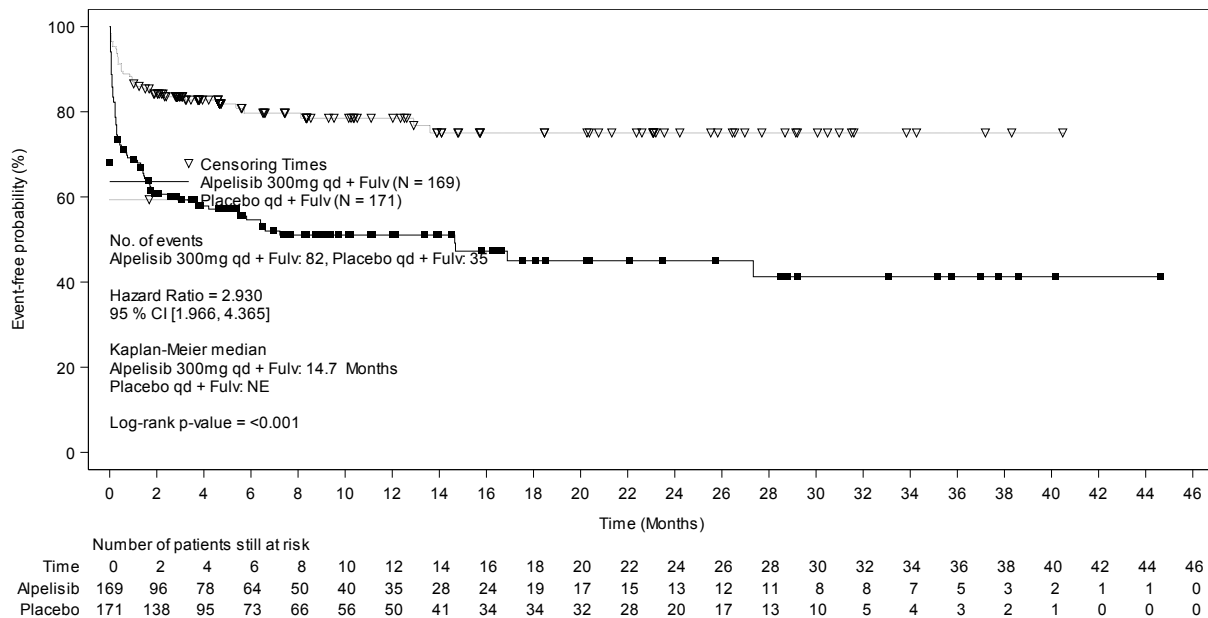


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

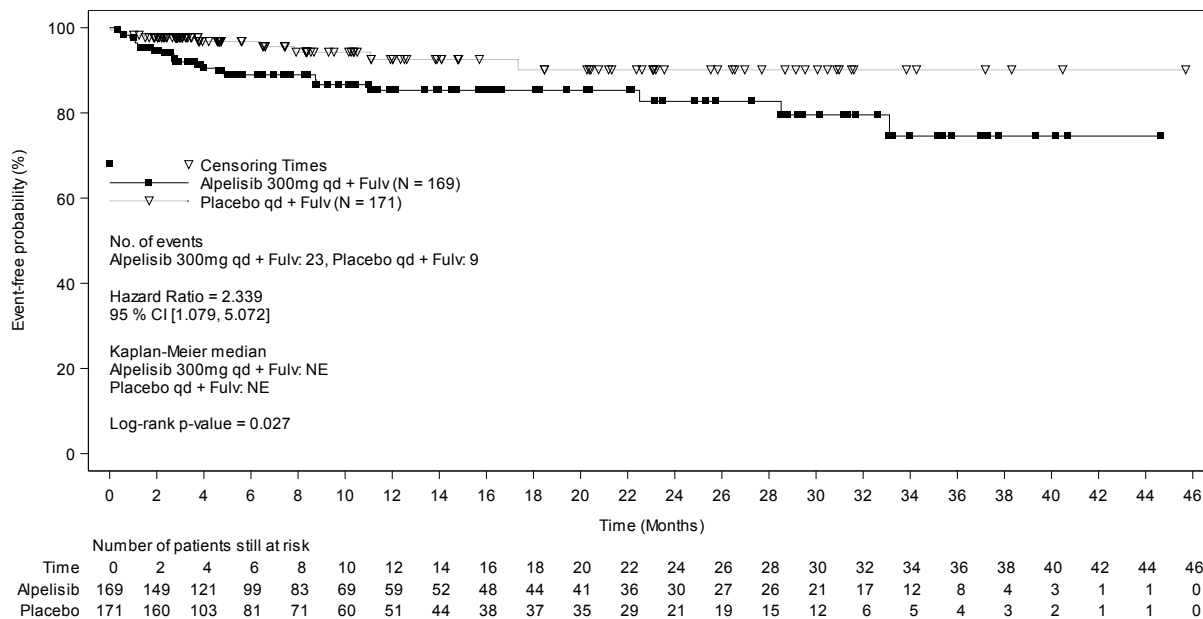


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Periphere Ödeme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

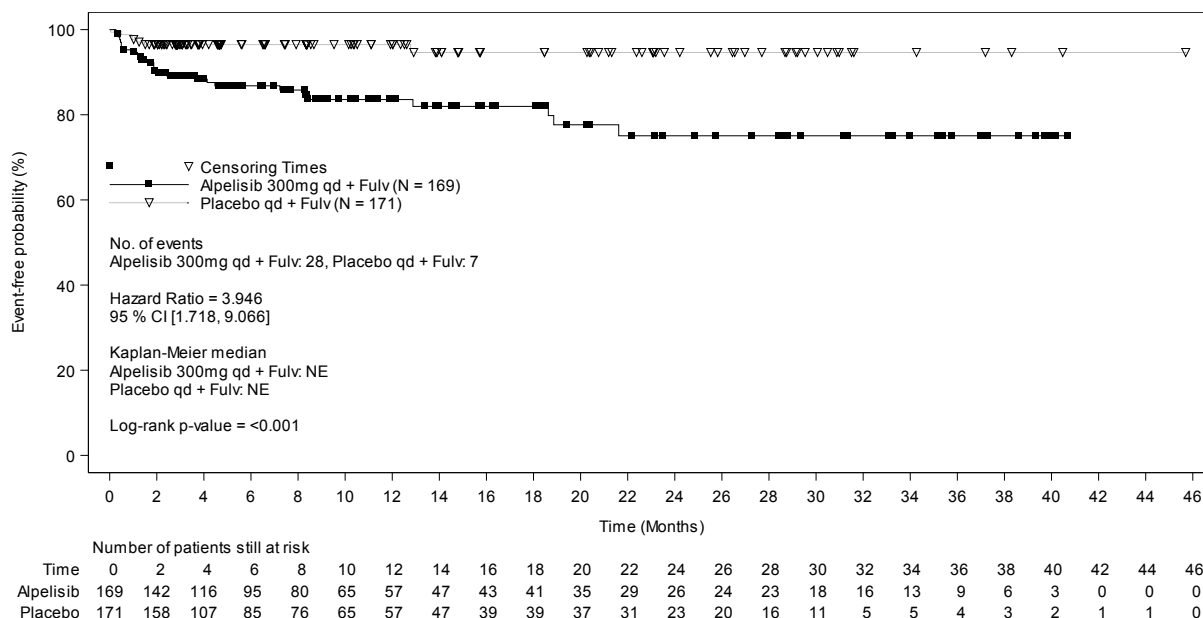


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Juckreiz (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

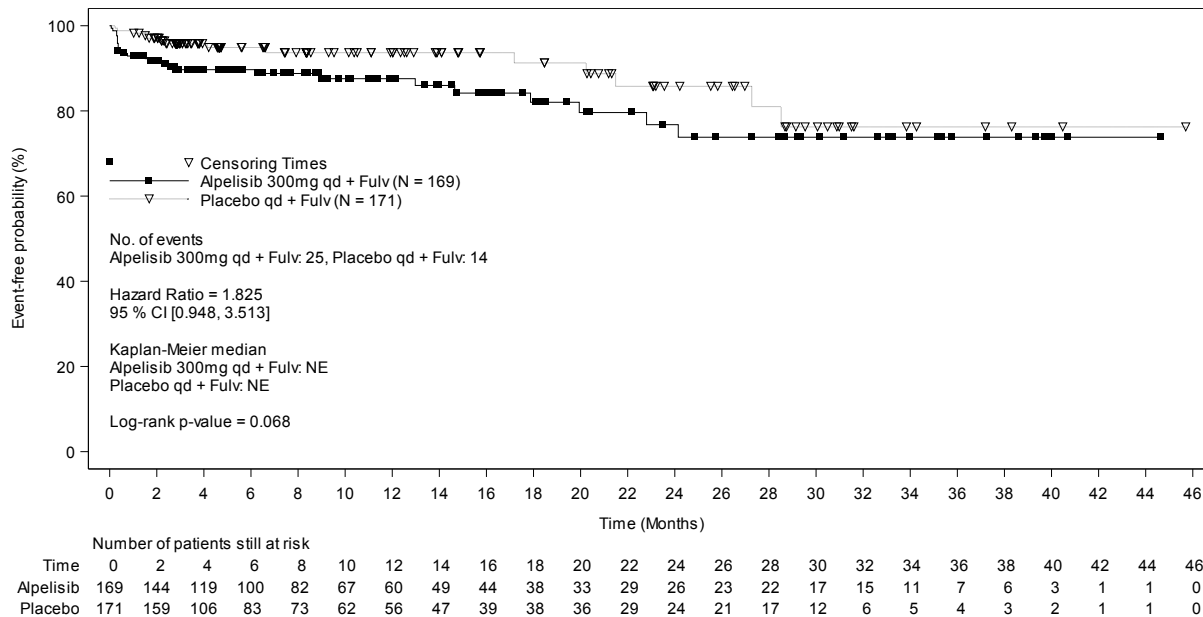


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

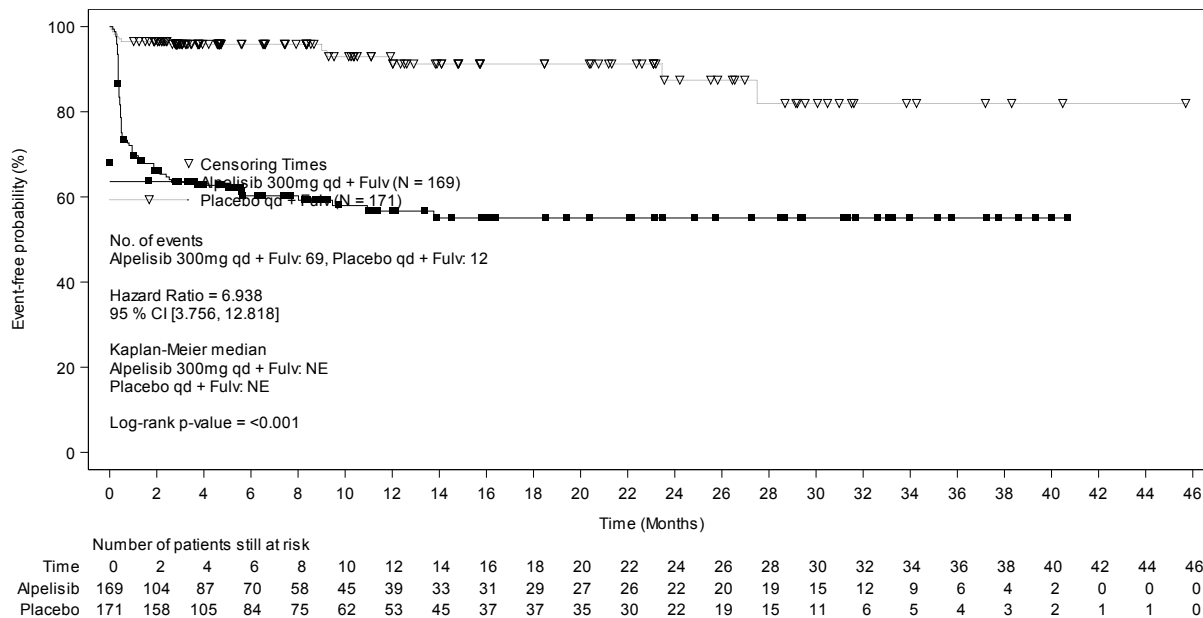


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

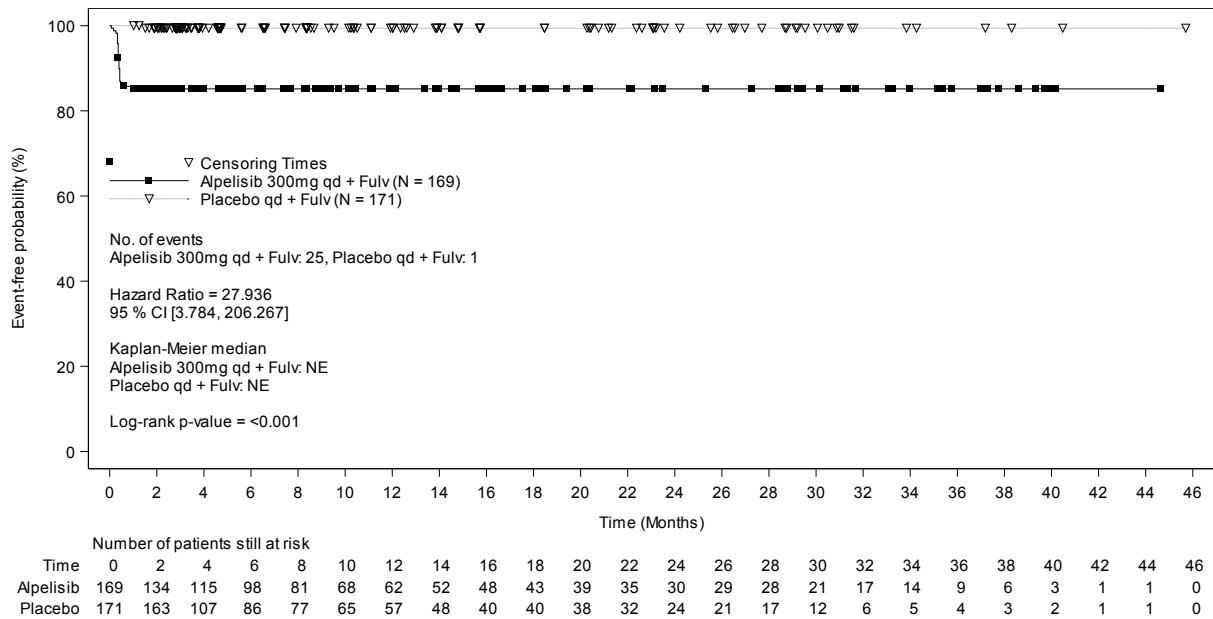


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Makulopapulöser Hautausschlag (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

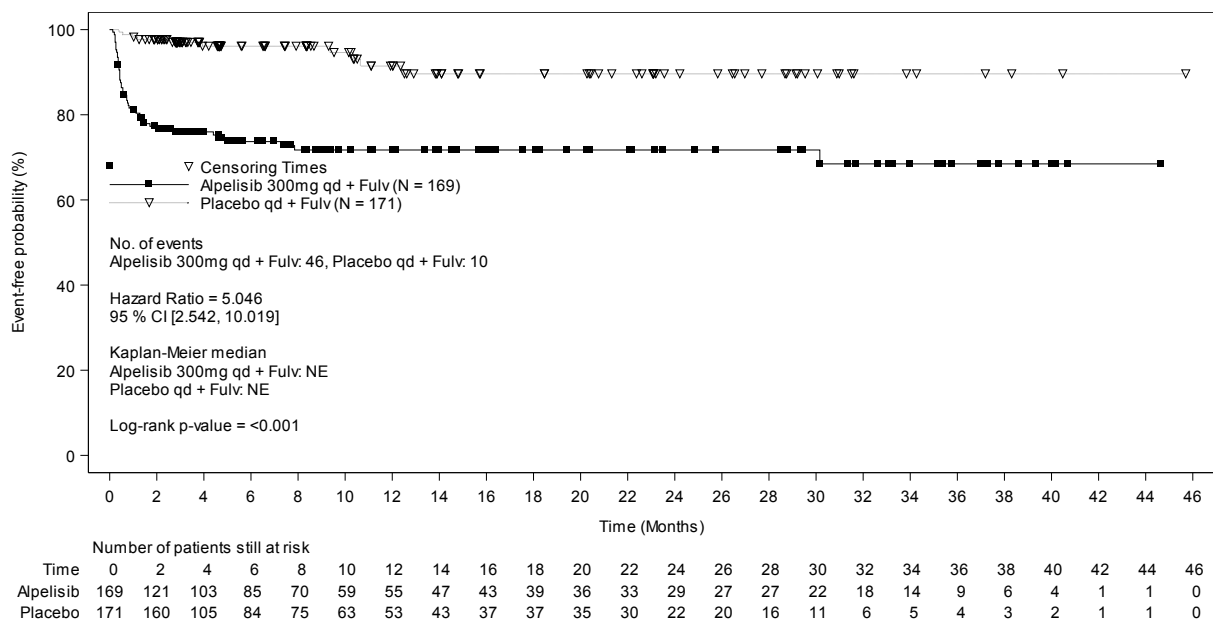


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stomatitis (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

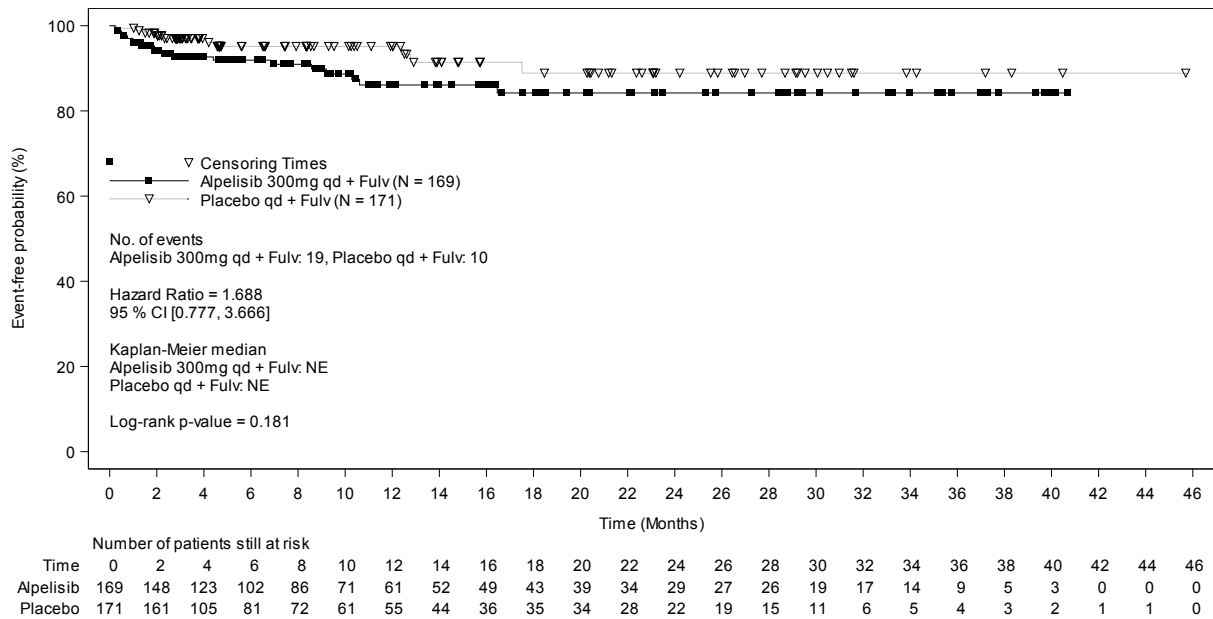


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Harnwegsinfektion (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

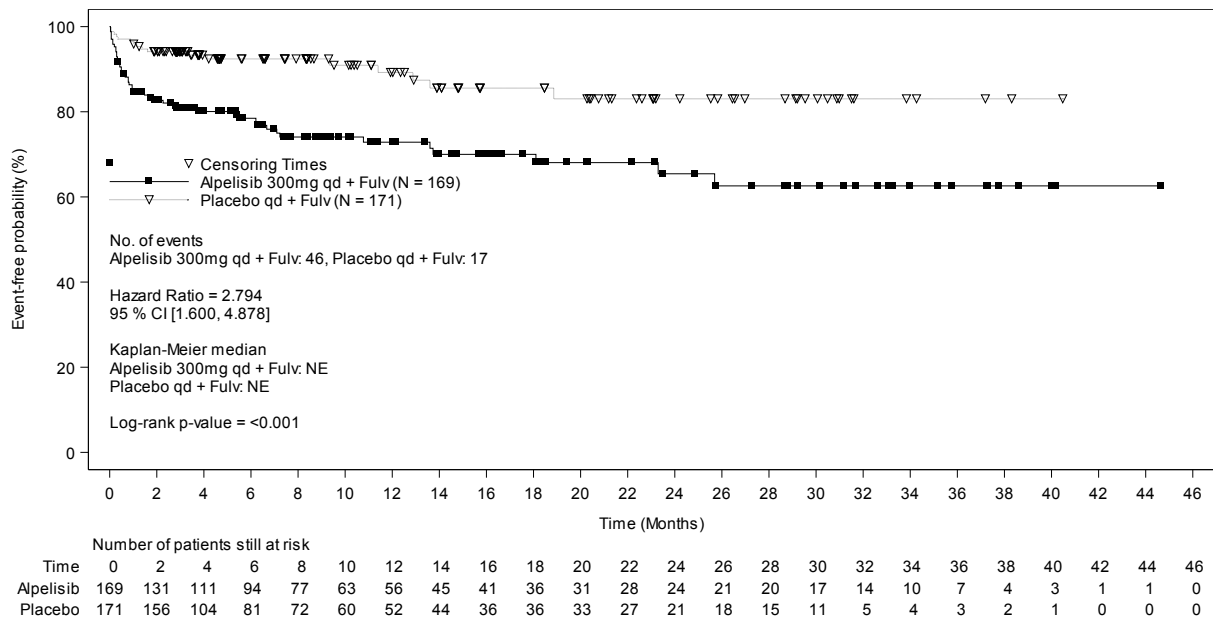


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erbrechen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

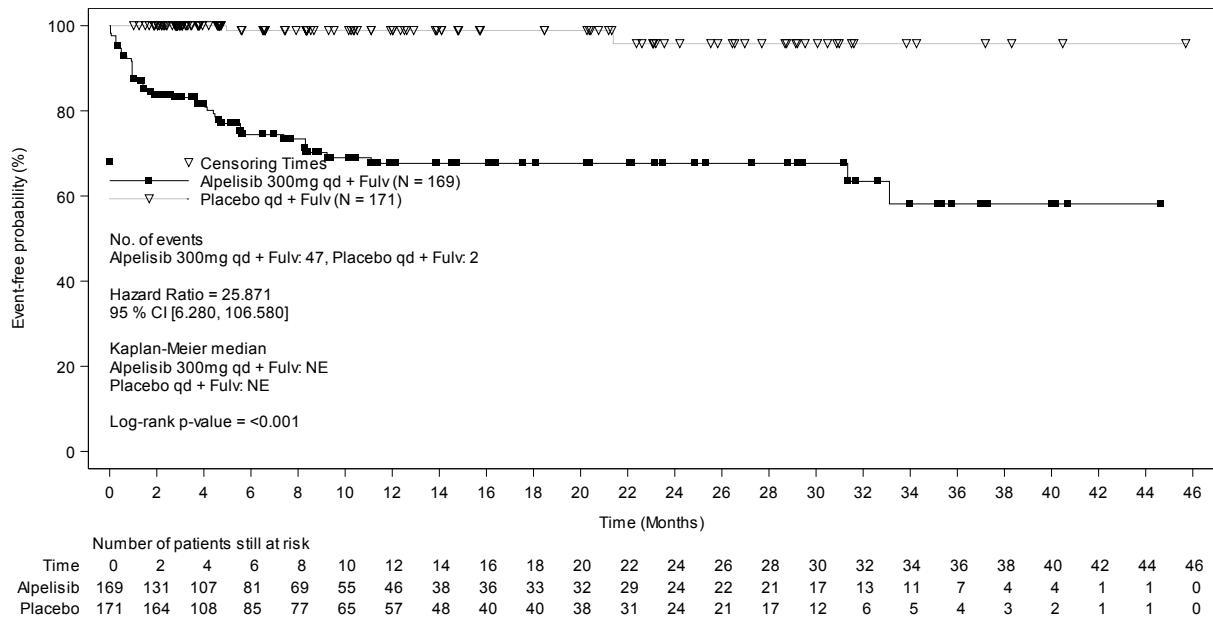


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gewichtsabnahme (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

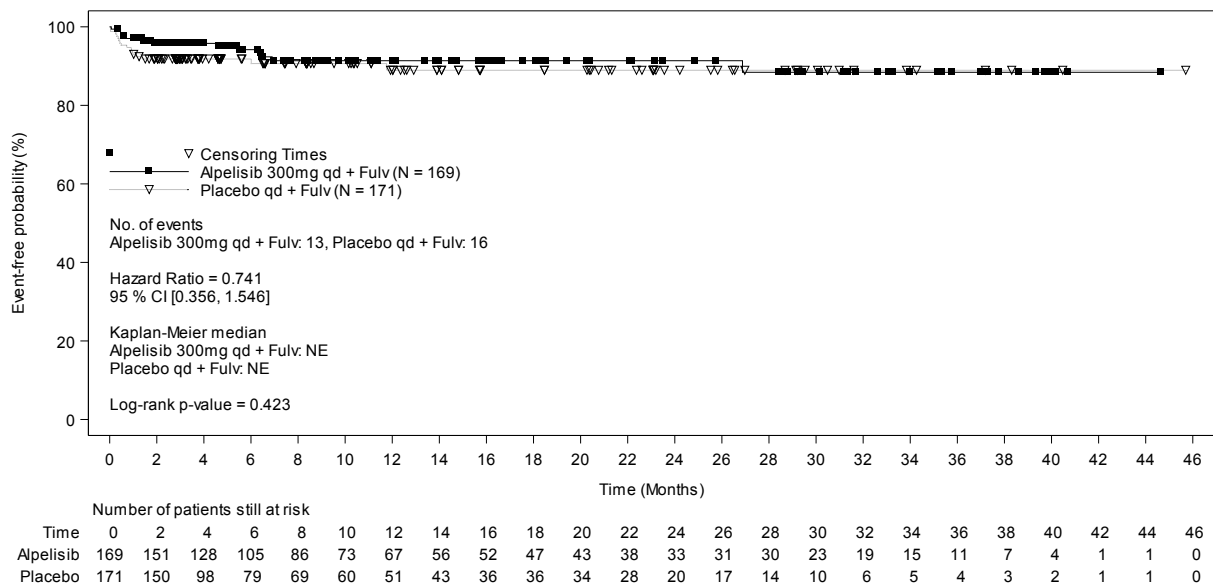


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Obstipation (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

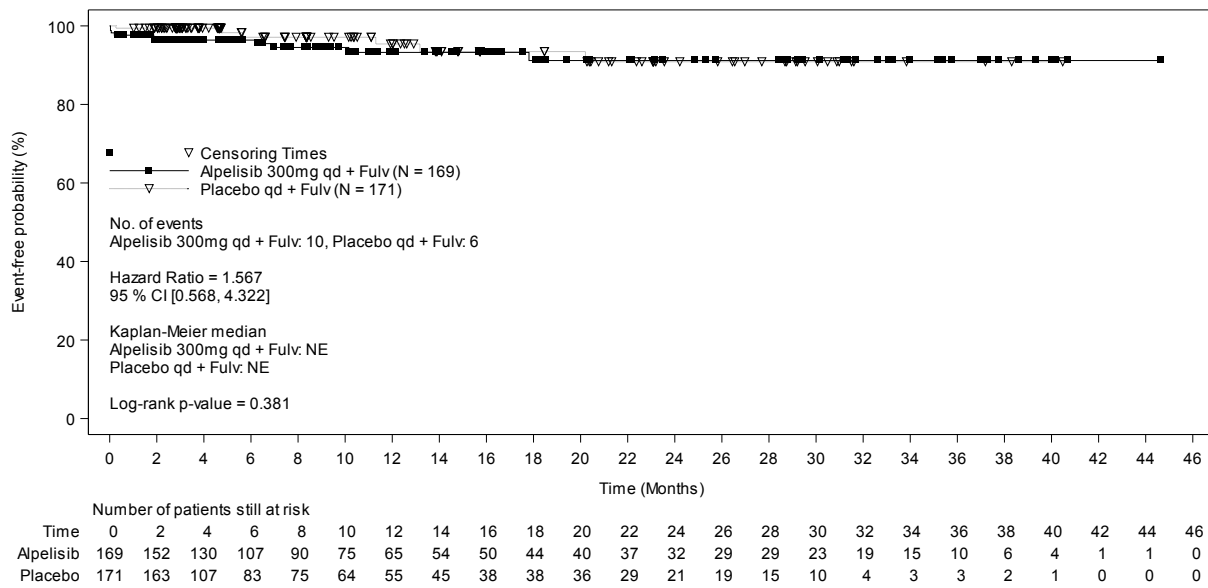


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Oberbauchschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

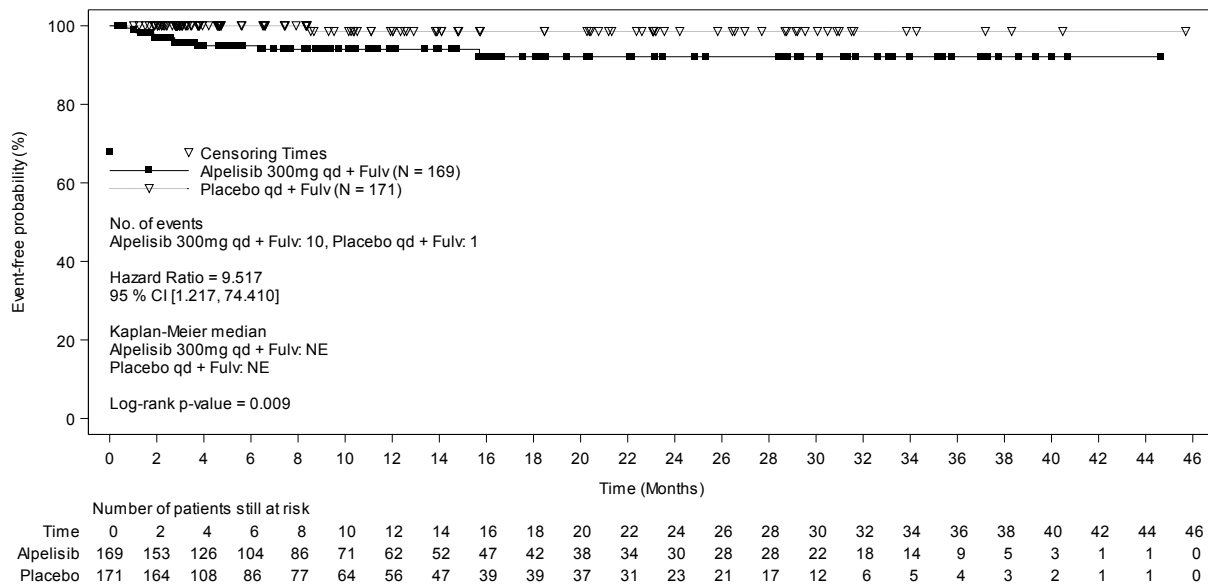


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aphthöse Ulzeration (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

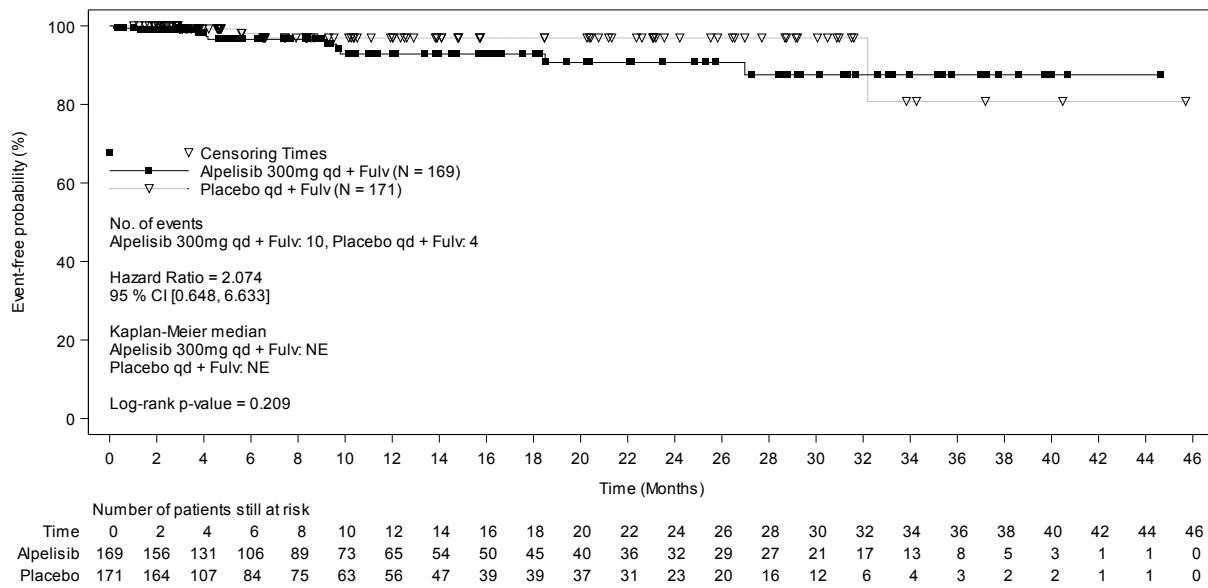


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Zahnschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

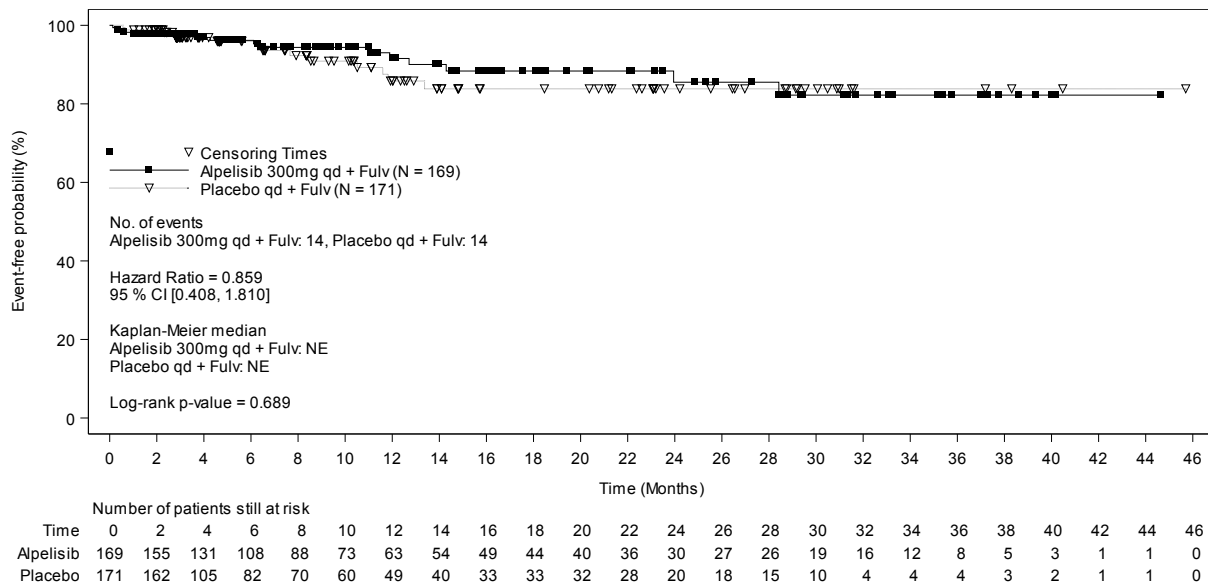


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Nasopharyngitis (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

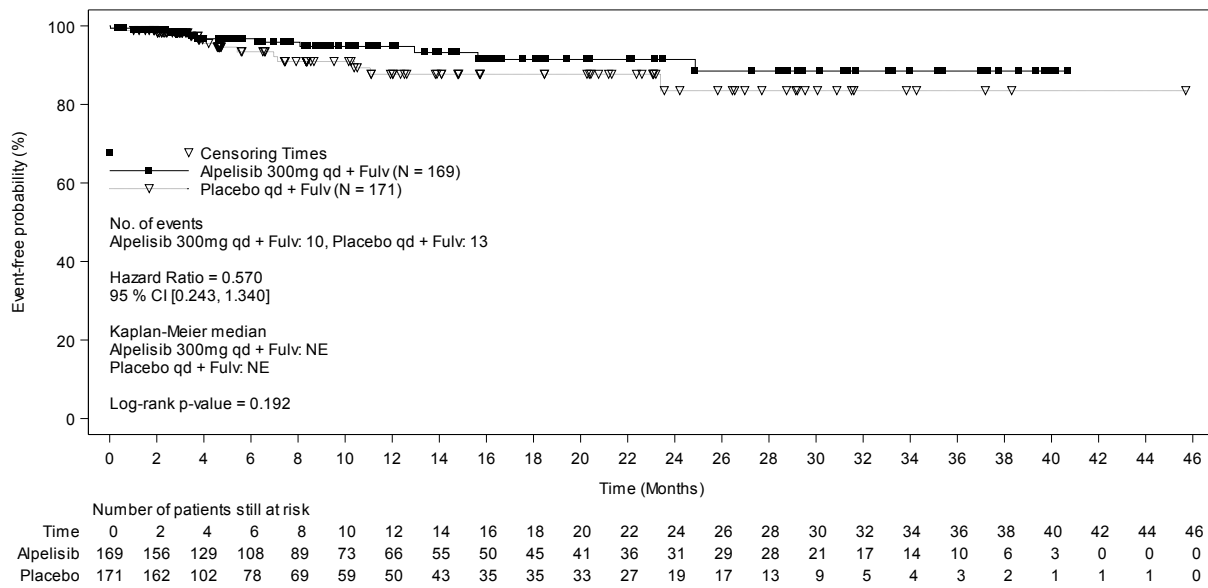


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektion des oberen Respirationstrakts (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

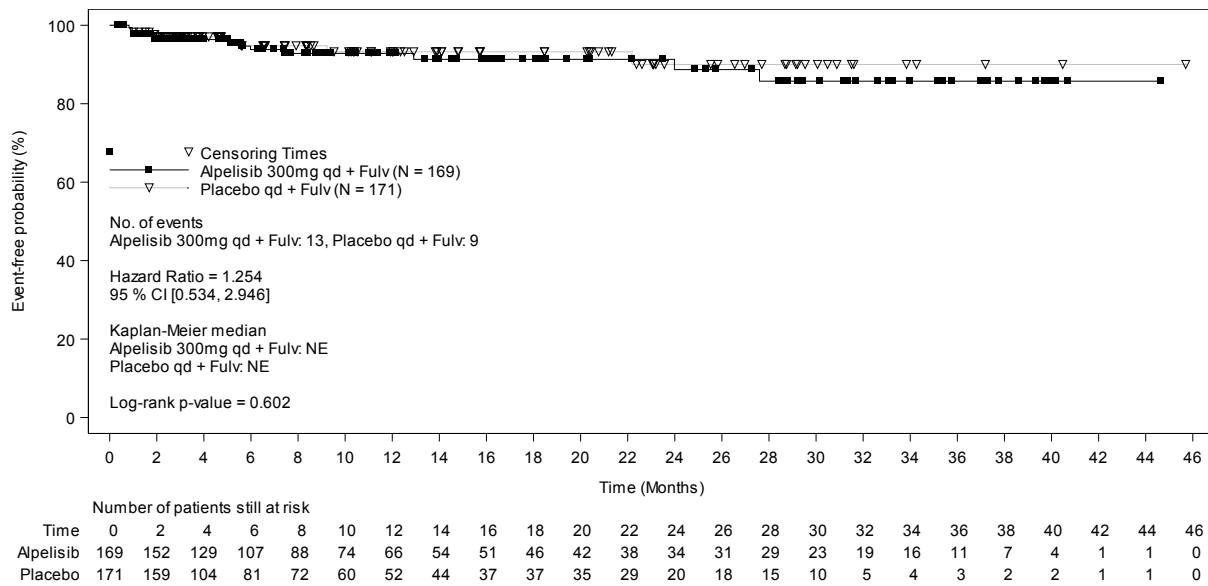


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lipase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

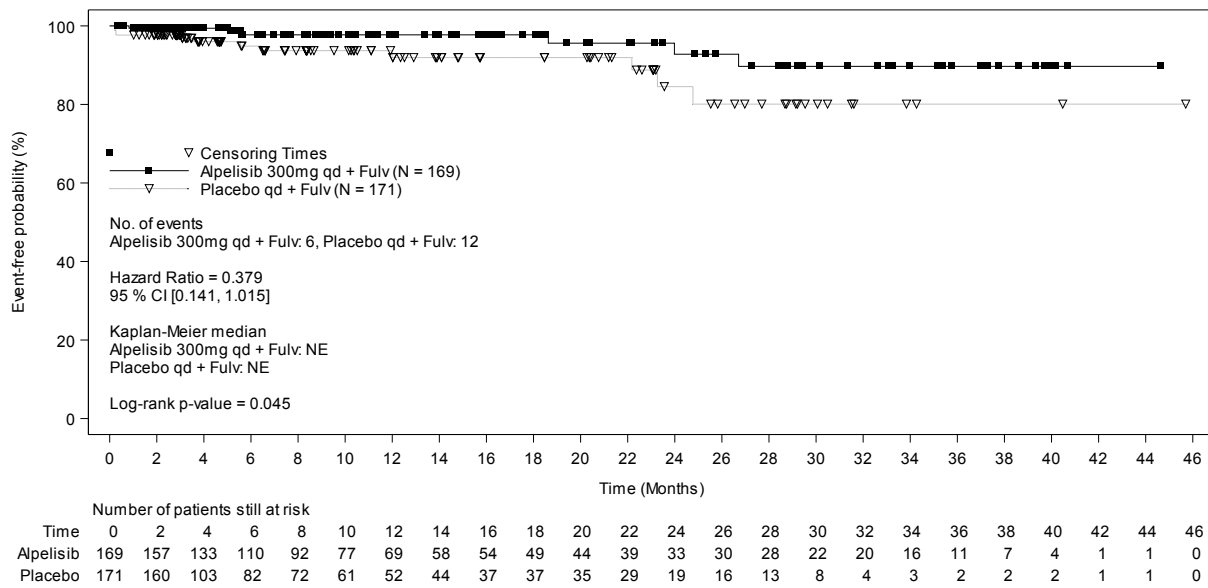


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Amylase erhöht (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

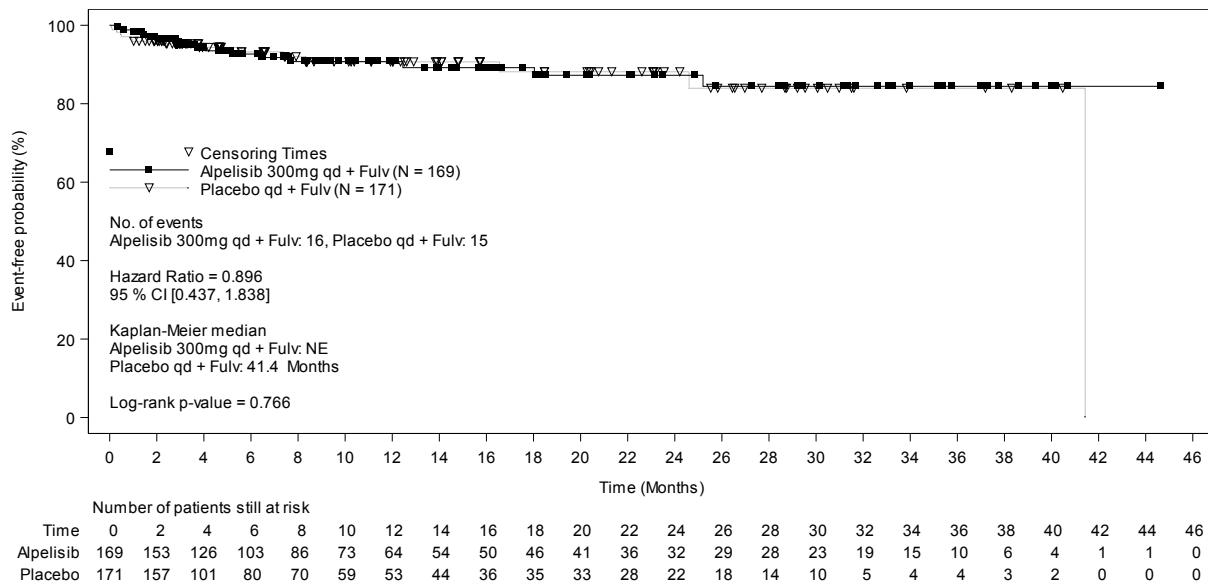


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Extremitätenschmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

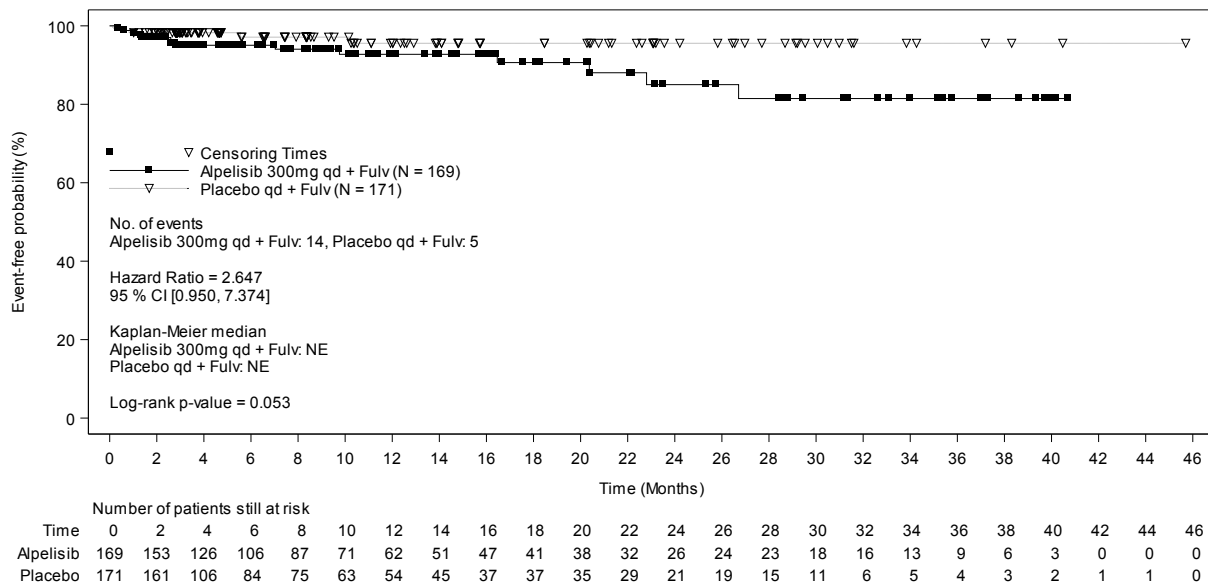


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Muskelspasmen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

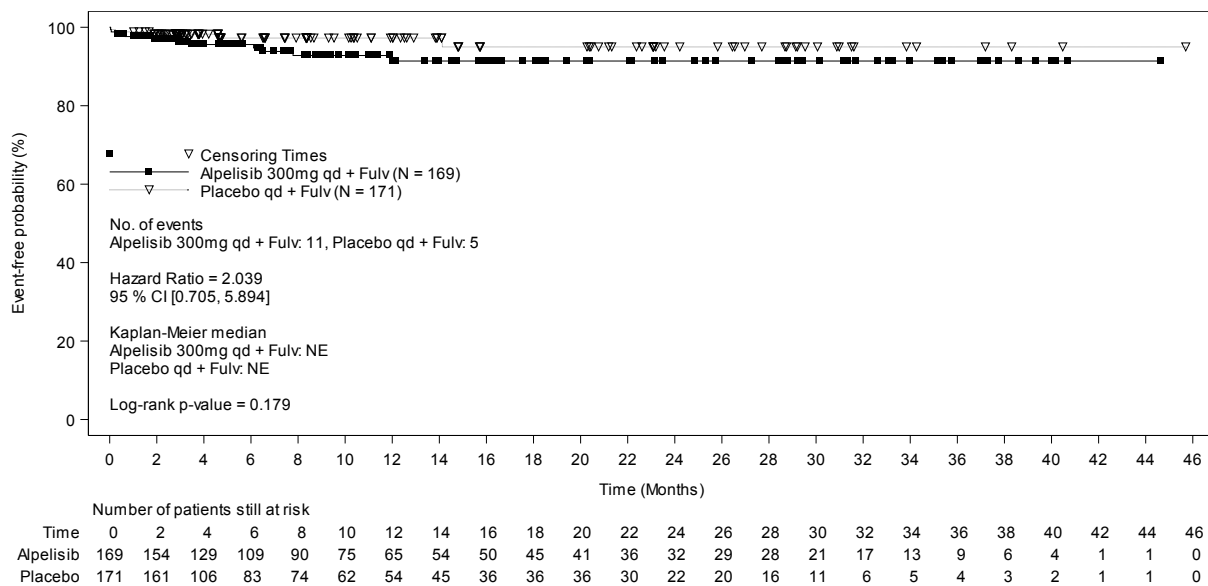


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Myalgien (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

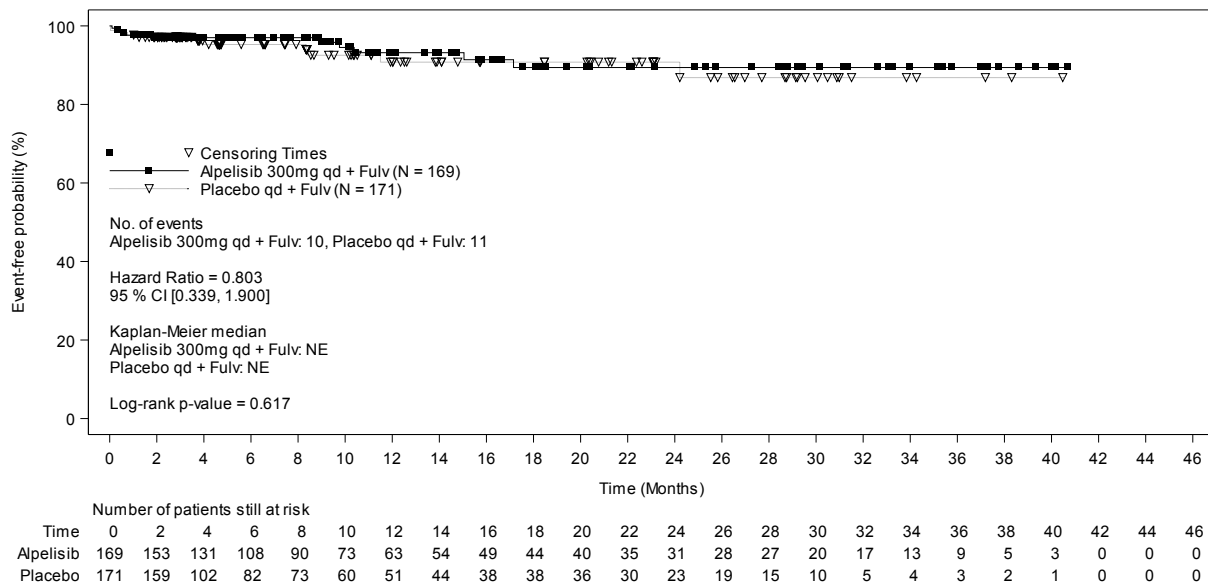


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Muskuloskelettale Schmerzen (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

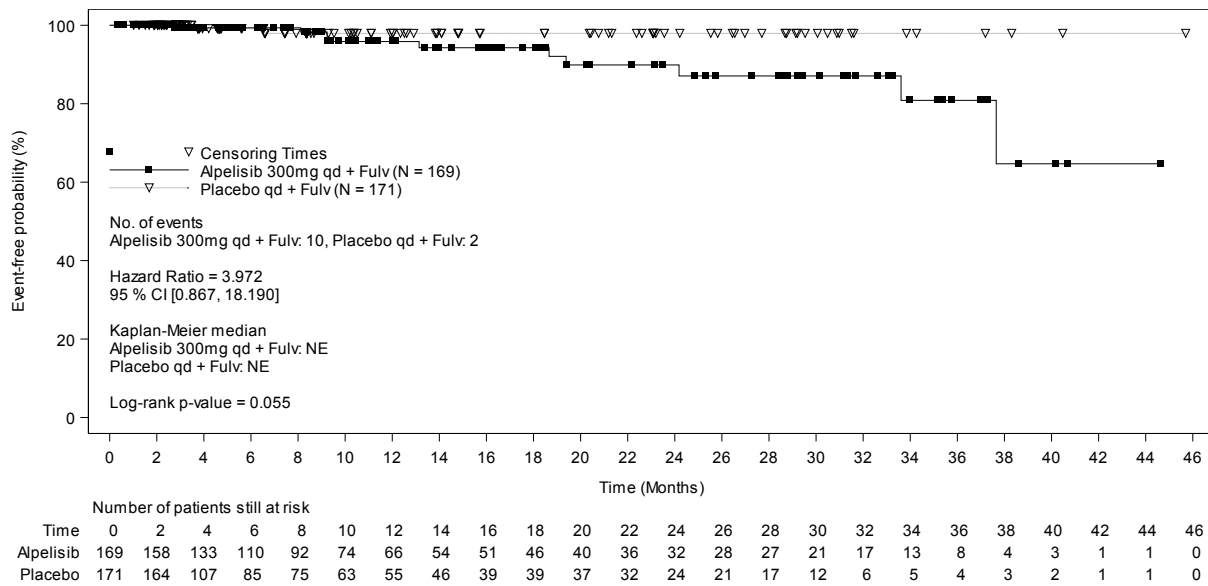


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

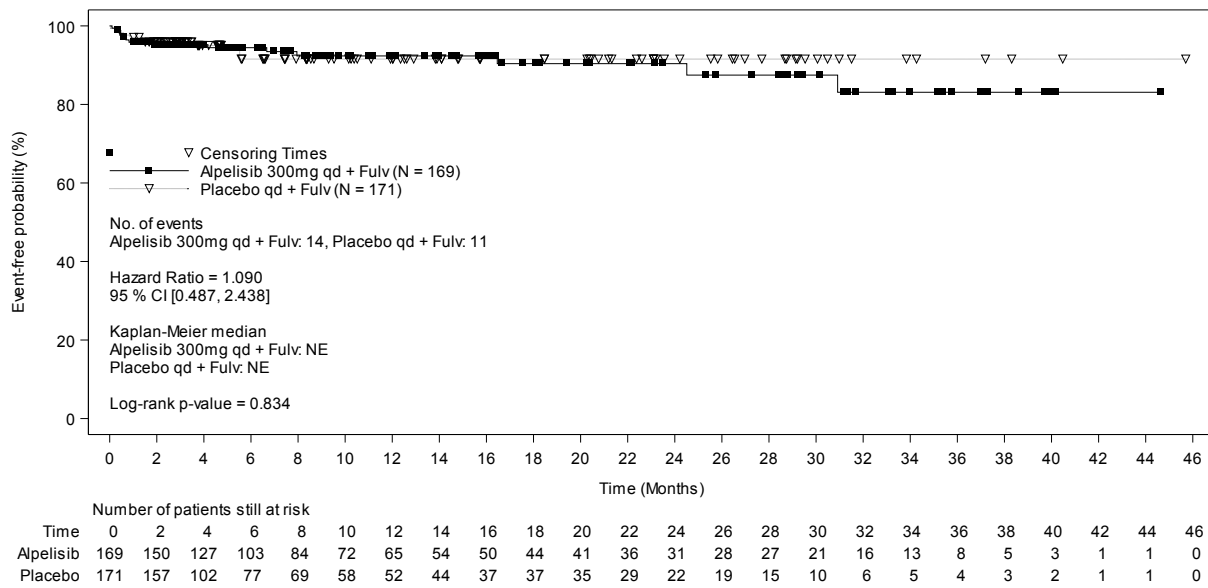


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwindel (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

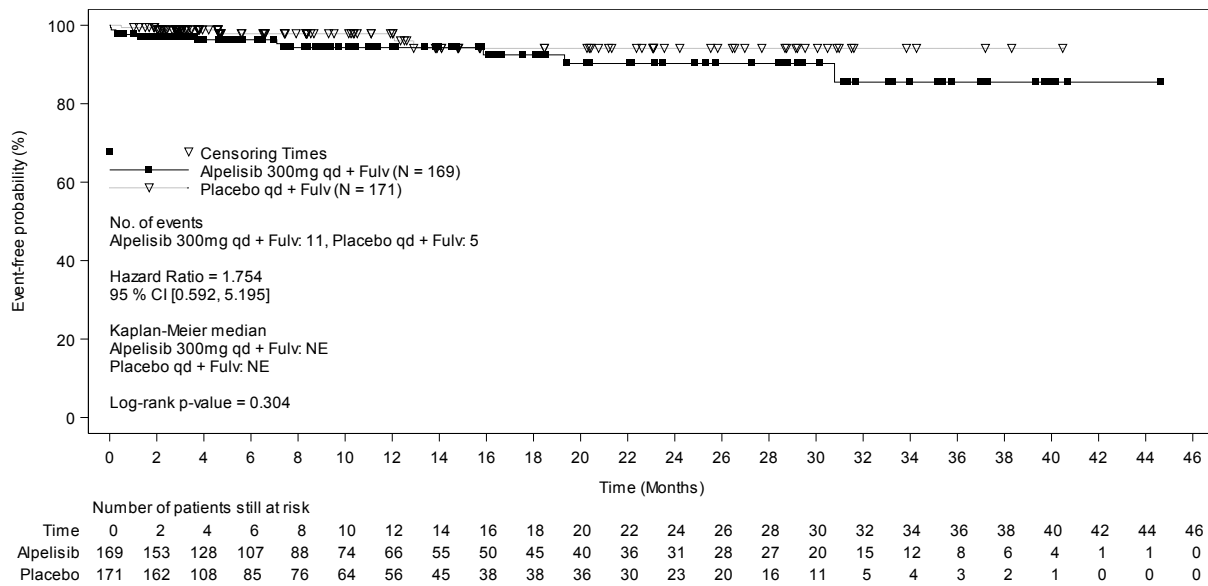


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ängstlichkeit (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

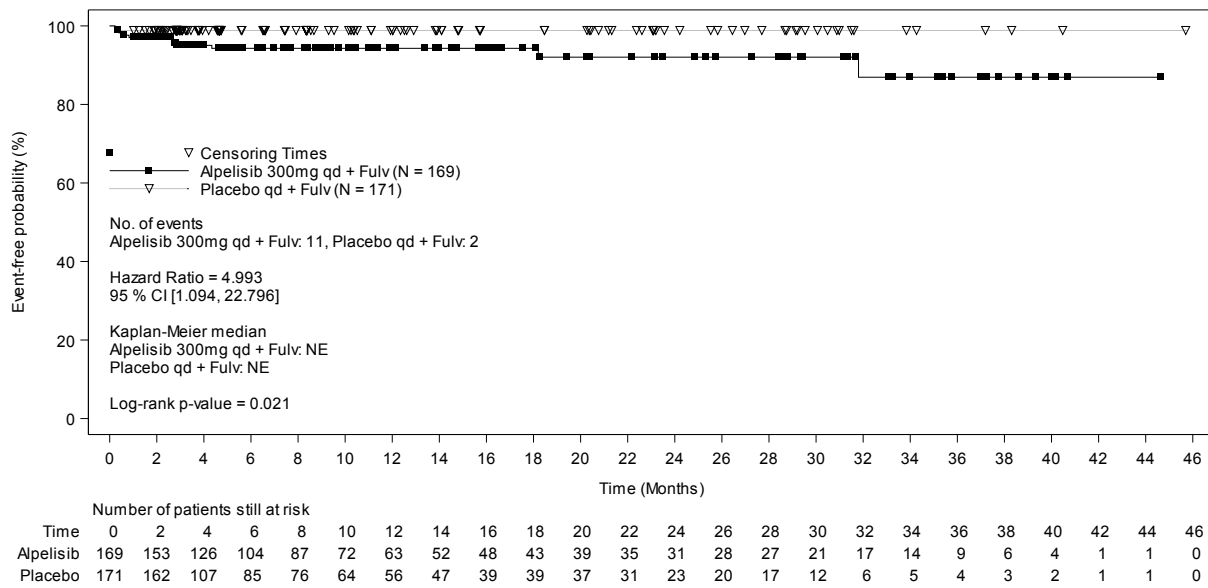


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erythem (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

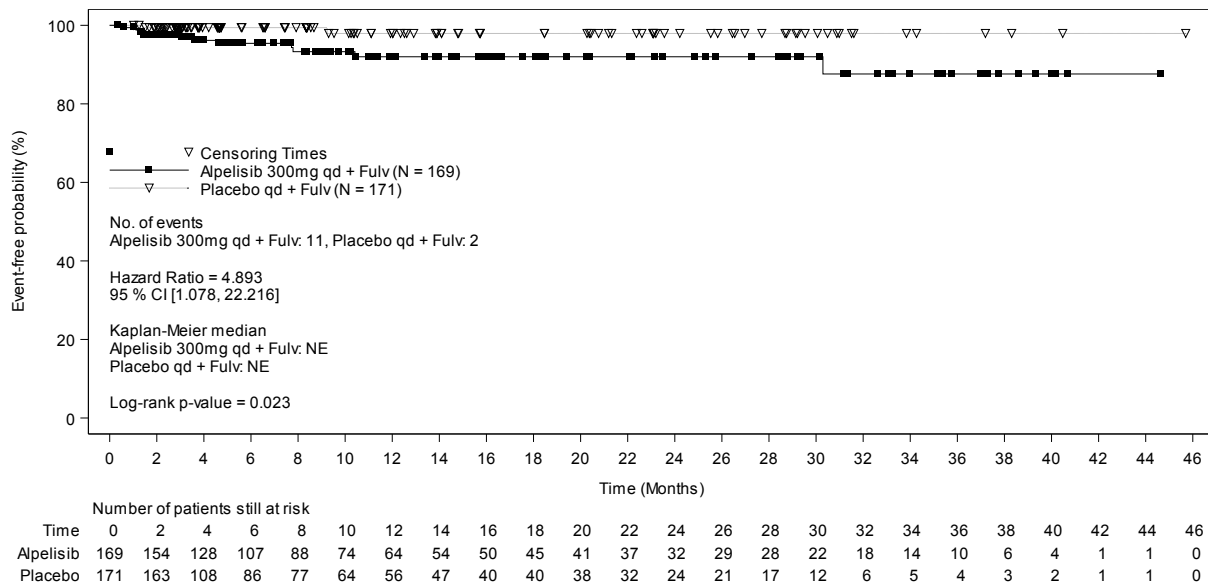


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lymphödem (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

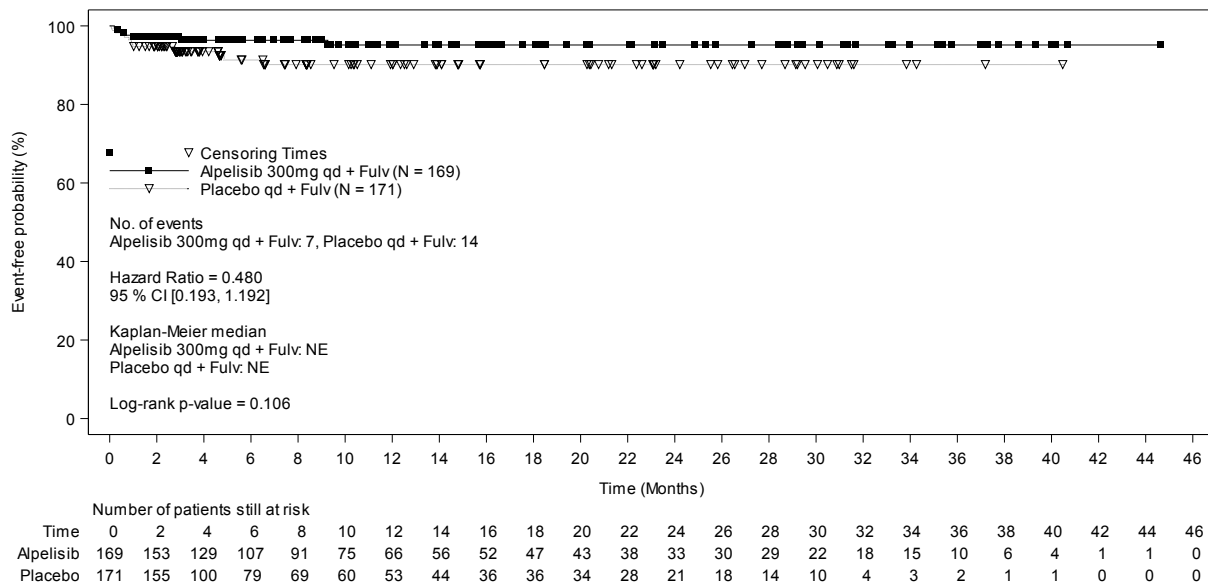


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aufsteigende Hitze (PT, Unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

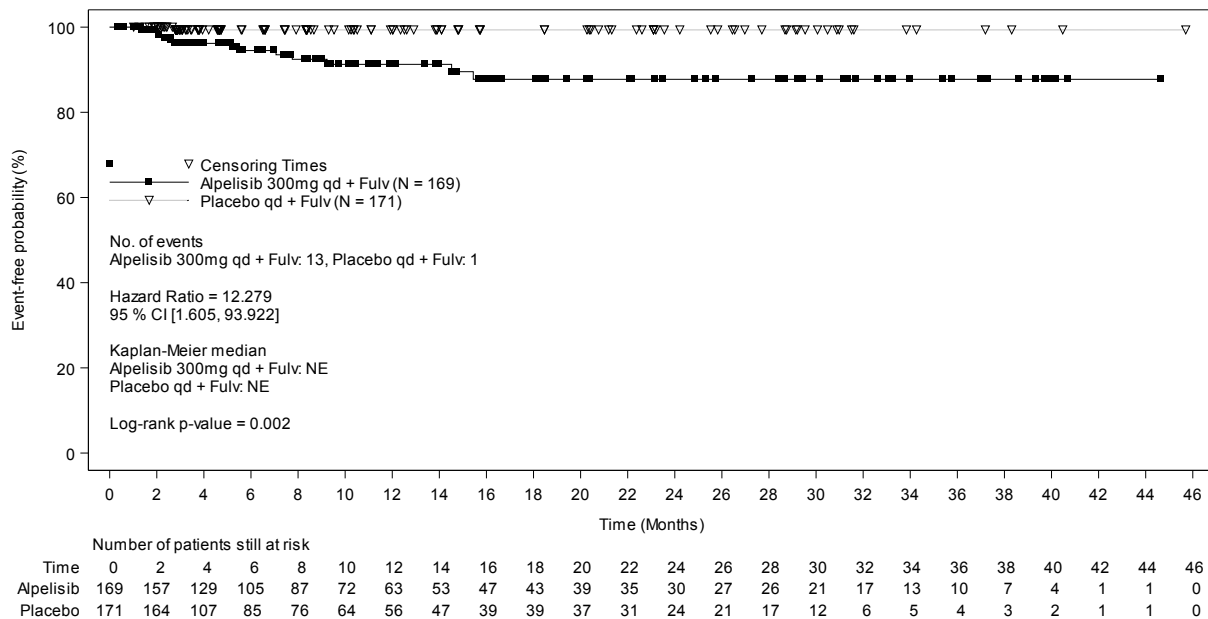


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhoe (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

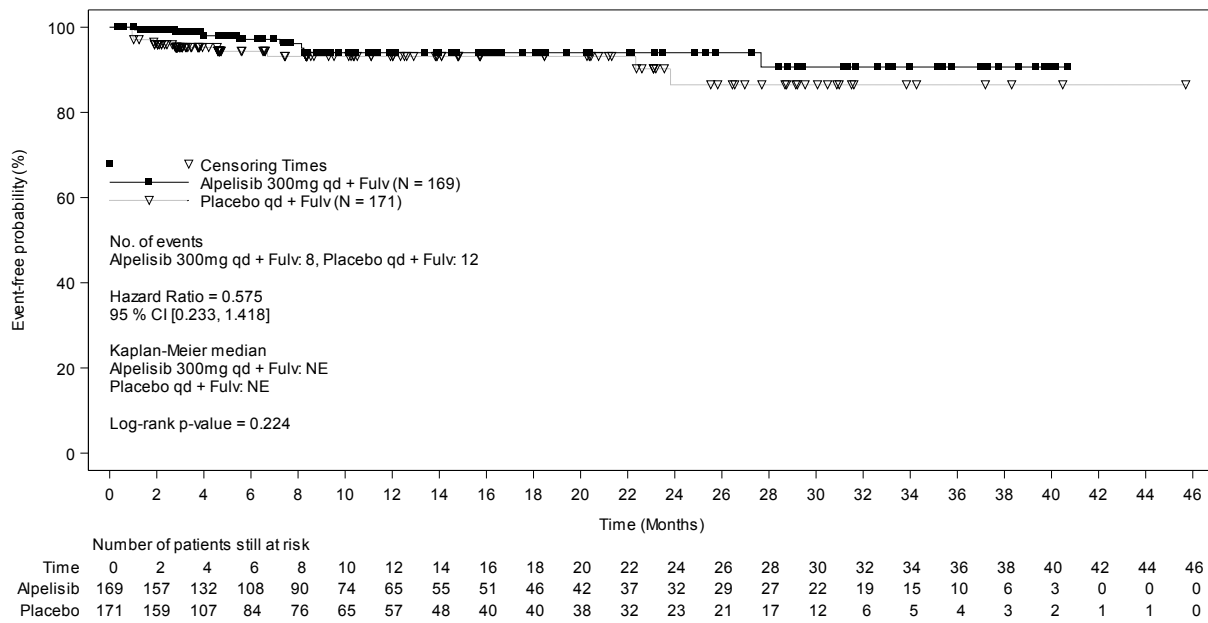


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gammaglutamyltransferase erhöht (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

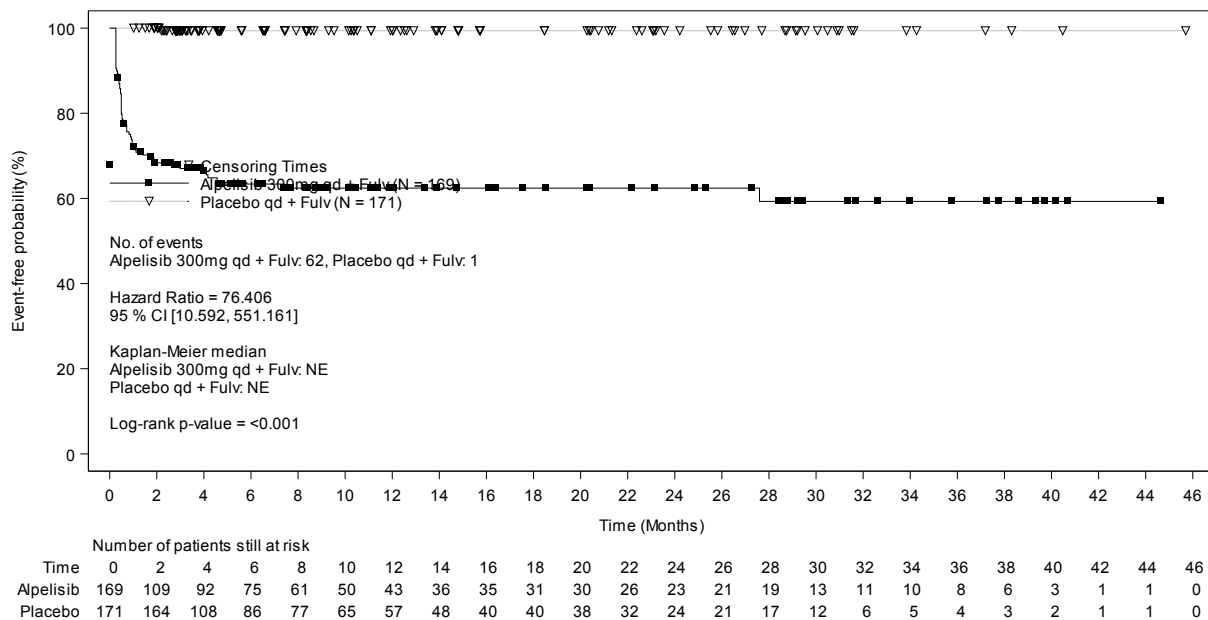


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

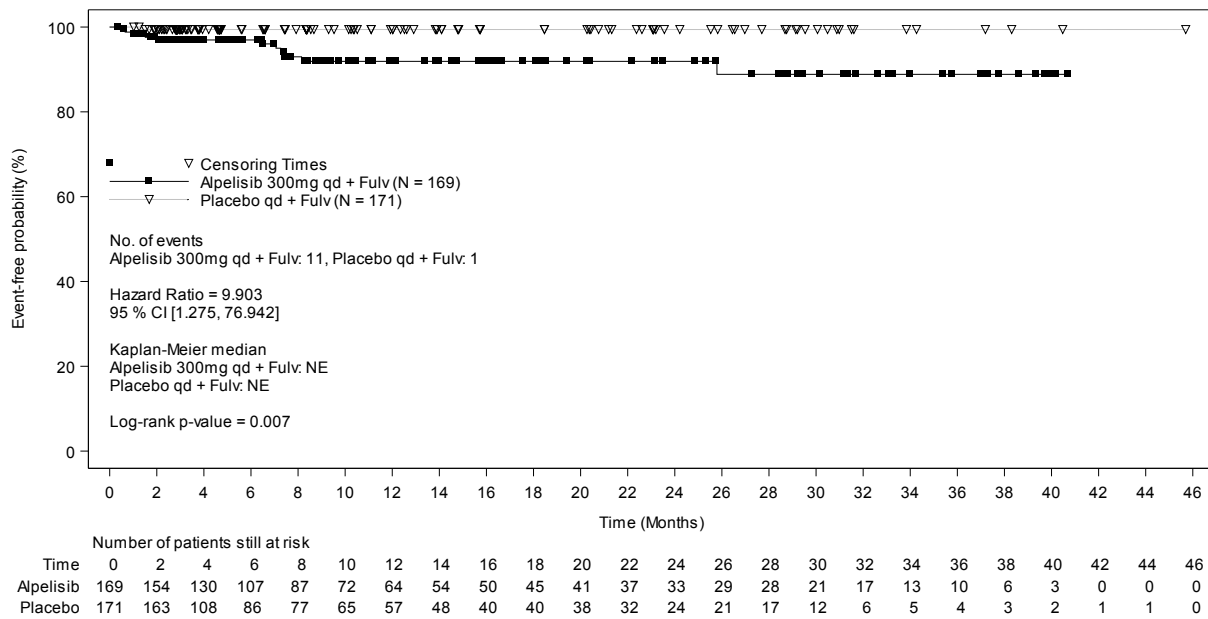


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypokaliämie (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

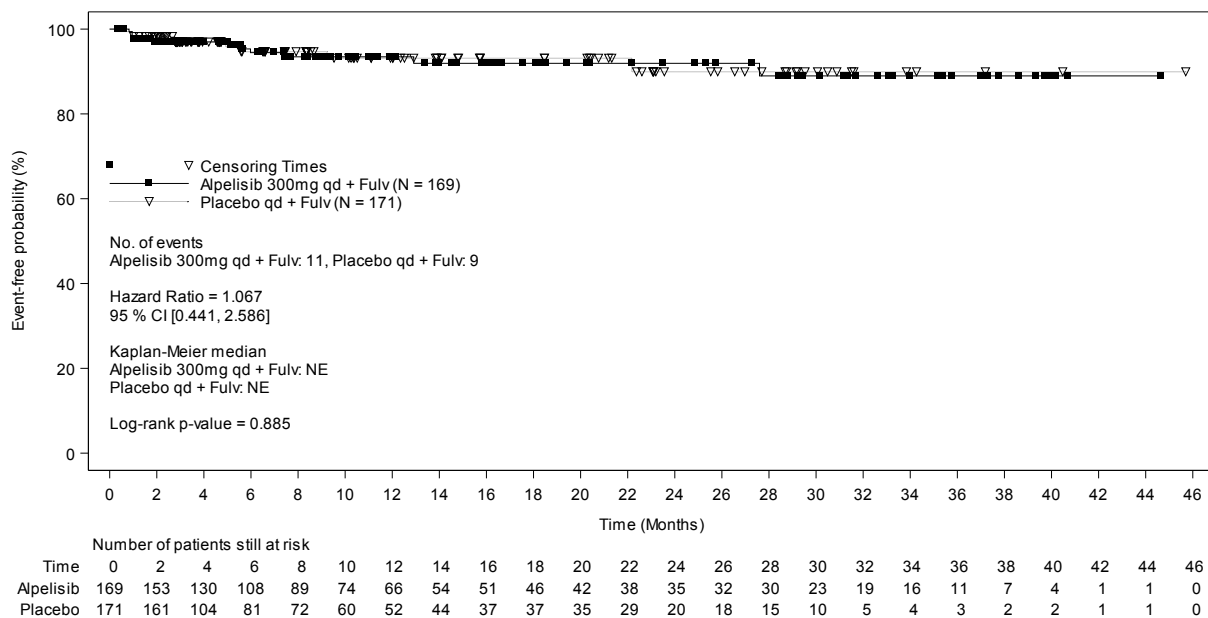


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Lipase erhöht (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

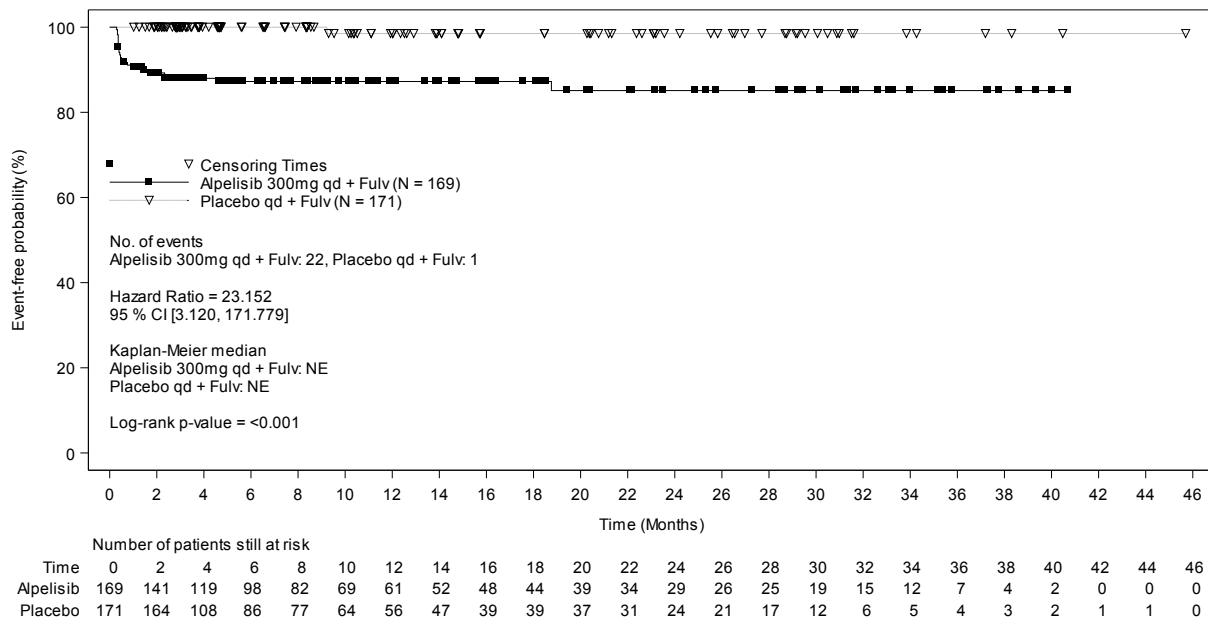


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

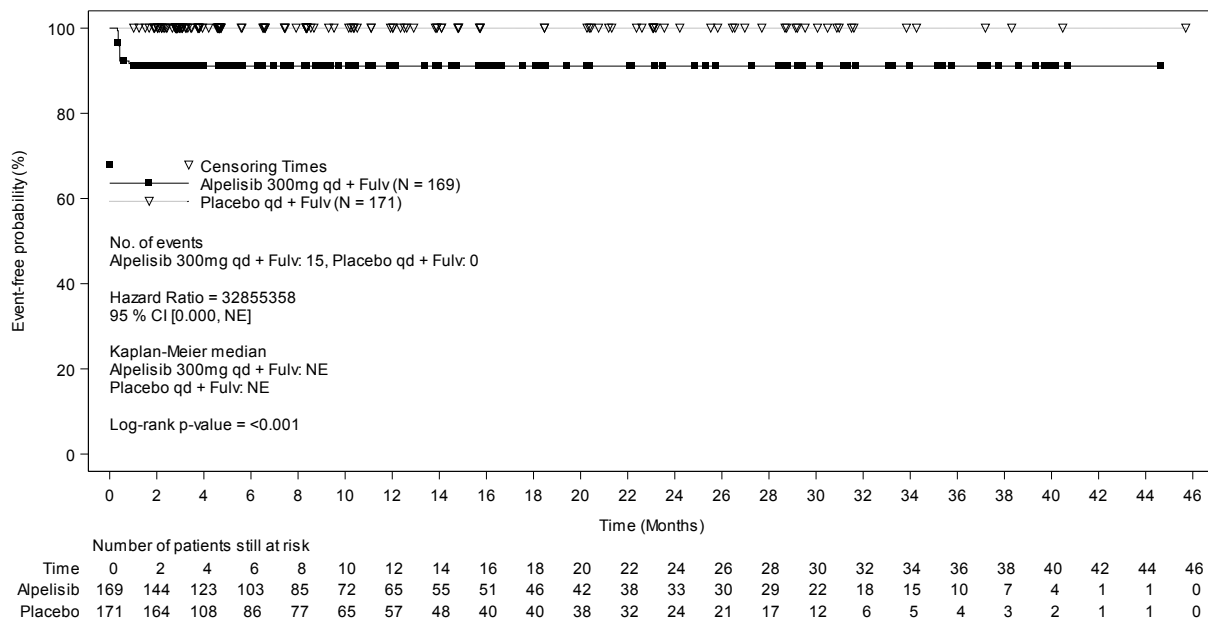


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Makulopapulöser Hautausschlag (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

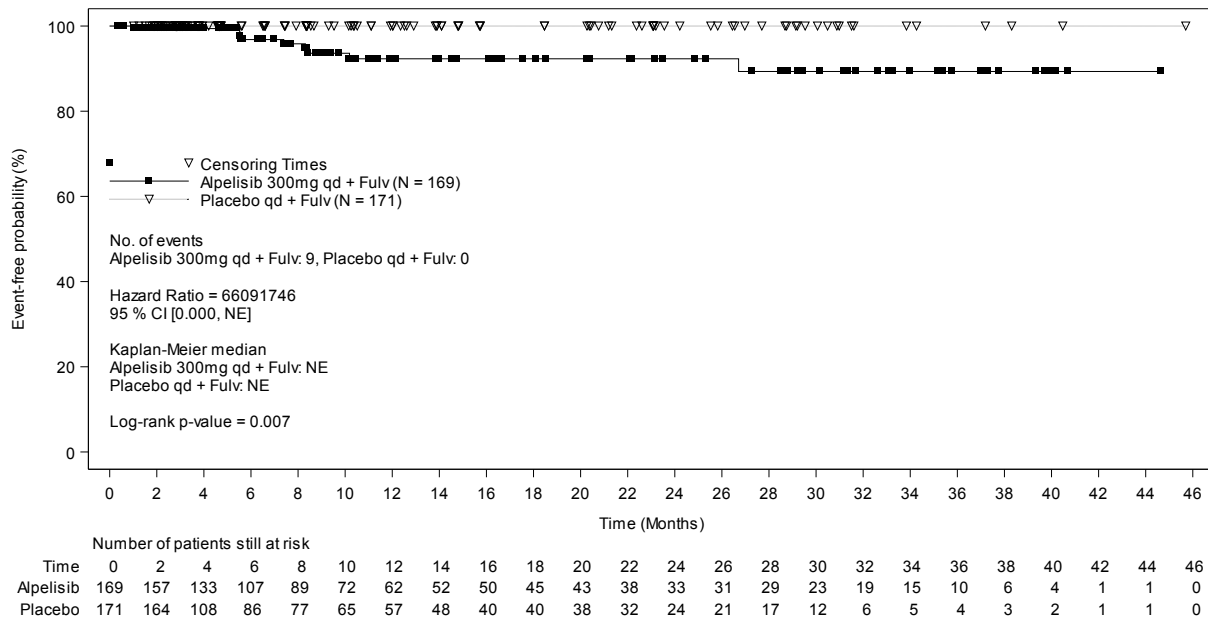


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gewichtsabnahme (PT, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

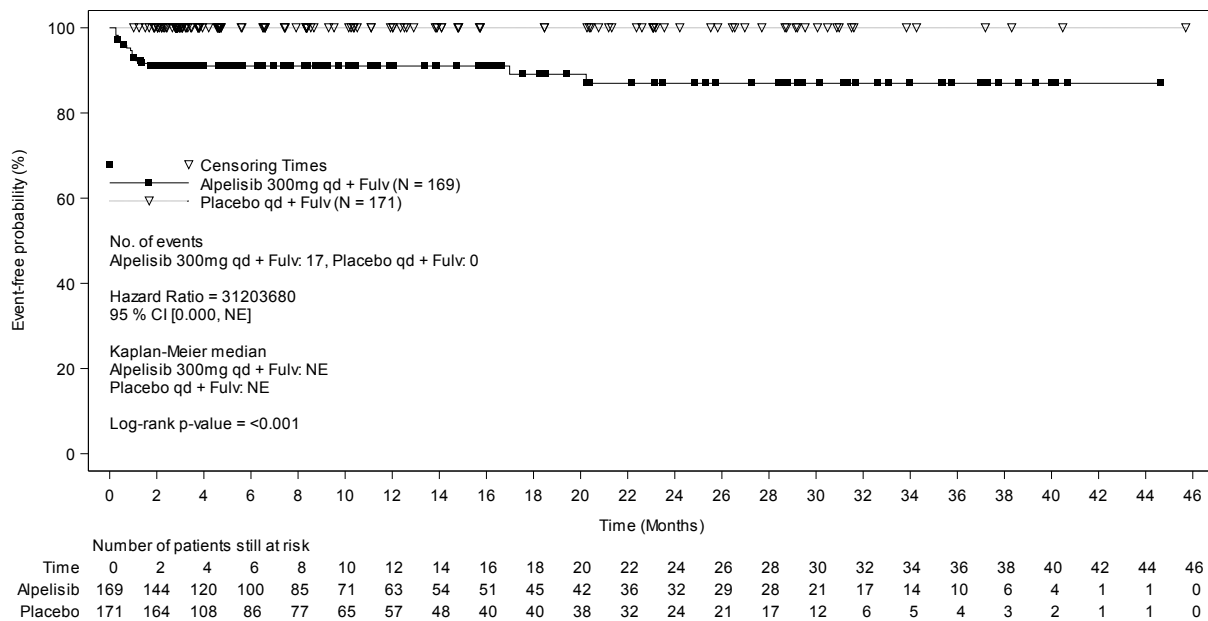


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (PT, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

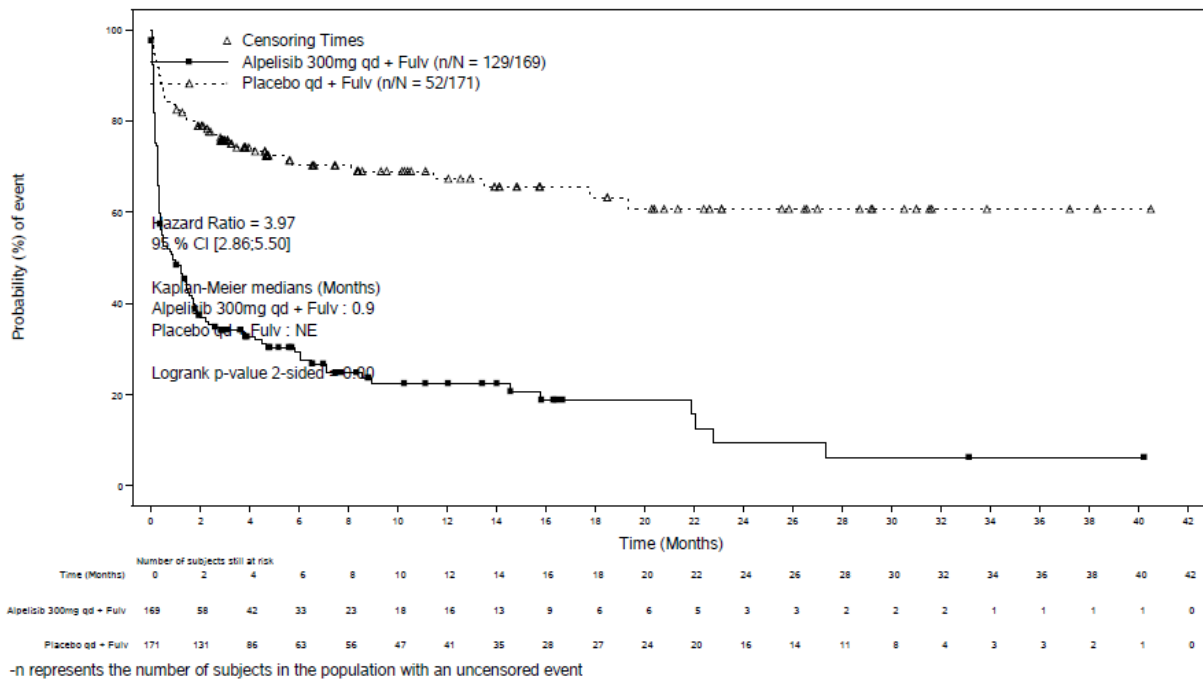


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

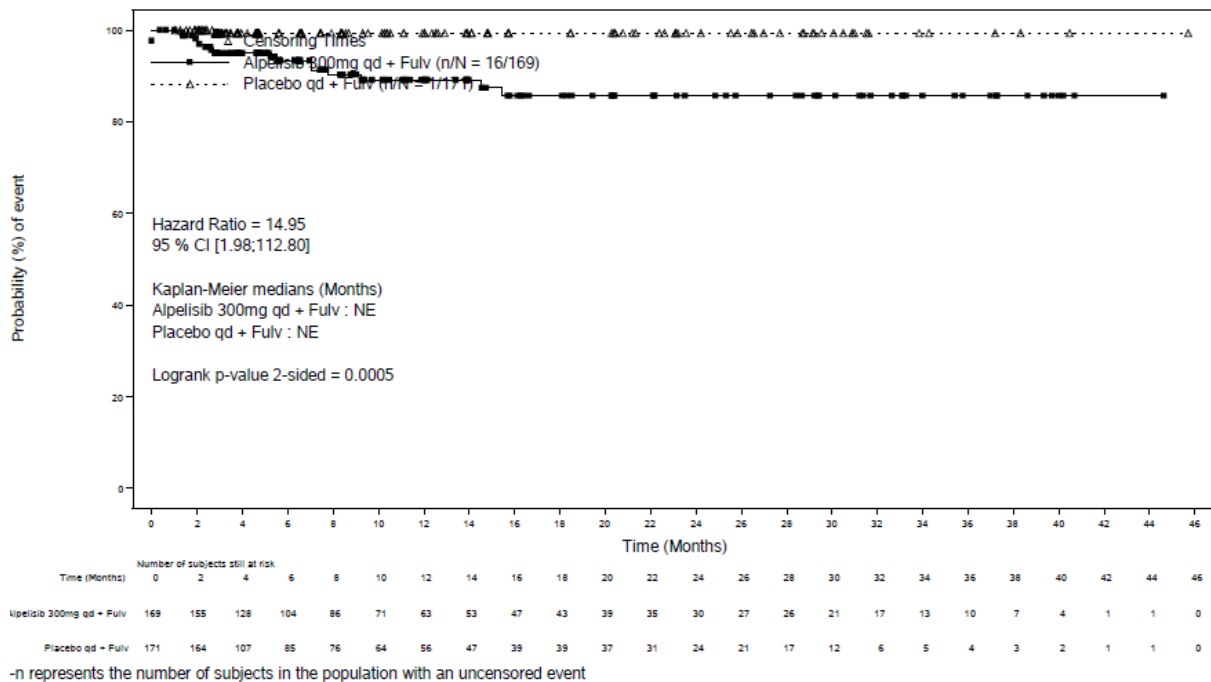


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

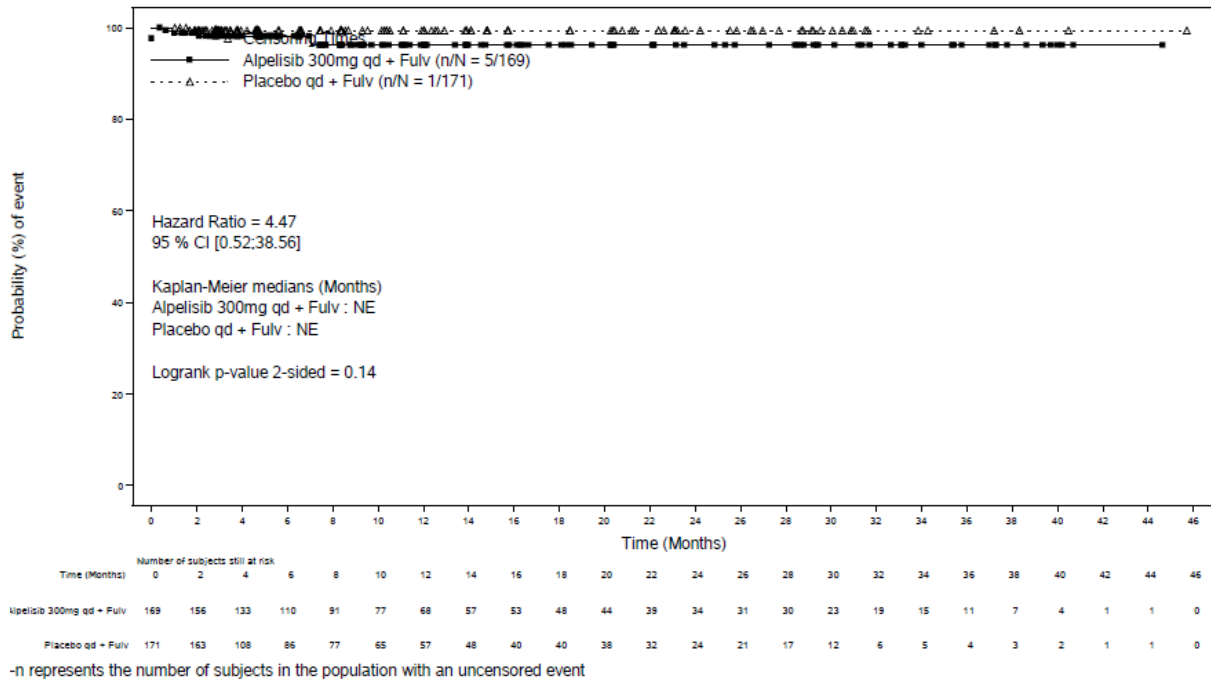


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gastrointestinale Toxizität (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

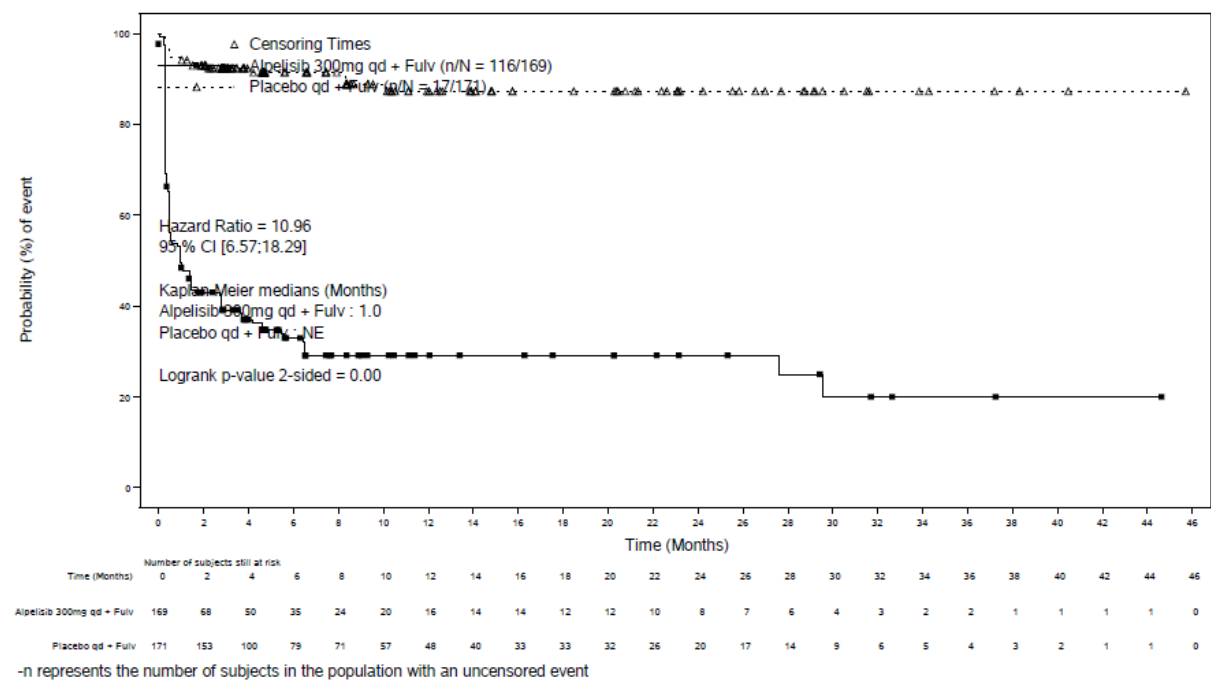


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

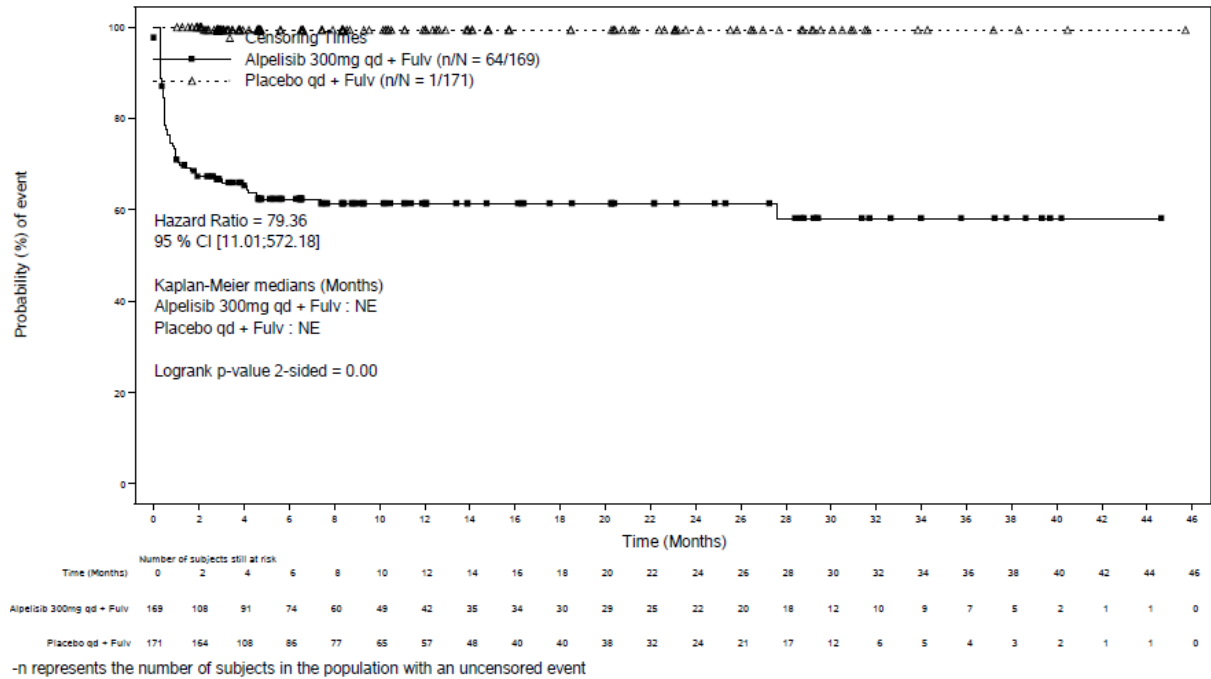


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

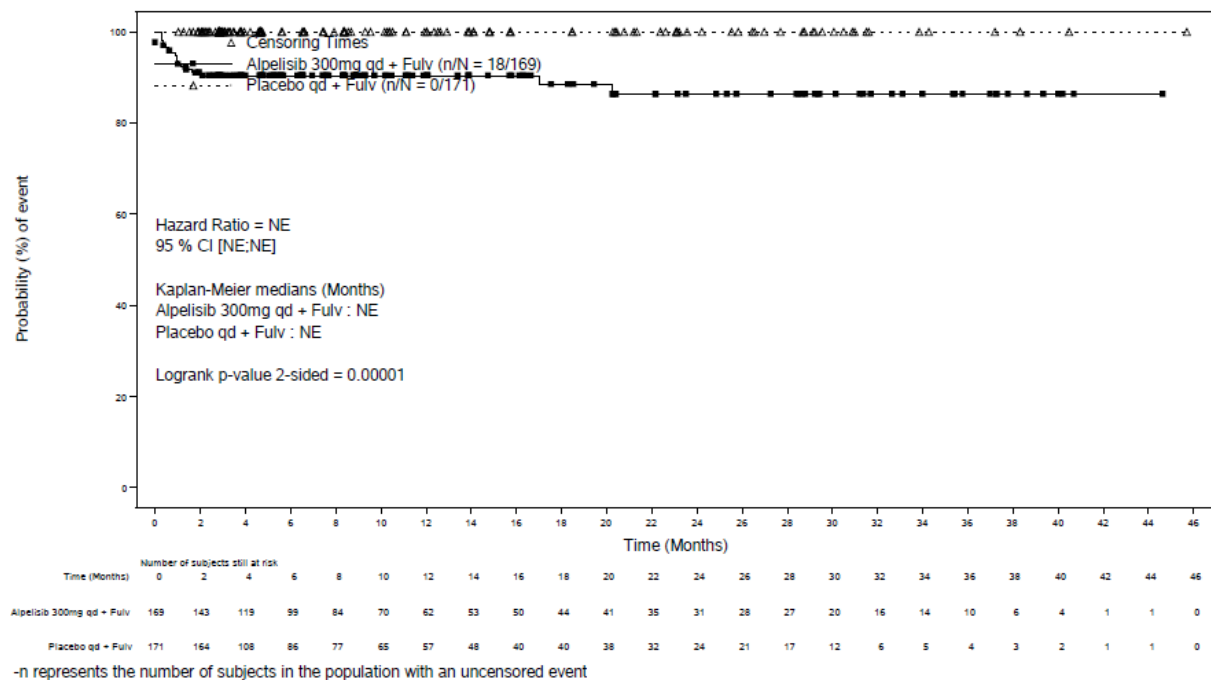


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hyperglykämie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

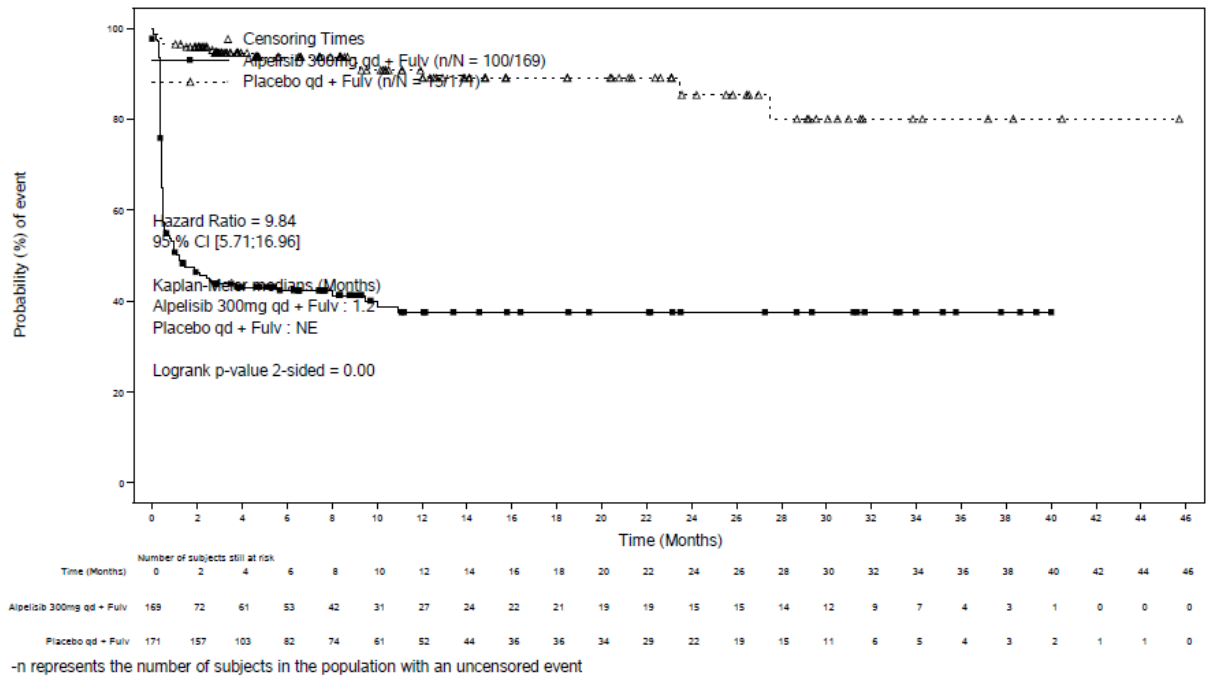


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

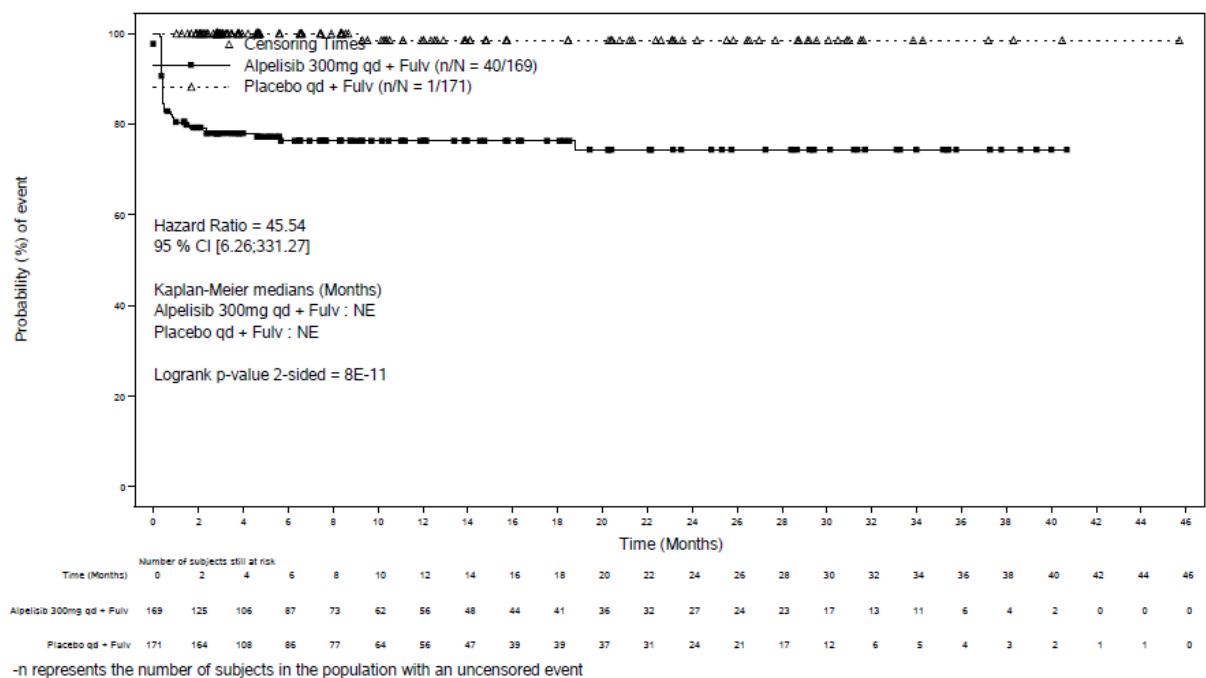


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

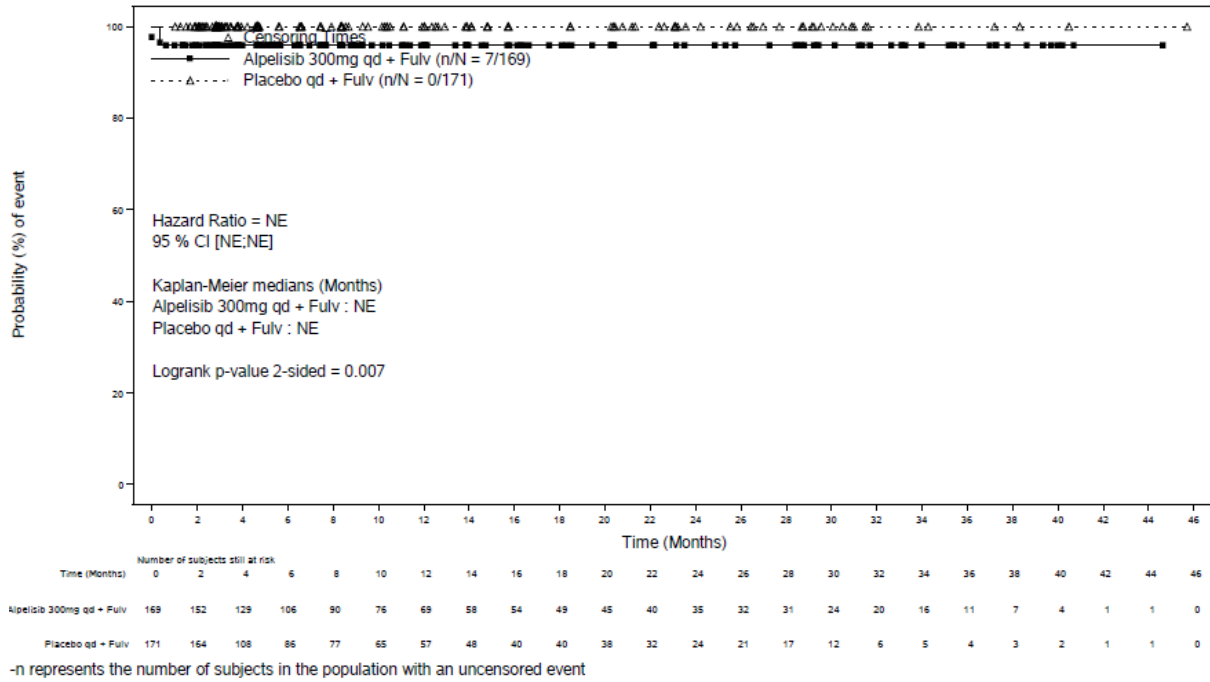


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Exanthem/Hautausschlag (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

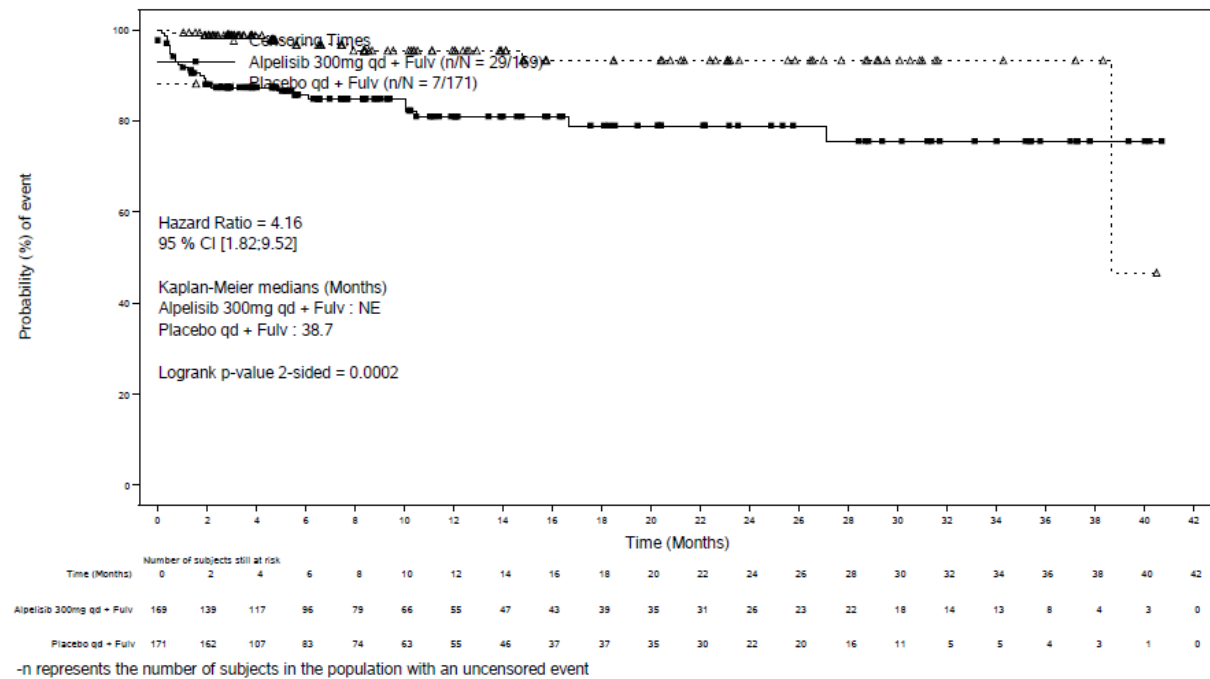


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

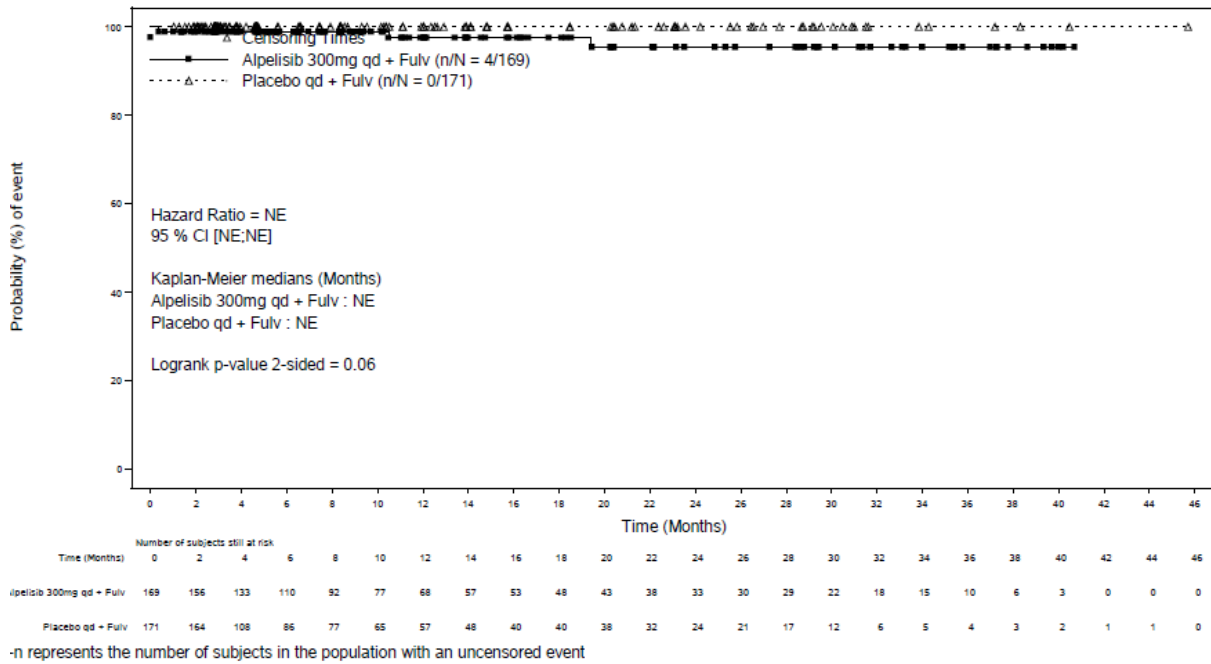


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

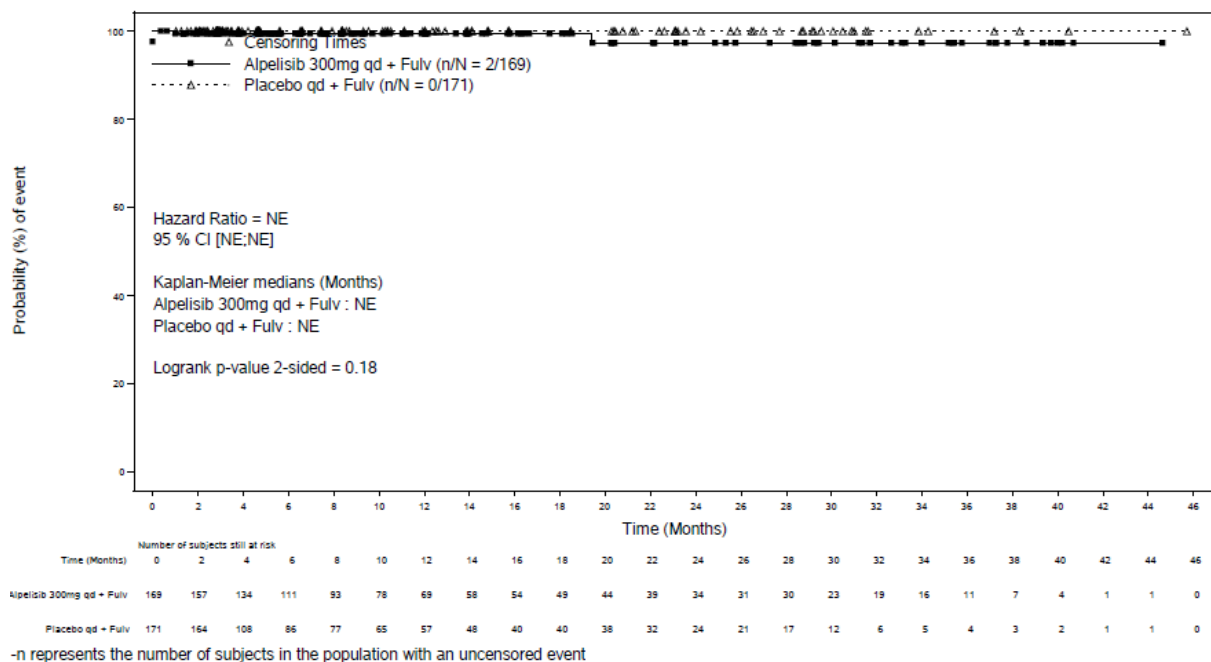


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

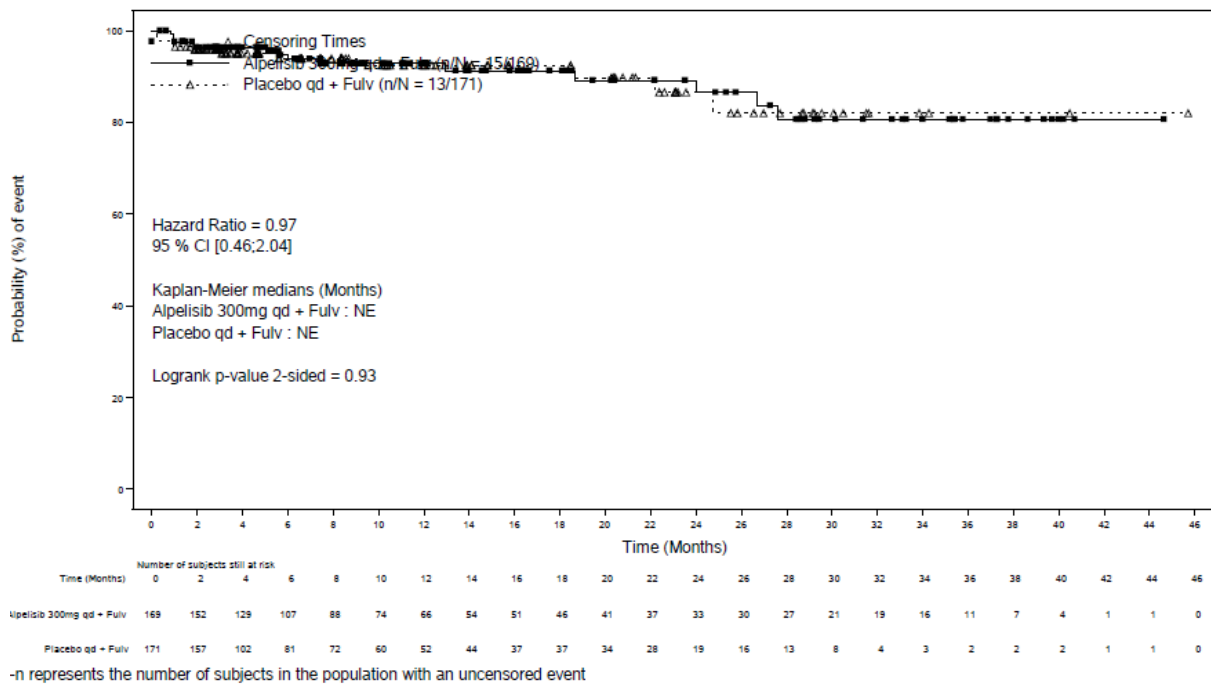


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pankreatitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

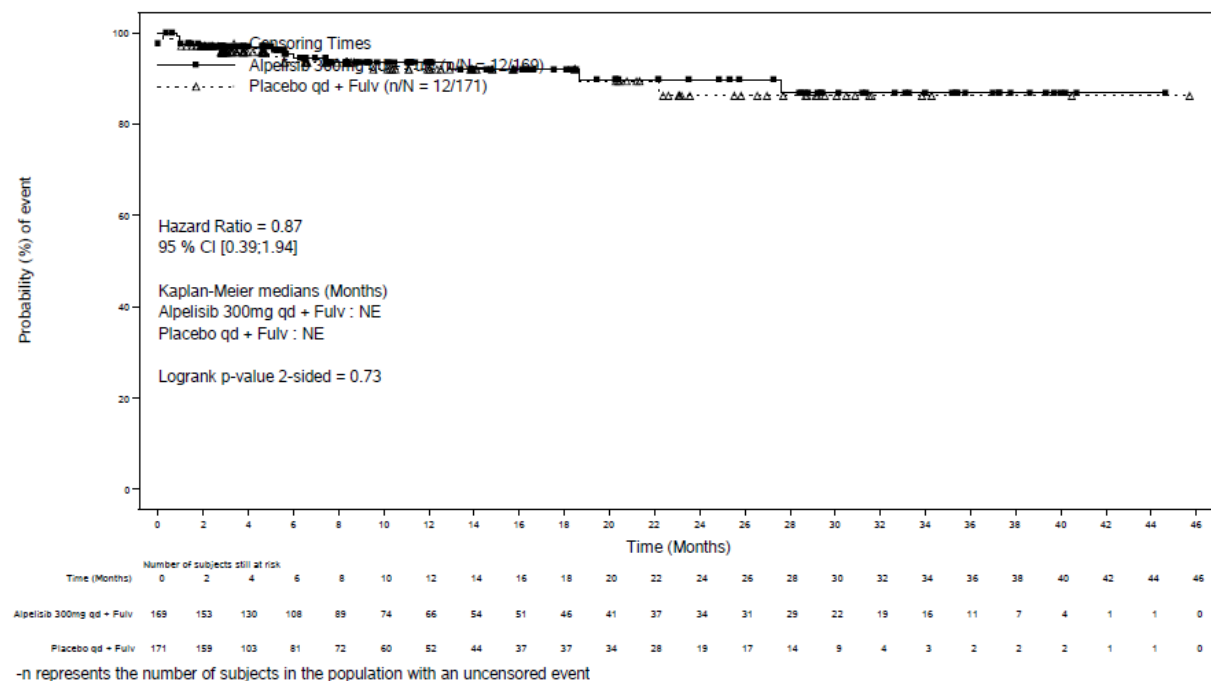


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pankreatitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

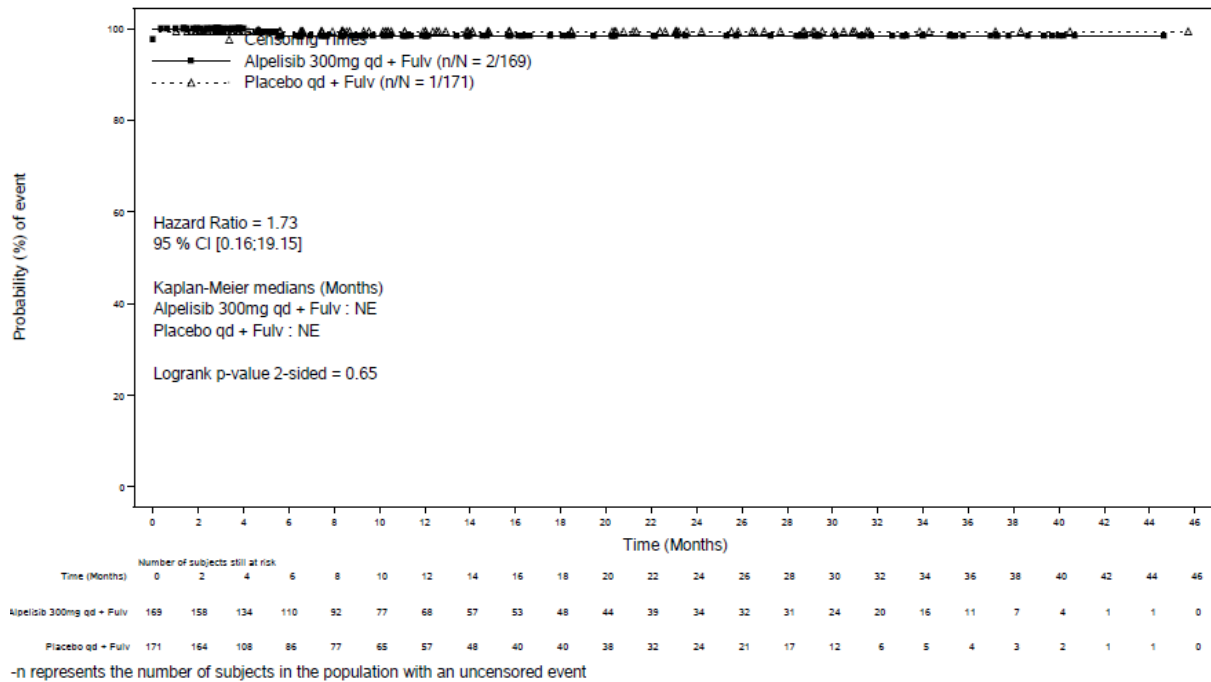


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

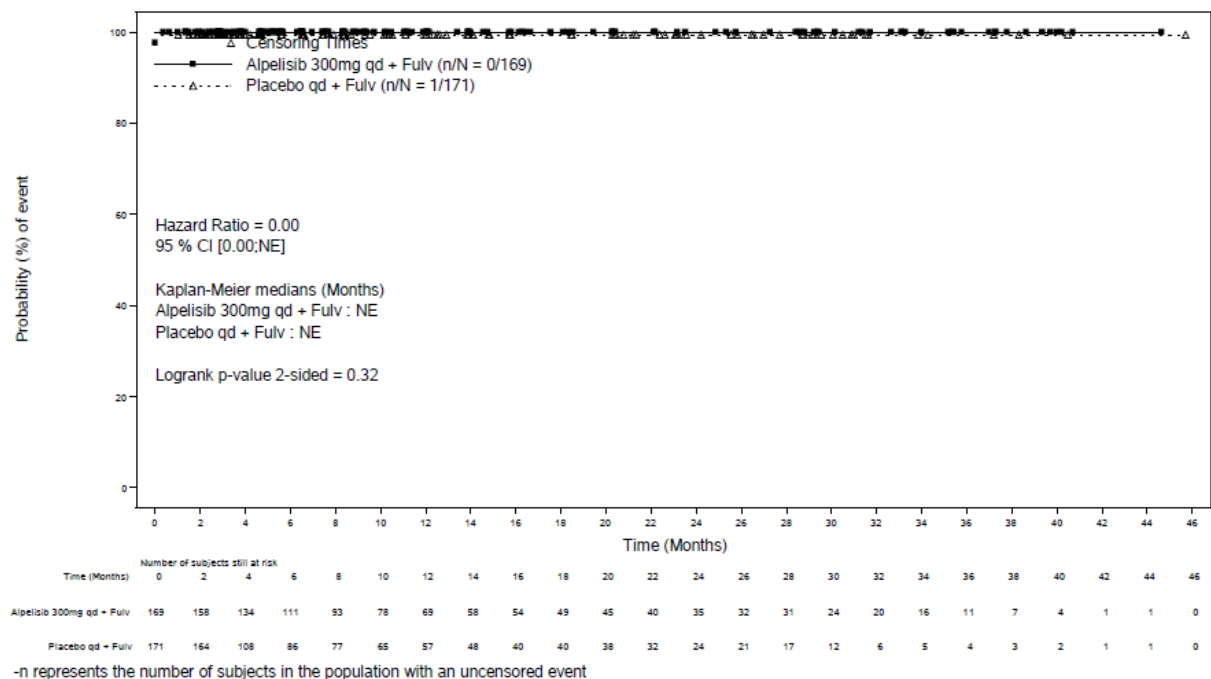


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

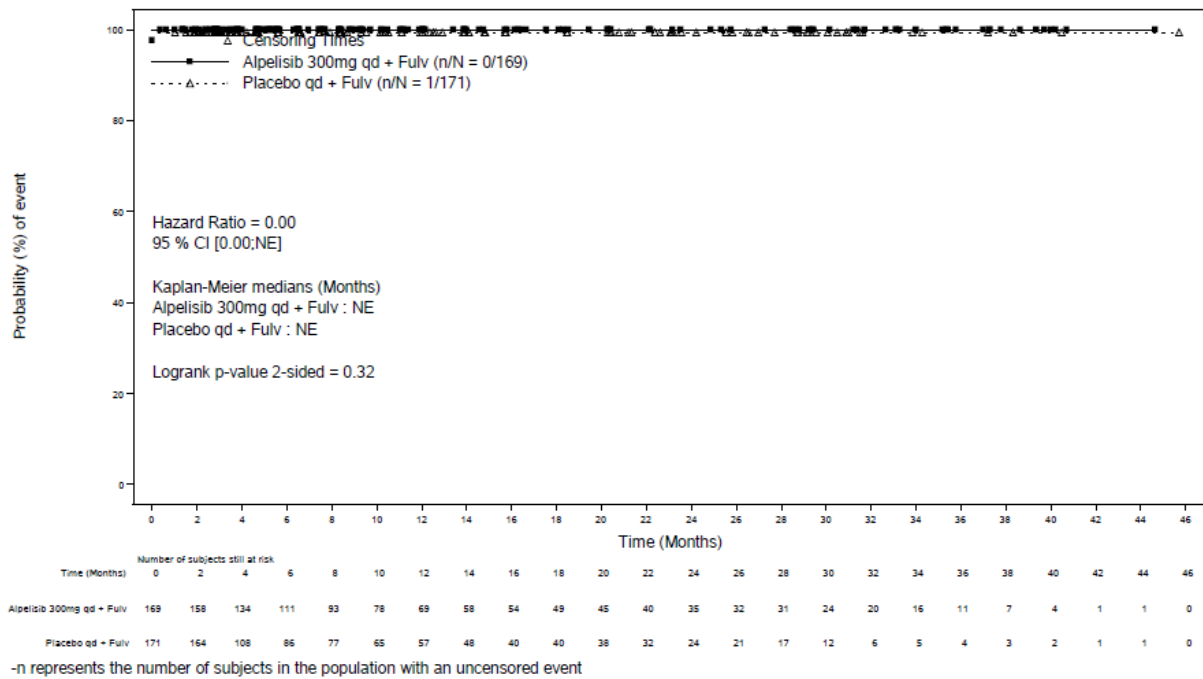


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pneumonitis (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

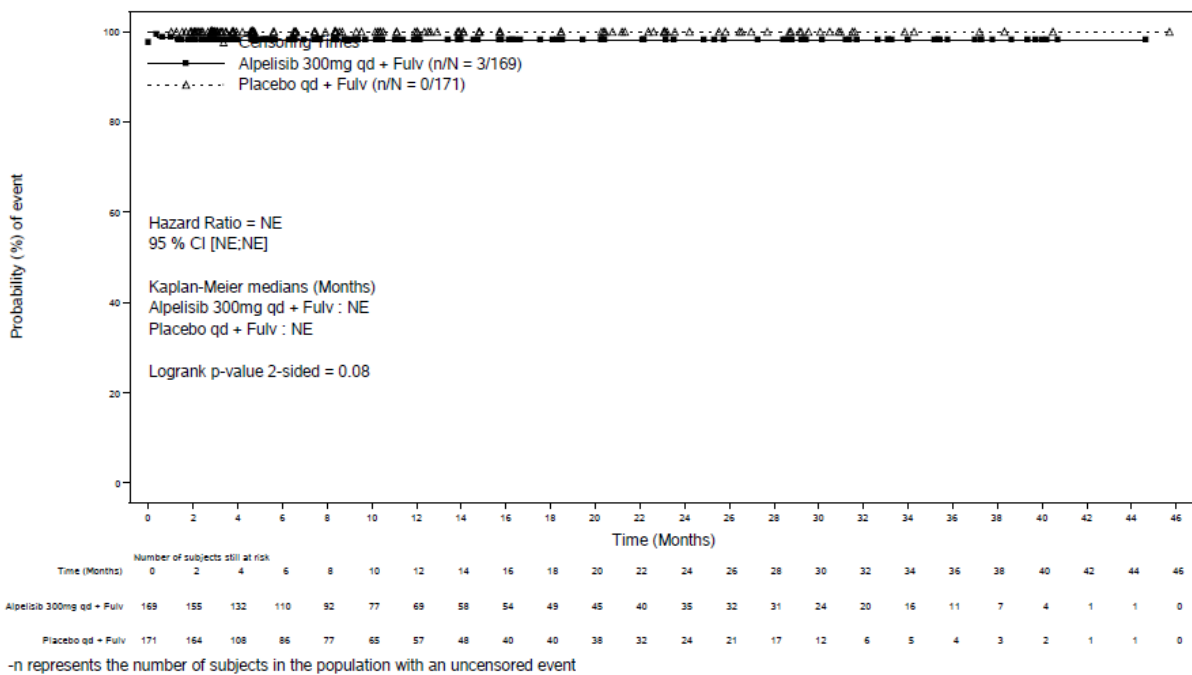


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

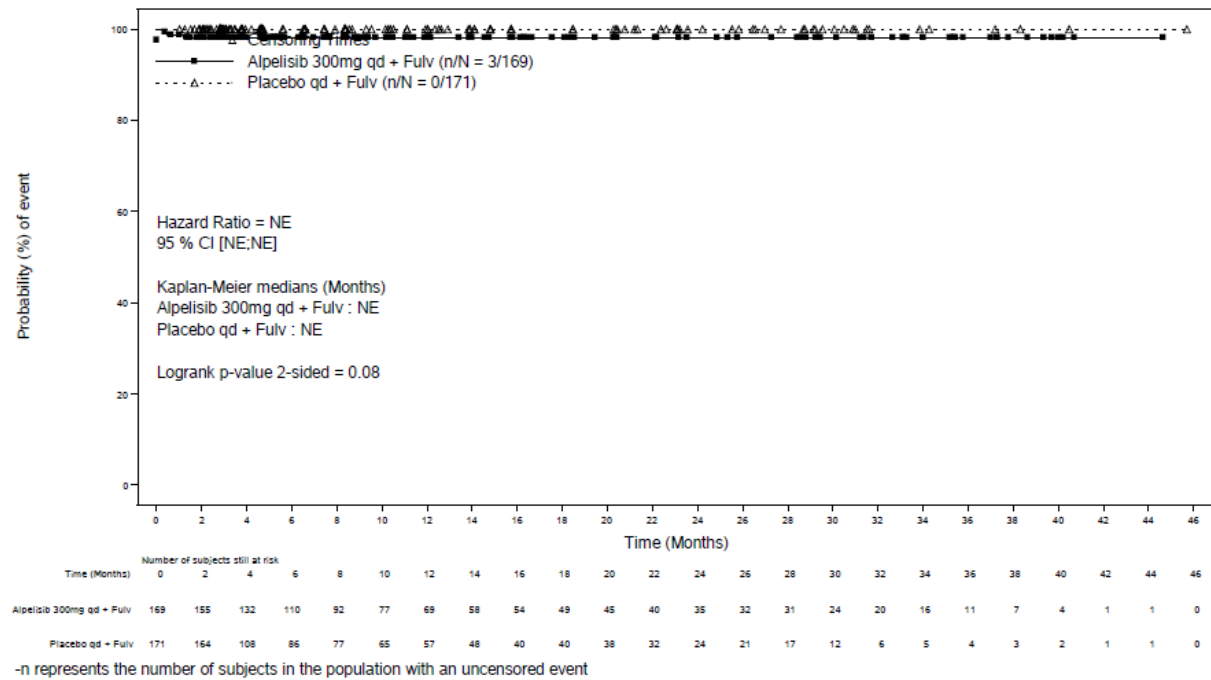


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

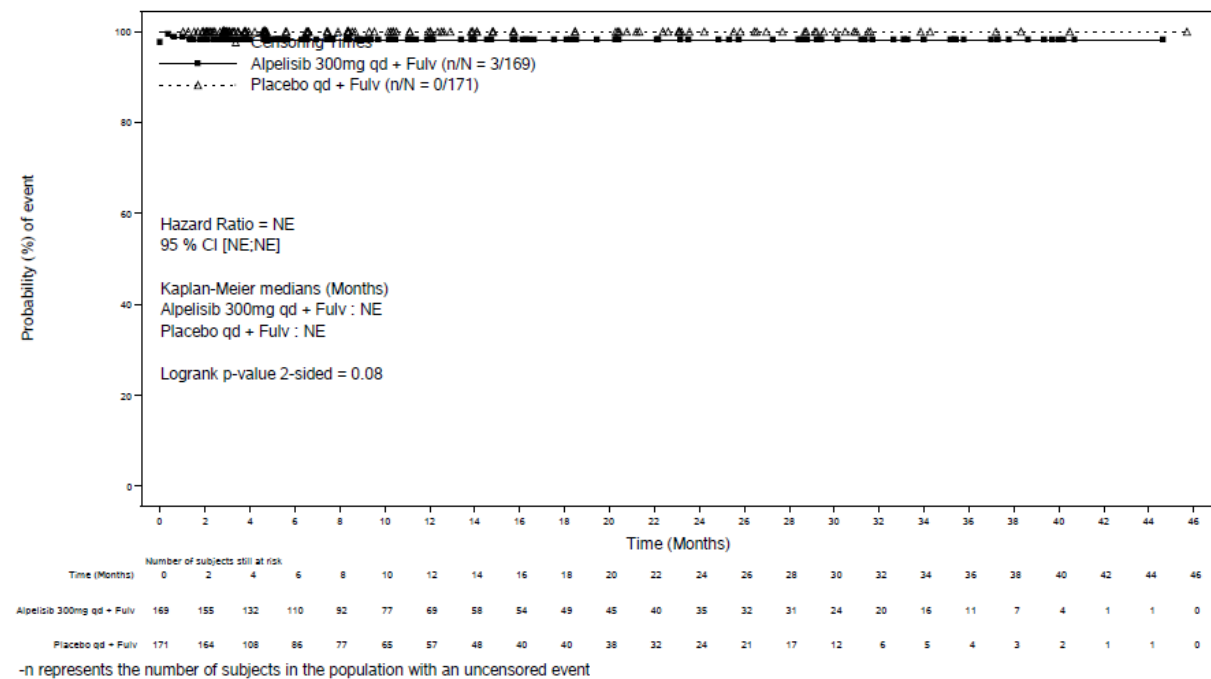


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere kutane Reaktionen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

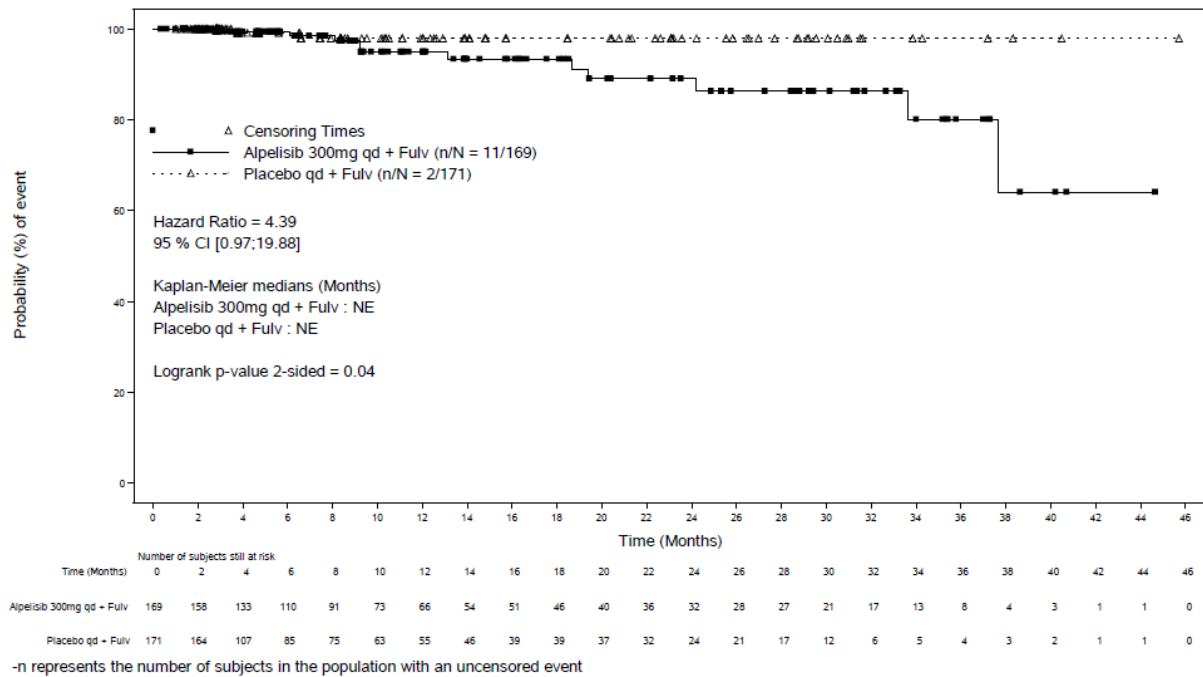


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

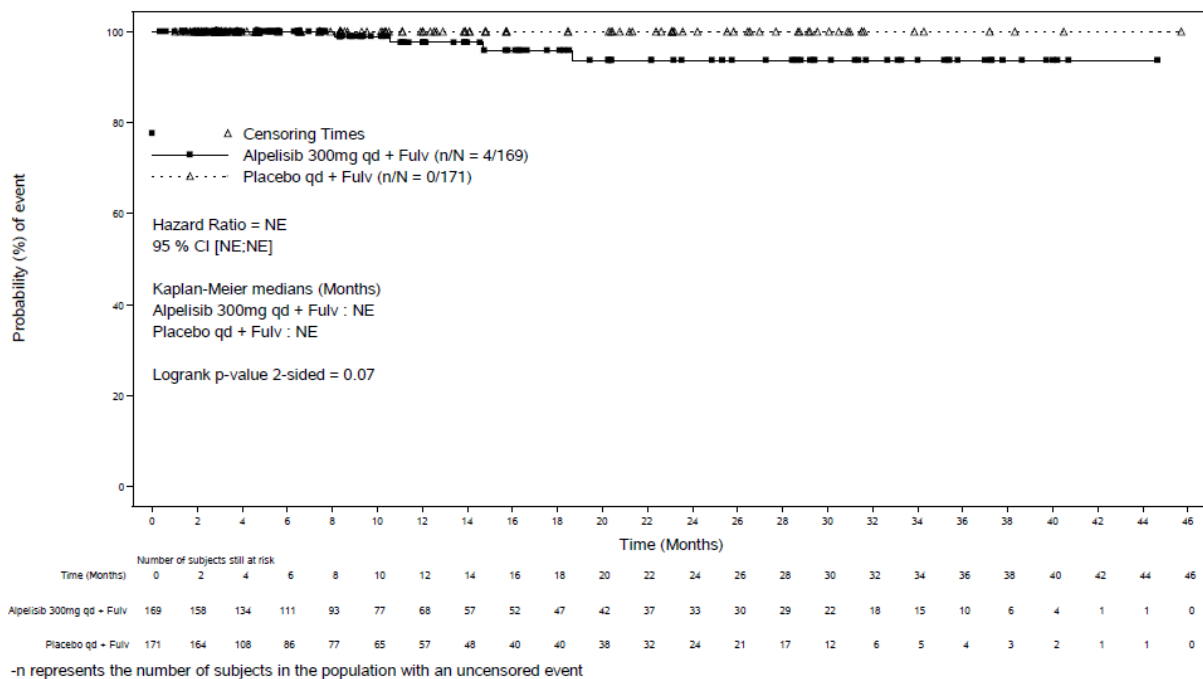


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

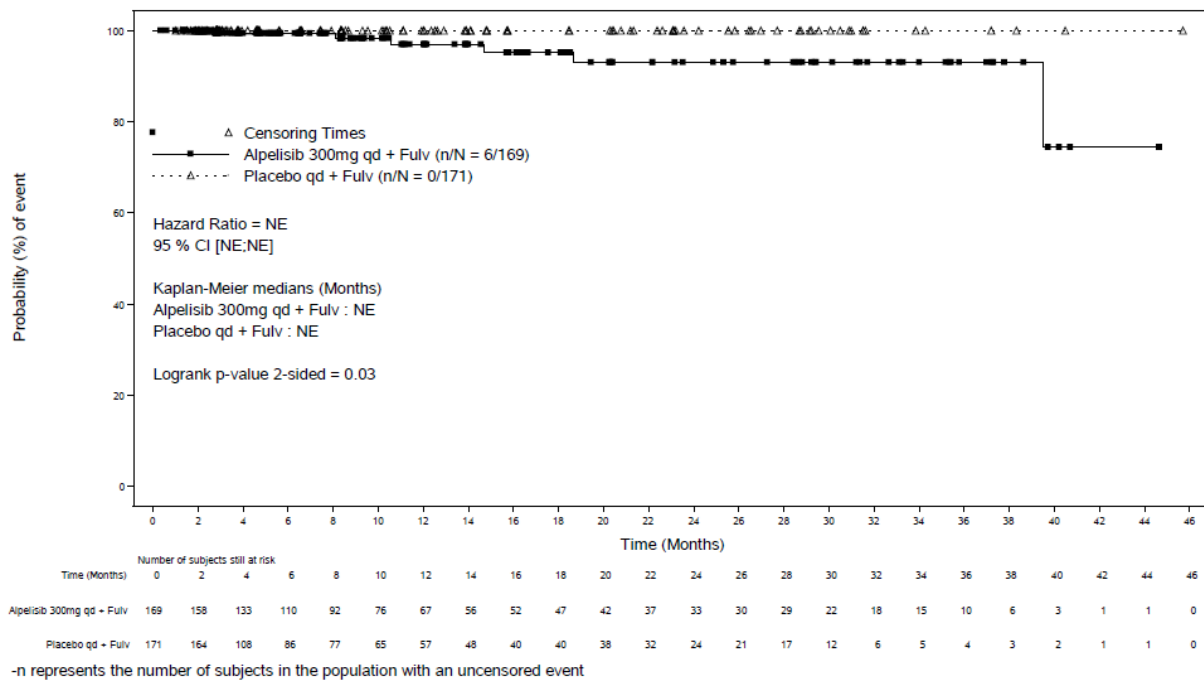


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Osteonekrose des Kiefers (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30.09.2019)

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse in der Studie SOLAR-1 erfolgte anhand der Sicherheitspopulation (Patientinnen mit PIK3CA-Mutation, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse, die unter der Therapie mit der Studienmedikation bzw. innerhalb von 30 Tagen nach der Einnahme der letzten Dosis von Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant auftraten, mit Hilfe der MedDRA-Terminologie kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt. Bis zum zweiten Datenschnitt erhielten die Patientinnen Alpelisib für durchschnittlich 10,2 Monate (SD 11,46; Median: 5,5 Monate; Bereich 0 bis 44,7 Monate) und Placebo für durchschnittlich 9,5 Monate (SD 9,84; Median: 4,6 Monate; Bereich 0 bis 45,7 Monate). Fulvestrant wurde im Alpelisib + Fulvestrant-Arm für durchschnittlich 13,2 Monate (SD 11,68; Median: 8,3 Monate; Bereich 0,4 bis 44,7 Monate) und im Placebo + Fulvestrant-Arm für durchschnittlich 10,1 Monate (SD 10,27; Median: 5,5 Monate; Bereich 0,5 bis 45,7 Monate) gegeben.

Da die medianen Beobachtungszeiten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm aufgrund der größeren Zahl der Therapieabbrecher in der Kontrollgruppe deutlich über der im Kontrollarm lagen (mediane Follow-up-Zeiten für unerwünschte Ereignisse beim zweiten Datenschnitt 8,9 Monate für Alpelisib + Fulvestrant vs. 6,5 Monate für Placebo + Fulvestrant in der Gesamtpopulation und 7,5 Monate für Alpelisib + Fulvestrant vs. 4,7 Monate für Placebo + Fulvestrant in der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1), wurde gemäß der Vorgehensweise des IQWiG für alle Operationalisierungen – mit Ausnahme der nur deskriptiv

darzustellenden Abbruchgründe auf SOC- und PT-Ebene – eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) durchgeführt [103, 104]. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-45 bis Abbildung 4-167 dargestellt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde neben der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen sowie der Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, auch eine Reihe unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) betrachtet. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach SOC und/oder PT gemäß MedDRA-Kodierung dargestellt, wenn in mindestens einem Studienarm ≥ 10 Patientinnen betroffen waren – zugleich ≥ 10 %, da 169 bzw. 171 Patientinnen in den Studienarmen. Bei den schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lag diese Schwelle bei Ereignisraten von ≥ 5 % – zugleich ≥ 10 betroffene Patientinnen – in mindestens einem Studienarm. Darüber hinaus wurden alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) dargestellt. Abbruchgründe auf SOC- oder PT-Ebene wurden vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt. Die Auswahl für die Nutzenbewertung erfolgte entsprechend der Anweisungen in der Vorlage zu diesem Modul 4 [105-107].

Nachfolgend werden unerwünschte Ereignisse mit signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen auf Basis des 2. Datenschnitts zusammengefasst diskutiert. Die Beobachtungen aus dem 1. Datenschnitt sind konsistent mit den Ergebnissen zum 2. Datenschnitt und liefern in Anbetracht der kürzeren Beobachtungsdauer keine anderen bzw. neuen Erkenntnisse gegenüber dem 2. Datenschnitt. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen mit Ereignis (Alpelisib + Fulvestrant-Arm vs. Placebo + Fulvestrant-Arm) sowie die HR zum Schätzer für die mediane Zeit bis zum Ereignis mit dem 95%-Konfidenzintervall und dem p-Wert dargestellt. Beim 3. Datenschnitt kam es nur zu geringfügigen Veränderungen der Ereigniszahlen und der HR, da zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts die Behandlung mit Alpelisib oder Placebo bereits bei 318 von 341 Patientinnen (93,3 %) sowie die Behandlung mit Fulvestrant bereits bei 308 von 341 Patientinnen (90,3 %) beendet war.

Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Für nahezu alle Patientinnen in den beiden Studienarmen der Studie SOLAR-1 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (Alpelisib + Fulvestrant-Arm 99,4 % vs. Placebo + Fulvestrant-Arm 90,1 %, HR: 2,57 [2,01; 3,27], $p < 0,001$). Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, traten unter Alpelisib + Fulvestrant jeweils statistisch signifikant früher auf als unter Placebo + Fulvestrant (HR: 4,03 [2,95; 5,49] bzw. 1,96 [1,29; 2,98] bzw. 4,89 [2,46; 9,71]; jeweils $p < 0,001$) (vgl. Tabelle 4-78).

Auf SOC-Ebene waren gastrointestinale Erkrankungen (87,0 % vs. 49,7 %; HR: 3,05 [2,31; 4,01], $p < 0,001$), Stoffwechsel-/Ernährungsstörungen (81,1 % vs. 26,9 %; HR: 5,47 [3,89; 7,70], $p < 0,001$) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (74,0 % vs. 20,5 %; HR: 5,98 [4,09; 8,73], $p < 0,001$) im Alpelisib + Fulvestrant-Arm am häufigsten

(Tabelle 4-79). Weitere signifikant unterschiedliche SOC's waren allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (65,7 % vs. 48,0 %; HR: 1,73 [1,30; 2,31], $p < 0,001$), Untersuchungen (54,4 % vs. 25,1 %; HR: 2,57 [1,78; 3,70], $p < 0,001$), Erkrankungen des Nervensystems (44,4 % vs. 28,1 %; HR: 1,57 [1,09; 2,25], $p = 0,015$), psychiatrische Störungen (20,7 % vs. 10,5 %; HR: 1,81 [1,02; 3,21], $p = 0,041$) und Augenerkrankungen (17,8 % vs. 8,2 %; HR: 2,09 [1,10; 3,95], $p = 0,020$). Beim 3. Datenschnitt zeigte sich bei der SOC Erkrankungen des Immunsystems bei 10 versus 2 betroffenen Patientinnen eine Signifikanz (HR: 4,38 [0,96; 20,19]; $p = 0,038$) (siehe Anhang G). Der beobachtete signifikante Unterschied bei der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) war überwiegend auf Stoffwechsel-/Ernährungsstörungen (44,4 % vs. 7,6 %; HR: 7,40 [4,10; 13,34], $p < 0,001$), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (26,6 % vs. 0,6 %; HR: 52,05 [7,18; 377,42], $p < 0,001$) und gastrointestinale Erkrankungen (15,4 % vs. 4,1 %; HR: 3,63 [1,57; 8,37]; $p = 0,001$) zurückzuführen (Tabelle 4-80). Diesen drei SOC's waren zugleich die drei häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch durch ein unerwünschtes Ereignis im Alpelisib + Fulvestrant-Arm zuzuordnen: Hyperglykämien (11/169; 6,5 %), Exanthem/Hautausschlag (8/169; 4,7 %) und Diarrhoen (6/169; 3,6 %) (Tabelle 4-86). Alle übrigen unerwünschten Ereignisse waren pro Behandlungsarm in maximal 3 Fällen bzw. einmal 4 Fällen im Placebo + Fulvestrant-Arm (Lipase erhöht) die Ursache für den Abbruch von mindestens einer der beiden Studienmedikationen. Eine *post hoc* durchgeführte Analyse unter Einschluss der Patientinnen ohne PIK3CA-Mutation ergab, dass die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse bei den zweiten 50 % der Patientinnen, die randomisiert worden waren, deutlich gesenkt werden konnte: 20,7 % im Vergleich zu 29,2 % bei den ersten 50 % der Patientinnen [14]. Dies war maßgeblich auf ein verbessertes Monitoring sowie Management der Hyperglykämien (Amendments Nr. 1 und 2) und Exantheme/Hautausschläge (Amendments Nr. 1, 2 und 4) zurückzuführen.

Neben den o. g. sehr häufigen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3/4) auf SOC-Ebene wiesen die SOC's „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (8,3 % vs. 0,6 %; HR: 13,67 [1,80; 104,00], $p < 0,001$) und Gefäßerkrankungen (7,1 % vs. 1,8 %; HR: 3,56 [1,00; 12,70], $p = 0,036$) signifikante Unterschiede zuungunsten von Alpelisib + Fulvestrant auf. Beim 3. Datenschnitt zeigte sich zudem bzgl. der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen eine Signifikanz bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3/4) (8,3 % vs. 2,3 %; HR: 3,00 [0,98; 9,17], $p = 0,043$) (siehe Anhang 4-G).

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC traten Stoffwechsel-/Ernährungsstörungen (13,6 % vs. 1,8 %; HR: 8,27 [2,48; 27,54], $p < 0,001$), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (6,5 % vs. 0,0 %; HR nicht sinnvoll interpretierbar, $p < 0,001$) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (5,9 % vs. 0,6 %; HR: 8,16 [1,04; 64,17], $p = 0,017$) im Alpelisib + Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf (Tabelle 4-81).

Unerwünschte Ereignisse nach PT mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen sind nachfolgend getrennt nach Laborwerten und Zuordnungen zu medizinischen Oberbegriffen dargestellt (Tabelle 4-82):

- Laborwerte: Hyperglykämie (66,9 % vs. 8,8 %; HR: 12,00 [6,98; 20,62], $p < 0,001$), Serumkreatinin erhöht (12,4 % vs. 0,6 %; HR: 20,23 [2,72; 150,50], $p < 0,001$), Hypokaliämie (11,8 % vs. 2,3 %; HR: 4,80 [1,64; 14,06], $p = 0,002$), Amylase erhöht (3,6 % vs. 7,0 %; HR: 0,38 [0,14; 1,01], $p = 0,045$); zusätzlich beim 3. Datenschnitt Aspartat-Aminotransferase erhöht (11,2 % vs. 4,7 %; HR: 2,26 [0,99; 5,18], $p = 0,048$).
- Dermale Ereignisse: Exanthem/Hautausschlag (40,8 % vs. 7,0 %; HR: 6,94 [3,76; 12,82], $p < 0,001$), makulopapulöser Hautausschlag (14,8 % vs. 0,6 %; HR: 27,94 [3,78; 206,27], $p < 0,001$), trockene Haut (14,8 % vs. 2,9 %; HR: 5,00 [1,91; 13,08], $p < 0,001$), Juckreiz (16,6 % vs. 4,1 %; HR: 3,95 [1,72; 9,07], $p < 0,001$), Erythem (6,5 % vs. 1,2 %; HR: 4,99 [1,09; 22,80], $p = 0,021$).
- Gastrointestinale Ereignisse: Diarrhoe (57,4% vs. 11,7 %; HR: 6,82 [4,20; 11,07], $p < 0,001$), Übelkeit (48,5 % vs. 20,5 %; HR: 2,93 [1,97; 4,36], $p < 0,001$), Erbrechen (27,2 % vs. 9,9 %; HR: 2,79 [1,60; 4,88], $p < 0,001$), Dyspepsie/Verdauungsstörungen (14,2 % vs. 4,1 %; HR: 3,51 [1,51; 8,16], $p = 0,002$), Gewichtsabnahme (27,8 % vs. 1,2 %; HR: 25,87 [6,28; 106,58], $p < 0,001$).
- Mund/Schleimhäute: Mundtrockenheit (11,2 % vs. 2,9 %; HR: 3,76 [1,40; 10,10], $p = 0,005$), Geschmackssinnstörung (14,2 % vs. 2,3 %; HR: 6,20 [2,15; 17,86], $p < 0,001$), Schleimhautentzündung (16,6 % vs. 2,3 %; HR: 7,38 [2,59; 21,04], $p < 0,001$), Stomatitis (27,2 % vs. 5,8 %; HR: 5,05 [2,54; 10,02], $p < 0,001$), Aphthöse Ulzeration (5,9 % vs. 0,6 %; HR: 9,52 [1,22; 74,41], $p = 0,009$).
- Sonstiges: Appetitabnahme (33,7 % vs. 7,6 %; HR: 4,94 [2,71; 9,04], $p < 0,001$), $p < 0,001$), Alopezie (21,3 % vs. 2,9 %; HR: 7,06 [2,77; 18,00], $p < 0,001$), periphere Ödeme (13,6 % vs. 5,3 %; HR: 2,34 [1,08; 5,07], $p = 0,027$), Lymphödem (6,5 % vs. 1,2 %; HR: 4,89 [1,08; 22,22], $p = 0,023$), Schlaflosigkeit (10,7 % vs. 1,8 %; HR: 5,73 [1,68; 19,51], $p = 0,002$), zusätzlich beim 3. Datenschnitt Osteonekrose des Kiefers (5,9 % vs. 1,2 %; HR: 4,18 [0,91; 19,07], $p = 0,045$) und Muskelspasmen (8,9 % vs. 2,9 %; HR: 2,70 [0,97; 7,48]; $p = 0,047$).

Von den genannten PT waren die folgenden auch als schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3/4) signifikant (Tabelle 4-83): Hyperglykämie (36,7 % vs. 0,6 %; HR: 76,41 [10,59; 551,16], $p < 0,001$), Exanthem/Hautausschlag (13,0 % vs. 0,6 %; HR: 23,15 [3,12; 171,78], $p < 0,001$), makulopapulöser Hautausschlag (8,9 % vs. 0,0 %; HR nicht sinnvoll interpretierbar, $p < 0,001$), Diarrhoe (7,7 % vs. 0,6 %; HR: 12,28 [1,61; 93,92], $p = 0,002$), Hypokaliämie (6,5 % vs. 0,6 %; HR: 9,90 [1,27; 76,94], $p = 0,007$) und Gewichtsabnahme (5,3 % vs. 0,0 %; HR nicht sinnvoll interpretierbar, $p = 0,007$).

Das einzige schwerwiegende unerwünschte Ereignis auf PT-Ebene mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war Hyperglykämie (10,1 % vs. 0,0 %; $p < 0,001$) (Tabelle 4-84).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Fünf der acht unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse traten signifikant häufiger im Alpelisib + Fulvestrant-Arm als im Placebo + Fulvestrant-Arm auf (Tabelle 4-87 bis Tabelle 4-89). Erneut waren Hyperglykämien (68,6 % vs. 9,9 %; HR: 10,96 [6,57; 18,29], $p < 0,001$), Exanthem/Hautausschlag (59,2 % vs. 8,8 %; HR: 9,84 [5,71; 16,96], $p < 0,001$) und gastrointestinale Störungen/Toxizität (76,3 % vs. 30,4 %; HR: 3,97 [2,86; 5,50], $p < 0,001$) am häufigsten. Zudem waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei Hypersensitivität und anaphylaktoiden Reaktionen (17,2 % vs. 4,1 %; HR: 4,16 [1,82; 9,52], $p < 0,001$) und Osteonekrosen des Kiefers (6,5 % vs. 1,2 %; HR: 4,39 [0,97; 19,88], $p = 0,036$) jeweils signifikant. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (CTCAE-Grad 3/4) zeigten sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Alpelisib + Fulvestrant bzgl. Hyperglykämien (37,9 % vs. 0,6 %; HR: 79,36 [11,01; 572,18], $p < 0,001$), Exanthem/Hautausschlag (23,7 % vs. 0,6 %; HR: 45,54 [6,26; 331,27], $p < 0,001$) und gastrointestinaler Störungen/Toxizität (9,5 % vs. 0,6 %; HR: 14,95 [1,98; 112,80], $p < 0,001$). Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse traten Hyperglykämien (10,7 % vs. 0,0 %; $p < 0,001$), Exanthem/Hautausschlag (4,1 % vs. 0,0 %; $p = 0,007$) und Osteonekrosen des Kiefers (3,6 % vs. 0,0 %; $p = 0,034$) signifikant gehäuft im Alpelisib + Fulvestrant-Arm auf (Tabelle 4-87 bis Tabelle 4-89).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden hinsichtlich der AESI schwere kutane Reaktionen, Pneumonitis und Pankreatitis festgestellt (Tabelle 4-87 bis Tabelle 4-89).

Zur Frage, ob die Hyperglykämie-Ereignisrate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber dem Placebo + Fulvestrant-Arm durch eine Diabetes-Diagnose oder einen Prädiabetes bei Baseline überproportional gesteigert wird, wurden ergänzende Analysen durchgeführt. Hierzu wurden die Definitionen der American Diabetes Association (ADA)-Definition zugrunde gelegt [80]: „Diabetes“ (Nüchtern-Plasmaglukose $\geq 7,0$ mmol/l oder ≥ 126 mg/dl oder HbA1c $\geq 6,5$ %), „Prädiabetes“ (Nüchtern-Plasmaglukose $5,6 - < 7,0$ mmol/l oder $100 - 125$ mg/dl oder HbA1c $5,7 - < 6,5$ %) und „Normal“ (Nüchtern-Plasmaglukose $< 5,6$ mmol/l oder < 100 mg/dl und HbA1c $< 5,7$ %). Einen Diabetes mellitus bei Baseline hatten 6 Patientinnen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm vs. 11 Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm, von denen 4 Patientinnen (66,7 % [95 %-KI: 22,3 %; 95,7 %]) vs. 3 Patientinnen (27,3 % [95 %-KI: 6,0 %; 61,0 %]) mindestens ein Hyperglykämie-Ereignis hatten. Von 98 bzw. 101 Patientinnen mit einem Prädiabetes bei Baseline hatten 75 (76,5 % [95 %-KI: 66,9 %; 84,5 %]) vs. 11 (10,9 % [95 %-KI: 5,6 %; 18,7 %]) mindestens ein Hyperglykämie-Ereignis. Die relative Steigerung der Ereignisrate um den Faktor 7 von 10,9 % im Placebo + Fulvestrant-Arm auf 76,5 % im Alpelisib + Fulvestrant-Arm liegt nicht über der bei Patientinnen mit normalen Blutzucker-Ausgangswerten beobachteten relativen Steigerung von 5,1 % (3/59; 95 %-KI: 1,1 %; 14,1 %) im Placebo + Fulvestrant-Arm auf 56,9 % (37/65 [95 %-KI: 44,0 %; 69,2 %]) im Alpelisib +

Fulvestrant-Arm. Mindestens ein schweres Hyperglykämie-Ereignis (CTCAE-Grad 3/4) hatte eine von 171 Patientinnen (0,6 %) im Placebo + Fulvestrant-Arm, wobei dies eine von 11 Patientinnen (9,1 %) in der Subgruppe mit Diabetes mellitus betraf. Im Alpelisib + Fulvestrant-Arm hatten 4 von 6 Patientinnen mit Diabetes mellitus (66,6 %), 47 von 98 Patientinnen mit Prädiabetes (48,0 %) und 13 von 65 Patientinnen mit normalem Blutzucker (20,0 %) mindestens ein schweres Hyperglykämie-Ereignis (CTCAE-Grad 3/4). Schwerwiegende unerwünschte Hyperglykämie-Ereignisse traten im Placebo-Arm nicht auf im Vergleich zu 2 Patientinnen mit Diabetes mellitus (33,3 %), 13 Patientinnen mit Prädiabetes (13,3 %) und 3 Patientinnen mit normalen Blutzuckerwerten (4,6 %) im Alpelisib + Fulvestrant-Arm.

In der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ waren die Ereignisraten zu den verschiedenen Verträglichkeitsendpunkten mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar. Aufgrund des kleineren Kollektivs waren signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Teil nicht mehr vorhanden.

Zusammenfassung

Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ zeigten sich bei den Gesamtraten zu den unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Diese Unterschiede waren maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Hyperglykämien), Exanthem/Hautausschlag und gastrointestinale Störungen bedingt. Bei diesen unerwünschten Ereignissen kann mit prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen eine deutliche Reduktion von Häufigkeit und Schwere erreicht werden. Bereits im Studienverlauf gelang dies durch Amendments zum Studienprotokoll, mit denen Anleitungen zum Monitoring und/oder Management von dermalen/subkutanen Reaktionen und von Hyperglykämien aktualisiert wurden [14]. Die häufigeren unerwünschten Ereignisse führten nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands unter Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.5 und 4.3.1.3.1.6). Insgesamt werden die Nebenwirkungen sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ als bedeutsam, aber überwiegend als transient, behandelbar und/oder nicht patientenrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-90 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen: Parameter zur Demographie

Endpunkt(e) Studie	Alter < 65 vs. ≥ 65 Jahre	Alter < 75 vs. ≥ 75 Jahre	Ethnie weiß vs. asiatisch vs. schwarz/ afroameri- kanisch vs. andere	Region Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere	Baseline- ECOG-PS 0 vs. 1	Endo- kriner Status [†]	Endo- kriner Status und Therapie- linie [‡]
Gesamtüberleben (OS)*							
SOLAR-1	●	●	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben (PFS)*							
SOLAR-1	●	●	●	●	●	●	●
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30							
SOLAR-1	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik: BPI-SF							
SOLAR-1	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS							
SOLAR-1	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30							
SOLAR-1	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit, Gesamtraten: UE, schwere UE CTCAE-Grad 3/4, schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führten							
SOLAR-1	●	●	●	○	○	○	○
Verträglichkeit, SOC/PT-Ebene: UE, schwere UE CTCAE-Grad 3/4 und schwerwiegende UE							
SOLAR-1	●	●	●	○	○	○	○
Verträglichkeit: UE von besonderem Interesse (AESI)							
SOLAR-1	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; UE, unerwünschte Ereignisse; VAS, visuelle Analogskala</p> <p>* A priori geplante Subgruppenanalysen nur für den Fall, dass Signifikanz bzgl. PFS bzw. OS</p> <p>[†] Endokriner Status bzgl. der letzten endokrinen Therapie: primär resistent vs. sekundär resistent vs. sensitiv</p> <p>[‡] Subgruppen: (a) rezidiert mit Progression > 12 Monate seit Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung vs. (b) rezidiert mit Progression > 12 Monate seit Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und mit dann nachfolgendem Progress mit Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapie der metastasierten Erkrankung vs. (c) rezidiert mit Progression unter einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie oder ≤ 12 Monate seit Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung vs. (d) neu diagnostizierter fortgeschrittener Brustkrebs, dann Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapielinie.</p>							

Tabelle 4-91 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen: Therapiehistorie

Endpunkt Studie	Erste- vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor ja vs. nein	Vorherige Chemotherapie adjuvant vs. neoadjuvant vs. keine**	Vorherige Therapie mit Tamoxifen ja vs. nein
Gesamtüberleben (OS)*				
SOLAR-1	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben (PFS)*				
SOLAR-1	●	●	●	●
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30				
SOLAR-1	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik: BPI-SF				
SOLAR-1	○	○	○	○
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS				
SOLAR-1	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30				
SOLAR-1	○	○	○	○
Verträglichkeit, Gesamtraten: UE; Schwere UE CTCAE-Grad 3/4; Schwerwiegende UE; UE, die zum Therapieabbruch führten				
SOLAR-1	○	○	○	○
Verträglichkeit, SOC/PT-Ebene: UE; Schwere UE CTCAE-Grad 3/4; Schwerwiegende UE				
SOLAR-1	○	○	○	○
Verträglichkeit: UE von besonderem Interesse (AESI)				
SOLAR-1	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; UE, unerwünschte Ereignisse; VAS, visuelle Analogskala</p> <p>* A priori geplante Subgruppenanalysen nur für den Fall, dass Signifikanz bzgl. PFS bzw. OS</p> <p>** Vorherige Chemotherapie basierend auf dem letzten Setting vor Studieneinschluss</p>				

Tabelle 4-92 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen: Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Metastasen

Endpunkt Studie	Anzahl Metastasen-Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung ja vs. nein	Art der Metastasen Lunge und/oder Leber ja vs. nein	Art der Metastasen Lunge ja vs. nein	Art der Metastasen Leber ja vs. nein	Art der Metastasen nur Knochen ja vs. nein
Gesamtüberleben (OS)*						
SOLAR-1	●	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben (PFS)*						
SOLAR-1	●	●	●	●	●	●
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30						
SOLAR-1	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik: BPI-SF						
SOLAR-1	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS						
SOLAR-1	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30						
SOLAR-1	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit, Gesamtraten: UE, schwere UE CTCAE-Grad 3/4, schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führten						
SOLAR-1	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit, SOC/PT-Ebene: UE, schwere UE CTCAE-Grad 3/4, schwerwiegende UE						
SOLAR-1	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)						
SOLAR-1	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; UE, unerwünschte Ereignisse; VAS, visuelle Analogskala * A priori geplante Subgruppenanalysen nur für den Fall, dass Signifikanz bzgl. PFS bzw. OS</p>						

Tabelle 4-93 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen: Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression

Endpunkt Studie	HR-Status [†] Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	HR-Status Beide Rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression ja vs. nein
Gesamtüberleben (OS)*					
SOLAR-1	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben (PFS)*					
SOLAR-1	●	●	●	●	●
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30					
SOLAR-1	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik: BPI-SF					
SOLAR-1	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS					
SOLAR-1	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30					
SOLAR-1	○	○	○	○	○
Verträglichkeit, Gesamtraten: UE, schwere UE CTCAE-Grad 3/4, schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führten					
SOLAR-1	○	○	○	○	○
Verträglichkeit, SOC/PT-Ebene: UE, schwere UE CTCAE-Grad 3/4, schwerwiegende UE					
SOLAR-1	○	○	○	○	○
Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)					
SOLAR-1	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; UE, unerwünschte Ereignisse; VAS, visuelle Analogskala</p> <p>* A priori geplante Subgruppenanalysen nur für den Fall, dass Signifikanz bzgl. PFS bzw. OS</p> <p>[†] Subgruppenanalysen zum Hormonrezeptor (HR)-Status „Östrogenrezeptor positiv ja vs. nein“ nicht durchgeführt, da weniger als 10 Patientinnen in der Subgruppe „Östrogenrezeptor positiv: nein“</p>					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-94 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)

Endpunkt	Alter < 65 vs. ≥ 65 Jahre	Alter < 75 vs. ≥ 75 Jahre	Ethnie	Region	Baseline-ECOG-PS	Endokrin-resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie-linie
Gesamtüberleben (OS)							
2. Datenschnitt:	p=0,945	p=0,523	p=0,335	p=0,156	p=0,965	p=0,808	p=0,894
3. Datenschnitt:	p=0,813	p=0,823	p=0,434	p=0,326	p=0,794	p=0,562	p=0,854
Progressionsfreies Überleben (PFS)							
	p=0,880	p=0,066	p=0,774	p=0,210	p=0,376	p=0,560	p=0,584
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Fatigue							
	p=0,820	p=0,520	p=0,924	p=0,964	p=0,106	p=0,604	p=0,527
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen							
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=1,000
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schmerzen							
	p=0,534	p=0,355	p=0,490	p=0,868	p=0,002	p=0,250	p=0,033
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Dyspnoe							
	p=0,723	p=0,991	p=0,938	p=1,000	p=0,992	p=1,000	p=1,000
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit							
	p=0,072	p=0,576	p=0,576	p=0,921	p=0,505	p=0,797	p=0,741
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Appetitverlust							
	p=0,553	p=0,849	p=0,632	p=1,000	p=0,409	p=0,405	p=0,774
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Obstipation							
	p=0,766	p=0,990	p=0,996	p=0,980	p=0,025	p=0,998	p=0,618
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Diarrhoe							
	p=0,996	p=0,996	p=1,000	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=1,000
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: stärkster Schmerz							
	p=0,482	p=0,457	p=0,804	p=0,438	p=0,064	p=0,636	p=0,648
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index							
	p=0,954	p=0,802	p=0,839	p=0,624	p=0,007	p=0,372	p=0,461
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index							
	p=0,491	p=0,463	p=0,841	p=0,546	p=0,005	p=0,850	p=0,551
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium							
	p=0,139	p=0,172	p=0,479	p=0,882	p=0,445	p=0,956	p=0,227
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium							
	p=0,082	p=0,088	p=0,524	p=0,800	p=0,640	p=0,965	p=0,236

Endpunkt	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019 (OS: zusätzlich 3. Datenschnitt 23. April 2020)	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	< 75 vs. ≥ 75 Jahre					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand							
	p=0,147	p=0,453	p=0,422	p=0,606	p=0,149	p=0,858	p=0,993
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion							
	p=0,942	p=0,327	p=0,640	p=0,864	p=0,029	p=0,246	p=0,030
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion							
	p=0,522	p=0,852	p=0,451	p=0,738	p=0,002	p=0,695	p=0,399
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion							
	p=0,151	p=0,671	p=0,984	p=0,699	p=0,021	p=0,978	p=0,576
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion							
	p=0,961	p=0,429	p=0,803	p=0,976	p=0,198	p=0,187	p=0,341
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion							
	p=0,575	p=0,331	p=0,268	p=0,569	p=0,165	p=0,588	p=0,545

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1)

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019 (OS: zusätzlich 3. Datenschnitt 23. April 2020)	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Gesamtüberleben (OS)				
2. Datenschnitt:	p=0,570	p=0,490	p=0,258	p=0,377
3. Datenschnitt:	p=0,555	p=0,281	p=0,118	p=0,248
Progressionsfreies Überleben (PFS)				
	p=0,884	p=0,166	p=0,020	p=0,207
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Fatigue				
	p=0,432	p=0,803	p=0,107	p=0,901
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen				
	p=0,955	p=1,000	p=1,000	p=0,996
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schmerzen				
	p=0,259	p=0,262	p=0,529	p=0,094
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Dyspnoe				
	p=0,991	p=0,994	p=0,959	p=0,994
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit				
	p=0,658	p=0,686	p=0,777	p=0,550
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Appetitverlust				
	p=0,329	p=0,992	p=0,935	p=0,880
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Obstipation				
	p=0,132	p=0,991	p=0,340	p=0,755
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Diarrhoe				
	p=0,997	p=0,997	p=1,000	p=0,996
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: stärkster Schmerz				
	p=0,506	p=0,039	p=0,737	p=0,231
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index				
	p=0,571	p=0,360	p=0,627	p=0,308
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index				
	p=0,607	p=0,132	p=0,427	p=0,743
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium				
	p=0,823	p=0,408	p=0,058	p=0,013
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium				
	p=0,746	p=0,345	p=0,024	p=0,008

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019 (OS: zusätzlich 3. Datenschnitt 23. April 2020)	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand				
	p=0,740	p=0,432	p=0,257	p=0,933
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion				
	p=0,572	p=0,984	p=0,117	p=0,039
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion				
	p=0,984	p=0,223	p=0,101	p=0,143
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion				
	p=0,654	p=0,413	p=0,265	p=0,431
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion				
	p=0,755	p=0,082	p=0,117	p=0,606
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion				
	p=0,453	p=0,465	p=0,176	p=0,992

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019 (OS: zusätzlich 3. Datenschnitt 23. April 2020)	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
Gesamtüberleben (OS)						
2. Datenschnitt:	p=0,305	p=0,116	p=0,031	p=0,789	p=0,277	p=0,062
3. Datenschnitt:	p=0,297	p=0,326	p=0,124	p=0,948	p=0,351	p=0,076
Progressionsfreies Überleben (PFS)						
	p=0,550	p=0,647	p=0,254	p=0,812	p=0,339	p=0,682
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Fatigue						
	p=0,322	p=0,036	p=0,023	p=0,038	p=0,335	p=0,166
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen						
	p=0,914	p=0,994	p=0,994	p=0,853	p=0,996	p=0,996
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schmerzen						
	p=0,484	p=0,514	p=0,234	p=0,289	p=0,503	p=0,371
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Dyspnoe						
	p=0,993	p=0,590	p=0,731	p=0,198	p=0,482	p=0,993
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit						
	p=0,616	p=0,380	p=0,457	p=0,365	p=0,842	p=0,914
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Appetitverlust						
	p=0,782	p=0,249	p=0,330	p=0,014	p=0,703	p=0,412
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Obstipation						
	p=0,563	p=0,921	p=0,976	p=0,536	p=0,592	p=0,943
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Diarrhoe						
	p=1,000	p=0,996	p=0,995	p=1,000	p=0,997	p=0,997
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: stärkster Schmerz						
	p=0,688	p=0,640	p=0,281	p=0,440	p=0,507	p=0,552
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index						
	p=0,160	p=0,135	p=0,051	p=0,111	p=0,087	p=0,071
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index						
	p=0,739	p=0,905	p=0,348	p=0,780	p=0,184	p=0,978
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium						
	p=0,401	p=0,894	p=0,422	p=0,169	p=0,647	p=0,392
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium						
	p=0,522	p=0,941	p=0,333	p=0,154	p=0,631	p=0,361

Endpunkt	Anzahl	Viszerale	Art der	Art der	Art der	Art der
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019 (OS: zusätzlich 3. Datenschnitt 23. April 2020)	Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Erkrankung	Metastasen Lunge und/oder Leber	Metastasen Lunge	Metastasen Leber	Metastasen nur Knochen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand						
	p=0,599	p=0,385	p=0,669	p=0,416	p=0,117	p=0,352
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion						
	p=0,362	p=0,078	p=0,041	p=0,284	p=0,161	p=0,136
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion						
	p=0,439	p=0,546	p=0,268	p=0,110	p=0,843	p=0,330
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion						
	p=0,976	p=0,292	p=0,272	p=0,012	p=0,415	p=0,948
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion						
	p=0,527	p=0,512	p=0,613	p=0,128	p=0,860	p=0,922
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion						
	p=0,661	p=0,798	p=0,943	p=0,108	p=0,108	p=0,751

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019 (OS: zusätzlich 3. Datenschnitt 23. April 2020)	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
Gesamtüberleben (OS)					
2. Datenschnitt:	p=0,805	p=0,859	p=0,692	p=0,624	p=0,104
3. Datenschnitt:	p=0,376	p=0,387	p=0,211	p=0,568	p=0,057
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
	p=0,531	p=0,530	p=0,638	p=0,710	p=0,088
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Fatigue					
	p=0,380	p=0,401	p=0,897	p=0,867	p=0,587
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,870	p=1,000
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schmerzen					
	p=0,289	p=0,305	p=0,849	p=0,751	p=0,367
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Dyspnoe					
	p=0,994	p=0,994	p=0,952	p=0,945	p=1,000
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit					
	p=0,363	p=0,377	p=0,812	p=0,515	p=0,990
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Appetitverlust					
	p=0,027	p=0,025	p=0,633	p=0,253	p=1,000
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Obstipation					
	p=0,631	p=0,617	p=0,971	p=0,372	p=0,347
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30: Diarrhoe					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: stärkster Schmerz					
	p=0,936	p=0,829	p=0,360	p=0,307	p=0,598
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index					
	p=0,846	p=0,760	p=0,547	p=0,267	p=0,988
Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index					
	p=0,762	p=0,728	p=0,713	p=0,562	p=0,422
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium					
	p=0,967	p=1,000	p=0,813	p=0,852	p=0,325

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019 (OS: zusätzlich 3. Datenschnitt 23. April 2020)	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium					
	p=0,919	p=0,953	p=0,483	p=0,540	p=0,398
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand					
	p=0,502	p=0,490	p=0,357	p=0,254	p=0,146
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion					
	p=0,579	p=0,552	p=0,565	p=0,555	p=0,983
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion					
	p=0,387	p=0,413	p=0,361	p=0,221	p=0,167
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion					
	p=0,804	p=0,840	p=0,945	p=0,777	p=0,797
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion					
	p=0,503	p=0,476	p=0,366	p=0,244	p=0,523
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion					
	p=0,542	p=0,517	p=0,748	p=0,991	p=0,480

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Alter < 65 vs. ≥ 65 Jahre	Alter < 75 vs. ≥ 75 Jahre	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
Unerwünschte Ereignisse (UE)							
	p=0,736	p=0,765	p=0,497	p=0,057	p=0,582	p=0,271	p=0,609
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4							
	p=0,627	p=0,060	p=0,346	p=0,436	p=0,360	p=0,104	p=0,309
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
	p=0,514	p=0,058	p=0,591	p=0,555	p=0,827	p=0,585	p=0,597
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten							
	p=0,951	p=0,958	p=0,998	p=0,966	p=0,432	p=0,674	p=0,651
UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems							
	p=0,287	p=0,646	p=0,015	p=0,096	p=0,594	p=0,647	p=0,514
UE: SOC Psychiatrische Störungen							
	p=0,122	p=0,794	p=0,995	p=0,943	p=0,862	p=0,449	p=0,396
UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
	p=0,051	p=0,129	p=0,580	p=0,316	p=0,538	p=0,870	p=0,679
UE: SOC Augenerkrankungen							
	p=0,065	p=0,775	p=0,961	p=0,435	p=0,129	p=0,995	p=0,420
UE: SOC Gastrointestinale Erkrankungen							
	p=0,410	p=0,098	p=0,056	p=0,376	p=0,113	p=0,289	p=0,791
UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
	p=0,767	p=0,805	p=0,203	p=0,154	p=0,026	p=0,310	p=0,638
UE: SOC Untersuchungen							
	p=0,138	p=0,269	p=0,877	p=0,668	p=0,921	p=0,036	p=0,817
UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
	p=0,393	p=0,038	p=0,074	p=0,002	p=0,466	p=0,309	p=0,471
UE: PT Trockene Haut							
	p=0,739	p=0,368	p=0,991	p=0,845	p=0,322	p=1,000	p=0,866
UE: PT Geschmackssinnstörung							
	p=0,336	p=0,989	p=0,746	p=0,985	p=0,704	p=0,183	p=0,990
UE: PT Dyspepsie/Verdauungsstörungen							
	p=0,810	p=0,991	p=0,853	p=0,413	p=0,150	p=1,000	p=0,638

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Alter < 65 vs. ≥ 65 Jahre	Alter < 75 vs. ≥ 75 Jahre	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
UE: PT Hyperglykämie							
	p=0,564	p=0,228	p=0,854	p=0,042	p=0,847	p=0,615	p=0,998
UE: PT Hypokaliämie							
	p=0,919	p=0,990	p=0,678	p=0,900	p=0,120	p=0,479	p=0,986
UE: PT Insomnie/Schlaflosigkeit							
	p=0,456	p=0,999	p=1,000	p=0,987	p=0,376	p=0,922	p=1,000
UE: PT Schleimhautentzündung							
	p=0,979	p=0,987	p=0,852	p=0,941	p=0,739	p=0,985	p=0,850
UE: PT Alopezie							
	p=0,848	p=0,987	p=0,972	p=0,996	p=0,737	p=0,914	p=0,994
UE: PT Übelkeit							
	p=0,629	p=0,158	p=0,193	p=0,114	p=0,278	p=0,033	p=0,823
UE: PT Periphere Ödeme							
	p=0,229	p=0,402	p=0,983	p=0,969	p=0,489	p=0,981	p=0,303
UE: PT Juckreiz							
	p=0,166	p=0,990	p=0,630	p=0,514	p=0,713	p=0,189	p=0,631
UE: PT Exanthem/Hautausschlag							
	p=0,951	p=0,330	p=0,262	p=0,134	p=0,577	p=0,797	p=0,856
UE: PT Makulopapulöser Hautausschlag							
	p=0,992	p=0,990	p=1,000	p=1,000	p=0,990	p=1,000	p=1,000
UE: PT Stomatitis							
	p=0,496	p=0,090	p=0,301	p=0,818	p=0,743	p=0,377	p=0,429
UE: PT Erbrechen							
	p=0,167	p=0,711	p=0,858	p=0,213	p=0,374	p=0,168	p=0,457
UE: PT Gewichtsabnahme							
	p=0,989	p=0,986	p=0,928	p=0,801	p=0,989	p=1,000	p=1,000
UE: PT Serumkreatinin erhöht							
	p=0,992	p=0,992	p=1,000	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=1,000
UE: PT Appetitabnahme							
	p=0,863	p=0,987	p=0,834	p=0,583	p=0,048	p=0,042	p=0,687
UE: PT Diarrhoe							
	p=0,025	p=0,120	p=0,648	p=0,744	p=0,783	p=0,561	p=0,695
UE: PT Mundtrockenheit							
	p=0,991	p=0,992	p=0,995	p=0,390	p=0,241	p=0,167	p=0,966

Endpunkt	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	< 75 vs. ≥ 75 Jahre					
UE: PT Amylase erhöht							
	p=0,895	p=0,992	p=0,994	p=0,877	p=0,229	p=0,828	p=0,533
UE: PT Aphthöse Ulzeration							
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,994	p=1,000	p=1,000
UE: PT Lymphödem							
	p=0,574	p=0,991	p=1,000	p=1,000	p=0,522	p=1,000	p=1,000
UE: PT Erythem							
	p=0,994	p=1,000	p=0,846	p=1,000	p=0,992	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1)

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Unerwünschte Ereignisse (UE)				
	p=0,339	p=0,175	p=0,597	p=0,632
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4				
	p=0,314	p=0,447	p=0,209	p=0,955
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
	p=0,556	p=0,594	p=0,764	p=0,922
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
	p=0,783	p=0,986	p=0,872	p=0,486
UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems				
	p=0,331	p=0,942	p=0,795	p=0,468
UE: SOC Psychiatrische Störungen				
	p=0,330	p=0,512	p=0,924	p=0,843
UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	p=0,615	p=0,410	p=0,491	p=0,094
UE: SOC Augenerkrankungen				
	p=0,774	p=0,166	p=0,721	p=0,253
UE: SOC Gastrointestinale Erkrankungen				
	p=0,618	p=0,591	p=0,795	p=0,727
UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	p=0,856	p=0,338	p=0,738	p=0,553
UE: SOC Untersuchungen				
	p=0,896	p=0,525	p=0,776	p=0,440
UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	p=0,845	p=0,158	p=0,312	p=0,034
UE: PT Trockene Haut				
	p=0,993	p=0,988	p=0,383	p=0,554
UE: PT Geschmackssinnstörung				
	p=0,698	p=0,999	p=0,779	p=0,758
UE: PT Dyspepsie/Verdauungsstörungen				
	p=0,187	p=0,348	p=0,434	p=0,379

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
UE: PT Hyperglykämie	p=0,407	p=0,668	p=0,100	p=0,203
UE: PT Hypokaliämie	p=0,738	p=0,991	p=0,135	p=0,134
UE: PT Insomnie/Schlaflosigkeit	p=0,992	p=0,992	p=0,436	p=0,555
UE: PT Schleimhautentzündung	p=0,979	p=0,989	p=0,615	p=0,943
UE: PT Alopezie	p=0,282	p=0,990	p=0,847	p=0,238
UE: PT Übelkeit	p=0,635	p=0,766	p=0,526	p=0,912
UE: PT Periphere Ödeme	p=0,053	p=1,000	p=0,929	p=0,096
UE: PT Juckreiz	p=0,264	p=0,103	p=0,941	p=0,164
UE: PT Exanthem/Hautausschlag	p=0,839	p=0,036	p=0,960	p=0,169
UE: PT Makulopapulöser Hautausschlag	p=0,992	p=0,992	p=1,000	p=0,991
UE: PT Stomatitis	p=0,827	p=0,430	p=0,770	p=0,983
UE: PT Erbrechen	p=0,238	p=0,730	p=0,116	p=0,147
UE: PT Gewichtsabnahme	p=0,984	p=0,989	p=1,000	p=0,987
UE: PT Serumkreatinin erhöht	p=0,992	p=0,999	p=1,000	p=0,991
UE: PT Appetitabnahme	p=0,233	p=0,437	p=0,800	p=0,754
UE: PT Diarrhoe	p=0,966	p=0,786	p=0,579	p=0,592
UE: PT Mundtrockenheit	p=0,946	p=0,988	p=0,865	p=0,551

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
UE: PT Amylase erhöht				
	p=0,322	p=1,000	p=0,284	p=0,409
UE: PT Aphthöse Ulzeration				
	p=0,993	p=0,994	p=1,000	p=0,994
UE: PT Lymphödem				
	p=0,713	p=0,992	p=0,988	p=0,992
UE: PT Erythem				
	p=0,774	p=0,992	p=1,000	p=0,623

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
	p=0,073	p=0,095	p=0,227	p=0,088	p=0,456	p=0,008
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4						
	p=0,096	p=0,550	p=0,652	p=0,553	p=0,955	p=0,892
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
	p=0,612	p=0,774	p=0,919	p=0,744	p=0,848	p=0,659
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
	p=0,425	p=0,250	p=0,627	p=0,140	p=0,586	p=0,555
UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems						
	p=0,333	p=0,475	p=0,893	p=0,593	p=0,426	p=0,490
UE: SOC Psychiatrische Störungen						
	p=0,405	p=0,407	p=0,169	p=0,834	p=0,258	p=0,029
UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
	p=0,202	p=0,312	p=0,338	p=0,287	p=0,185	p=0,641
UE: SOC Augenerkrankungen						
	p=0,960	p=0,268	p=0,253	p=0,040	p=0,364	p=0,374
UE: SOC Gastrointestinale Erkrankungen						
	p=0,358	p=0,308	p=0,511	p=0,827	p=0,316	p=0,092
UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
	p=0,108	p=0,212	p=0,290	p=0,223	p=0,883	p=0,057
UE: SOC Untersuchungen						
	p=0,812	p=0,701	p=0,800	p=0,170	p=0,157	p=0,613
UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	p=0,538	p=0,585	p=0,552	p=0,783	p=0,090	p=0,489
UE: PT Trockene Haut						
	p=0,657	p=0,521	p=0,852	p=0,986	p=0,519	p=0,448
UE: PT Geschmackssinnstörung						
	p=0,988	p=0,442	p=0,606	p=0,459	p=0,994	p=0,991
UE: PT Dyspepsie/Verdauungsstörungen						
	p=0,702	p=0,310	p=0,461	p=0,739	p=0,988	p=0,626

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
UE: PT Hyperglykämie						
	p=0,824	p=0,159	p=0,230	p=0,840	p=0,176	p=0,614
UE: PT Hypokaliämie						
	p=0,466	p=0,243	p=0,286	p=0,651	p=0,841	p=0,991
UE: PT Insomnie/Schlaflosigkeit						
	p=0,804	p=0,798	p=0,595	p=0,989	p=0,416	p=0,992
UE: PT Schleimhautentzündung						
	p=0,596	p=0,805	p=0,870	p=0,942	p=0,539	p=0,991
UE: PT Alopezie						
	p=0,739	p=0,472	p=0,745	p=0,552	p=0,832	p=0,535
UE: PT Übelkeit						
	p=0,006	p=0,676	p=0,504	p=0,450	p=0,757	p=0,590
UE: PT Periphere Ödeme						
	p=0,176	p=0,511	p=0,579	p=0,833	p=0,171	p=0,654
UE: PT Juckreiz						
	p=0,392	p=0,927	p=0,623	p=0,373	p=0,988	p=0,397
UE: PT Exanthem/Hautausschlag						
	p=0,598	p=0,024	p=0,181	p=0,552	p=0,069	p=0,254
UE: PT Makulopapulöser Hautausschlag						
	p=0,991	p=0,993	p=0,993	p=0,989	p=0,992	p=0,992
UE: PT Stomatitis						
	p=0,127	p=0,195	p=0,169	p=0,080	p=0,421	p=0,539
UE: PT Erbrechen						
	p=0,614	p=0,594	p=0,884	p=0,703	p=0,767	p=0,638
UE: PT Gewichtsabnahme						
	p=0,987	p=0,985	p=0,989	p=0,989	p=0,988	p=0,989
UE: PT Serumkreatinin erhöht						
	p=0,992	p=0,993	p=0,990	p=0,991	p=0,993	p=0,992
UE: PT Appetitabnahme						
	p=0,117	p=0,814	p=0,441	p=0,826	p=0,189	p=0,369
UE: PT Diarrhoe						
	p=0,262	p=0,010	p=0,029	p=0,342	p=0,022	p=0,093
UE: PT Mundtrockenheit						
	p=0,317	p=0,435	p=0,278	p=0,556	p=0,286	p=0,991

Endpunkt	Anzahl Metastasen-Lokalisationen	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	< 3 vs. ≥ 3					
UE: PT Amylase erhöht						
	p=0,671	p=0,192	p=0,392	p=0,436	p=0,992	p=0,853
UE: PT Aphthöse Ulzeration						
	p=0,993	p=0,993	p=0,992	p=0,994	p=0,993	p=0,994
UE: PT Lymphödem						
	p=0,991	p=0,994	p=0,993	p=0,993	p=0,994	p=0,994
UE: PT Erythem						
	p=0,993	p=0,991	p=0,993	p=0,992	p=0,992	p=0,994

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von Verträglichkeitsendpunkten (UE nach SOC/PT nur bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation): Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
	p=0,191	p=0,205	p=0,461	p=0,887	p=0,582
Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4					
	p=0,460	p=0,446	p=0,336	p=0,515	p=0,324
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
	p=0,556	p=0,569	p=0,961	p=0,478	p=0,546
UE, die zum Therapieabbruch führten					
	p=0,208	p=0,199	p=0,862	p=0,831	p=0,999
UE: SOC Erkrankungen des Nervensystems					
	p=0,900	p=0,895	p=0,895	p=0,416	p=0,715
UE: SOC Psychiatrische Störungen					
	p=0,715	p=0,694	p=0,980	p=0,911	p=0,880
UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	p=0,523	p=0,545	p=0,654	p=0,872	p=0,979
UE: SOC Augenerkrankungen					
	p=0,670	p=0,683	p=0,985	p=0,950	p=0,808
UE: SOC Gastrointestinale Erkrankungen					
	p=0,219	p=0,231	p=0,451	p=0,310	p=0,591
UE: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	p=0,512	p=0,563	p=0,035	p=0,651	p=0,957
UE: SOC Untersuchungen					
	p=0,047	p=0,047	p=0,265	p=0,488	p=0,739
UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	p=0,299	p=0,290	p=0,073	p=0,679	p=0,097
UE: PT Trockene Haut					
	p=0,414	p=0,404	p=0,932	p=0,589	p=0,991
UE: PT Geschmackssinnstörung					
	p=0,990	p=0,990	p=0,972	p=0,993	p=0,426
UE: PT Dyspepsie/Verdauungsstörungen					
	p=0,630	p=0,616	p=1,000	p=0,757	p=0,999

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
UE: PT Hyperglykämie					
	p=0,617	p=0,604	p=0,706	p=0,843	p=0,981
UE: PT Hypokaliämie					
	p=0,859	p=0,872	p=0,999	p=0,992	p=0,999
UE: PT Insomnie/Schlaflosigkeit					
	p=0,846	p=0,835	p=1,000	p=1,000	p=0,993
UE: PT Schleimhautentzündung					
	p=0,344	p=0,335	p=0,842	p=0,423	p=0,991
UE: PT Alopezie					
	p=0,825	p=0,812	p=0,993	p=0,930	p=0,990
UE: PT Übelkeit					
	p=0,234	p=0,252	p=0,554	p=0,234	p=0,447
UE: PT Periphere Ödeme					
	p=0,550	p=0,560	p=0,939	p=0,688	p=0,986
UE: PT Juckreiz					
	p=0,880	p=0,892	p=0,940	p=0,293	p=0,999
UE: PT Exanthem/Hautausschlag					
	p=0,528	p=0,529	p=0,978	p=0,435	p=0,999
UE: PT Makulopapulöser Hautausschlag					
	p=0,991	p=0,991	p=1,000	p=1,000	p=0,993
UE: PT Stomatitis					
	p=0,764	p=0,786	p=0,872	p=0,589	p=0,987
UE: PT Erbrechen					
	p=0,766	p=0,788	p=0,853	p=0,411	p=0,980
UE: PT Gewichtsabnahme					
	p=0,989	p=0,990	p=0,954	p=0,660	p=0,991
UE: PT Serumkreatinin erhöht					
	p=0,993	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,995
UE: PT Appetitabnahme					
	p=0,801	p=0,789	p=0,348	p=0,270	p=0,985
UE: PT Diarrhoe					
	p=0,700	p=0,729	p=0,946	p=0,899	p=0,983
UE: PT Mundtrockenheit					
	p=0,721	p=0,708	p=1,000	p=1,000	p=0,991

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
UE: PT Amylase erhöht					
	p=0,234	p=0,237	p=0,797	p=0,537	p=0,993
UE: PT Aphthöse Ulzeration					
	p=0,992	p=0,992	p=1,000	p=1,000	p=0,992
UE: PT Lymphödem					
	p=0,426	p=0,419	p=1,000	p=1,000	p=1,000
UE: PT Erythem					
	p=0,993	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)

Endpunkt	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	< 75 vs. ≥ 75 Jahre					
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
	p=0,990	p=0,987	p=1,000	p=1,000	p=0,989	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gefäßerkrankungen							
	p=0,309	p=0,998	p=0,925	p=0,960	p=0,992	p=1,000	p=0,873
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gastrointestinale Erkrankungen							
	p=0,477	p=0,401	p=0,407	p=0,992	p=0,654	p=0,996	p=0,949
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
	p=0,991	p=0,992	p=1,000	p=1,000	p=0,992	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
	p=0,415	p=0,141	p=0,446	p=0,646	p=0,704	p=0,640	p=0,929
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Diarrhoe							
	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,993	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hyperglykämie							
	p=0,989	p=0,986	p=1,000	p=1,000	p=0,987	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hypokaliämie							
	p=0,990	p=0,992	p=1,000	p=1,000	p=0,993	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Exanthem/Hautausschlag							
	p=0,993	p=0,991	p=1,000	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Makulopapulöser Hautausschlag							
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
	p=0,994	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
	p=0,161	p=0,989	p=1,000	p=0,512	p=0,308	p=0,839	p=0,977
Schwerwiegende UE: PT Hyperglykämie							
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1)

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	p=1,000	p=0,989	p=1,000	p=0,988
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gefäßerkrankungen				
	p=0,166	p=1,000	p=0,571	p=0,749
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gastrointestinale Erkrankungen				
	p=0,484	p=0,271	p=0,821	p=0,634
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	p=0,991	p=0,999	p=1,000	p=0,993
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	p=0,964	p=0,539	p=0,543	p=0,427
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Diarrhoe				
	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=0,993
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hyperglykämie				
	p=0,989	p=0,988	p=1,000	p=0,987
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hypokaliämie				
	p=0,991	p=0,994	p=1,000	p=0,993
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Exanthem/Hautausschlag				
	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=0,991
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Makulopapulöser Hautausschlag				
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,993
Schwerwiegende UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	p=0,624	p=0,987	p=0,594	p=0,990
Schwerwiegende UE: PT Hyperglykämie				
	p=1,000	p=0,998	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
	p=0,988	p=0,989	p=0,990	p=0,987	p=0,988	p=0,987
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gefäßerkrankungen						
	p=0,971	p=0,560	p=0,658	p=0,916	p=0,993	p=0,993
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gastrointestinale Erkrankungen						
	p=0,839	p=0,511	p=0,419	p=0,601	p=0,988	p=0,447
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
	p=0,992	p=0,992	p=0,994	p=0,992	p=0,993	p=0,995
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	p=0,237	p=0,365	p=0,654	p=0,962	p=0,556	p=0,332
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Diarrhoe						
	p=0,993	p=0,994	p=0,991	p=0,991	p=0,994	p=0,992
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hyperglykämie						
	p=0,986	p=0,988	p=0,989	p=0,985	p=0,987	p=0,989
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hypokaliämie						
	p=0,993	p=0,992	p=0,993	p=0,993	p=0,994	p=0,994
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Exanthem/Hautausschlag						
	p=0,991	p=0,992	p=0,989	p=0,990	p=0,991	p=0,990
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Makulopapulöser Hautausschlag						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
	p=0,994	p=0,994	p=0,994	p=0,992	p=0,992	p=0,994
Schwerwiegende UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	p=0,977	p=0,830	p=0,654	p=0,779	p=0,268	p=0,991
Schwerwiegende UE: PT Hyperglykämie						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen von schweren (CTCAE-Grad 3/4) oder schwerwiegenden UE nach SOC/PT bei statistisch signifikantem Ergebnis in der Gesamtpopulation: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)

Endpunkt 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	p=0,990	p=0,990	p=1,000	p=1,000	p=0,992
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gefäßerkrankungen					
	p=0,993	p=0,993	p=1,000	p=0,948	p=0,991
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Gastrointestinale Erkrankungen					
	p=0,989	p=0,989	p=1,000	p=0,975	p=0,990
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	p=0,301	p=0,319	p=0,688	p=0,986	p=0,801
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Diarrhoe					
	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hyperglykämie					
	p=0,985	p=0,984	p=1,000	p=1,000	p=0,990
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Hypokaliämie					
	p=0,992	p=0,992	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Exanthem/Hautausschlag					
	p=0,992	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4): PT Makulopapulöser Hautausschlag					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegende UE: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwerwiegende UE: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,994
Schwerwiegende UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	p=0,031	p=0,033	p=0,976	p=0,892	p=0,992
Schwerwiegende UE: PT Hyperglykämie					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Demographie-Parametern (SOLAR-1)

Endpunkt*	Alter 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Alter < 65 vs. ≥ 65 Jahre	Alter < 75 vs. ≥ 75 Jahre	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“								
	p=0,593	p=0,192	p=0,818	p=0,046	p=0,881	p=0,714	p=0,919	
UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“								
	p=0,579	p=0,242	p=0,303	p=0,279	p=0,285	p=0,723	p=0,622	
UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“								
	p=0,561	p=0,991	p=0,832	p=0,991	p=0,594	p=0,684	p=0,997	
UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“								
	p=0,180	p=0,036	p=0,131	p=0,213	p=0,630	p=0,012	p=0,292	
UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“								
	p=0,912	p=0,984	p=0,547	p=0,638	p=0,224	p=0,095	p=0,132	
UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“								
	p=0,994	p=0,606	p=1,000	p=1,000	p=0,223	p=0,534	p=0,870	
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hyperglykämie“								
	p=0,989	p=0,986	p=1,000	p=1,000	p=0,987	p=1,000	p=1,000	
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“								
	p=0,990	p=0,988	p=1,000	p=1,000	p=0,990	p=1,000	p=1,000	
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“								
	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“								
	p=0,990	p=0,993	p=1,000	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=1,000	
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Pankreatitis“								
	p=0,973	p=0,999	p=0,491	p=0,567	p=0,161	p=0,197	p=0,278	
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“								
	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000	
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“								
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“								
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“								
	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000	

Endpunkt*	Alter	Alter	Ethnie	Region	Baseline- ECOG-PS	Endokrin- resistent vs. -sensitiv	Endokriner Status und Therapie- linie
2. Datenschnitt	< 65 vs.	< 75 vs.					
30. Sept. 2019	≥ 65 Jahre	≥ 75 Jahre					
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“							
	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“							
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“							
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
* Keine Subgruppenanalysen zu den AESI „schwere kutane Reaktionen“ und „Pneumonitis“, da weniger als 10 Ereignisse in der Gesamtpopulation							
Abkürzungen: n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da kein Ereignis in der Gesamtpopulation; UE, unerwünschtes Ereignis							

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zur Therapiehistorie (SOLAR-1)

Endpunkt* 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“				
	p=0,398	p=0,718	p=0,099	p=0,055
UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“				
	p=0,552	p=0,237	p=0,994	p=0,285
UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“				
	p=0,254	p=0,988	p=0,800	p=0,518
UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“				
	p=0,935	p=0,854	p=0,269	p=0,375
UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“				
	p=0,058	p=0,989	p=0,103	p=0,411
UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“				
	p=0,974	p=1,000	p=1,000	p=0,993
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hyperglykämie“				
	p=0,989	p=0,988	p=1,000	p=0,987
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“				
	p=1,000	p=0,991	p=1,000	p=0,989
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“				
	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“				
	p=1,000	p=0,994	p=1,000	p=0,992
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Pankreatitis“				
	p=0,203	p=0,989	p=0,260	p=0,412
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“				
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“				
	p=1,000	p=0,998	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“				
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“				
	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=1,000

Endpunkt* 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium	Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	Vorherige Chemo- therapie	Vorherige Therapie mit Tamoxifen
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“				
	p=0,996	p=0,994	p=1,000	p=0,994
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“				
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“				
	p=1,000	p=0,999	p=1,000	p=1,000
* Keine Subgruppenanalysen zu den AESI „schwere kutane Reaktionen“ und „Pneumonitis“, da weniger als 10 Ereignisse in der Gesamtpopulation				
Abkürzungen: n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da kein Ereignis in der Gesamtpopulation; UE, unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Metastasen (SOLAR-1)

Endpunkt* 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“						
	p=0,999	p=0,062	p=0,110	p=0,566	p=0,119	p=0,878
UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“						
	p=0,620	p=0,051	p=0,218	p=0,610	p=0,062	p=0,442
UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“						
	p=0,391	p=0,693	p=0,330	p=0,798	p=0,580	p=0,331
UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“						
	p=0,032	p=0,058	p=0,118	p=0,114	p=0,282	p=0,052
UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“						
	p=0,844	p=0,243	p=0,137	p=0,527	p=0,604	p=0,737
UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“						
	p=0,280	p=0,414	p=0,351	p=0,266	p=0,995	p=0,669
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hyperglykämie“						
	p=0,986	p=0,988	p=0,989	p=0,984	p=0,987	p=0,989
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“						
	p=0,988	p=0,990	p=0,991	p=0,987	p=0,989	p=0,988
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“						
	p=0,992	p=0,993	p=0,990	p=0,991	p=0,993	p=0,991
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Pankreatitis“						
	p=0,694	p=0,145	p=0,081	p=0,387	p=0,538	p=0,483
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“						
	1,000	p=0,999	p=0,999	p=0,999	p=1,000	p=0,999

Endpunkt*	Anzahl Metastasen- Lokalisationen < 3 vs. ≥ 3	Viszerale Erkrankung	Art der Metastasen Lunge und/ oder Leber	Art der Metastasen Lunge	Art der Metastasen Leber	Art der Metastasen nur Knochen
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019						
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“						
	p=1,000	p=0,994	p=1,000	p=0,995	p=1,000	p=0,995
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“						
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“						
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999	p=1,000
* Keine Subgruppenanalysen zu den AESI „schwere kutane Reaktionen“ und „Pneumonitis“, da weniger als 10 Ereignisse in der Gesamtpopulation						
Abkürzungen: n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da kein Ereignis in der Gesamtpopulation; UE, unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse: Effektmodifikatoren zu Erkrankungs-Charakteristika bzgl. Hormonrezeptorstatus, PIK3CA-Mutation und Verlust der PTEN-Expression (SOLAR-1)

Endpunkt* 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“					
	p=0,510	p=0,500	p=0,799	p=0,846	p=0,980
UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“					
	p=0,663	p=0,671	p=0,930	p=0,914	p=0,985
UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“					
	p=0,823	p=0,809	p=0,992	p=0,878	p=0,991
UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“					
	p=0,152	p=0,174	p=0,599	p=0,548	p=0,839
UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“					
	p=0,161	p=0,165	p=0,884	p=0,831	p=0,993
UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“					
	p=0,994	p=0,994	p=1,000	p=0,879	p=0,993
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hyperglykämie“					
	p=0,985	p=0,983	p=1,000	p=1,000	p=0,990
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“					
	p=0,991	p=0,991	p=1,000	p=1,000	p=0,992
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“					
	p=0,991	p=0,994	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Pankreatitis“					
	p=0,231	p=0,236	p=0,973	p=0,956	p=0,795
Schweres UE CTCAE-Grad 3/4 von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hyperglykämie“					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Exanthem/Hautausschlag“					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,999

Endpunkt* 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	Progesteron- rezeptor positiv ja vs. nein	Beide Hormon- rezeptoren positiv ja vs. nein	PIK3CA- Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X	PIK3CA- Mutation nach Lokalisation Exon 9 vs. Exon 20	Verlust der PTEN- Expression
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Hypersensitivität und anaphylaktoide Reaktionen“					
	p=0,999	p=0,999	p=1,000	p=1,000	p=0,999
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Gastrointestinale Toxizität“					
	p=0,996	p=0,996	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Pankreatitis“					
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegendes UE von besonderem Interesse „Osteonekrose des Kiefers“					
	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
* Keine Subgruppenanalysen zu den AESI „schwere kutane Reaktionen“ und „Pneumonitis“, da weniger als 10 Ereignisse in der Gesamtpopulation Abkürzungen: HR, Hormonrezeptor; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da kein Ereignis in der Gesamtpopulation; UE, unerwünschtes Ereignis					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Um die Vorgaben der Verfahrensordnung in Bezug auf die Untersuchung möglicher Effektmodifikationen durch Alter, Geschlecht²¹, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte zu erfüllen, wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen durchgeführt:

Demographie:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Ethnie (weiß vs. asiatisch vs. schwarz/afroamerikanisch vs. andere)
- Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)
- Baseline-ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)
- Endokriner Status auf Basis der letzten endokrinen Therapie (primär resistent vs. sekundär resistent vs. sensitiv) mit Definitionen wie folgt:
 - Primär resistent: Rezidiv < 24 Monate während einer endokrinen Therapie im adjuvanten Setting oder Progression < 6 Monate während einer endokrinen Therapie im metastasierten Setting
 - Sekundär resistent: Rezidiv ≥ 24 Monate während einer endokrinen Therapie im adjuvanten Setting oder Rezidiv < 12 Monate nach Ende der endokrinen Therapie im adjuvanten Setting oder Progression ≥ 6 Monate während einer endokrinen Therapie im metastasierten Setting
 - Endokrin sensitiv: Rezidiv ≥ 12 Monate nach Ende einer endokrinen Therapie im adjuvanten Setting oder Progression ≥ 12 Monate nach Ende einer endokrinen Therapie im metastasierten Setting

Therapiehistorie

- Endokriner Status und Therapielinie:
 - (a) rezidiert mit Progression > 12 Monate seit Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung vs.
 - (b) rezidiert mit Progression > 12 Monate seit Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und mit dann nachfolgender Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapie der metastasierten Erkrankung vs.

²¹ Eine Untersuchung des Geschlechts bzgl. potenzieller Effektmodifikation erübrigt sich. In die Studie SOLAR-1 wurde aufgrund der geschlechtsspezifischen Besonderheiten der Erkrankung nur ein männlicher Patient eingeschlossen.

- (c) rezidiert mit Progression unter einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie oder ≤ 12 Monate seit Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung vs.
- (d) neu diagnostizierter fortgeschrittener Brustkrebs, dann Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapielinie
- Therapielinie: Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit Definitionen wie folgt:
 - Erste endokrine Therapie (s. Gruppen (a) und (c) bzgl. „Endokriner Status und Therapielinie“): Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression mehr als 12 Monate nach Abschluss der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung bzw. Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis einer Progression unter einer (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 12 Monaten seit Abschluss der (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung
 - Zweite endokrine Therapie (s. Gruppen (b) und (d) bzgl. „Endokriner Status und Therapielinie“): Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression mehr als 12 Monate seit Abschluss der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und dann nachfolgender Progress mit dokumentiertem Nachweis der Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapie der metastasierten Erkrankung bzw. neu diagnostizierter fortgeschrittener Brustkrebs und dann Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapielinie
- Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein)
- Vorherige Chemotherapie basierend auf dem letzten Setting vor Studieneinschluss (adjuvant vs. neoadjuvant vs. keine vorherige Chemotherapie)
- Vorherige Therapie mit Tamoxifen in jeglichem Setting (ja vs. nein)

Charakteristika zur Erkrankung

- Anzahl Metastasen-Lokalisationen (< 3 vs. ≥ 3)
- Viszerale Erkrankung (ja vs. nein)
- Art der Metastasen: Lunge und/oder Leber (ja vs. nein)
- Art der Metastasen: Lunge (ja vs. nein)
- Art der Metastasen: Leber (ja vs. nein)

- Art der Metastasen: nur Knochen (ja vs. nein)
- Progesteron-Rezeptor-Status (positiv vs. negativ)
- Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status (beide positiv vs. positiv/negativ oder negativ/positiv)
- PIK3CA-Mutation (E542K vs. E545X vs. H1047X)
- PIK3CA-Mutation nach Lokalisation: Exon 9 (helikale Domäne) vs. Exon 20 (Kinase-Domäne)
- Verlust der PTEN-Expression (ja vs. nein)

In Tabelle 4-94 bis Tabelle 4-109 sind die p-Werte zu den durchgeführten Interaktionstests dargestellt. Zu Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ werden in den folgenden Abschnitten (Abschnitt 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.7) die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen tabellarisch dargestellt. Eine zusammenfassende Diskussion der Subgruppenergebnisse findet sich im Abschnitt 4.3.1.3.2.8.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (OS) – RCT

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA- Test P- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019						
Lungen- und/oder Leber- metastasen	0,031					
Ja		84	38,2 [28,68; n.e.] 36 (42,9)	86	22,8 [18,99; 26,87] 56 (65,1)	0,57 [0,38; 0,88] 0,010
Nein		85	41,5 [31,87; n.e.] 33 (38,8)	86	n.e. [35,48; n.e.] 28 (32,6)	1,17 [0,71; 1,94] 0,53
3. Datenschnitt 23. April 2020						
Lungen- und/oder Leber- metastasen	0,124§					
Ja		84	37,2 [28,68; 43,63] 47 (56,0)	86	22,8 [18,99; 26,78] 58 (67,4)	0,68 [0,46; 1,00] 0,051
Nein		85	46,3 [34,10; n.e.] 40 (47,1)	86	43,7 [35,48; n.e.] 36 (41,9)	1,18 [0,74; 1,86] 0,485
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable						
† p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test und HR basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, jeweils stratifiziert nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein)						
‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt						
§3. Datenschnitt trotz fehlender Signifikanz im IA-Test eingefügt, um die Veränderungen gegenüber dem 2. Datenschnitt darzustellen. Zugehörige Kaplan-Meier-Kurven sind verzichtbar.						
Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht						

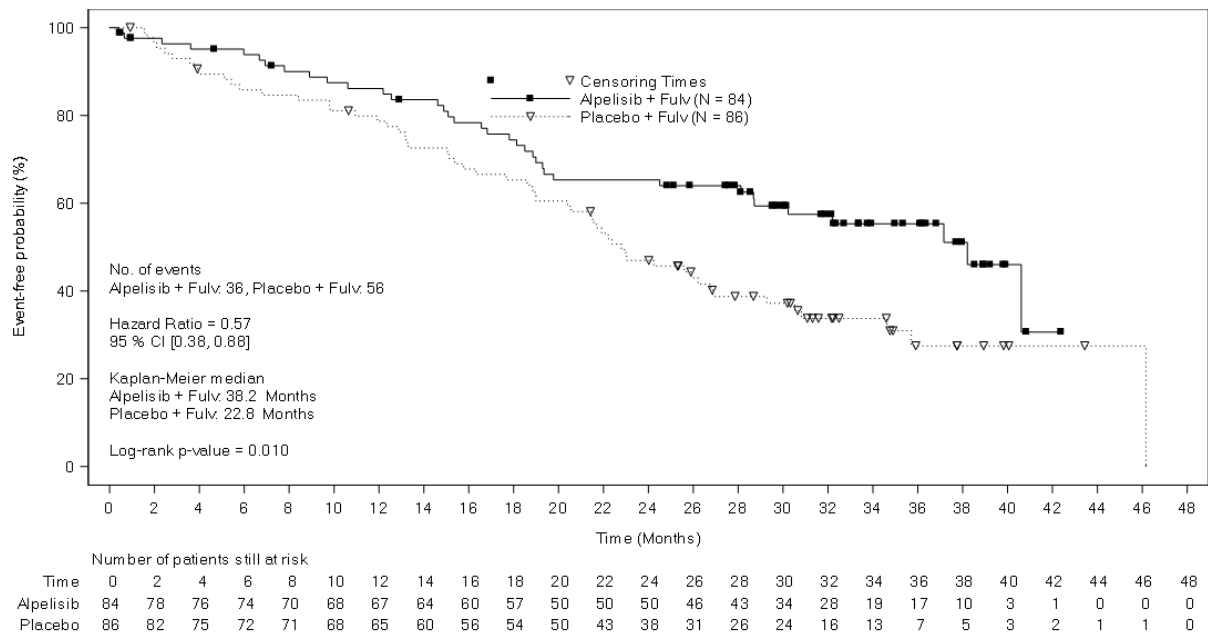


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

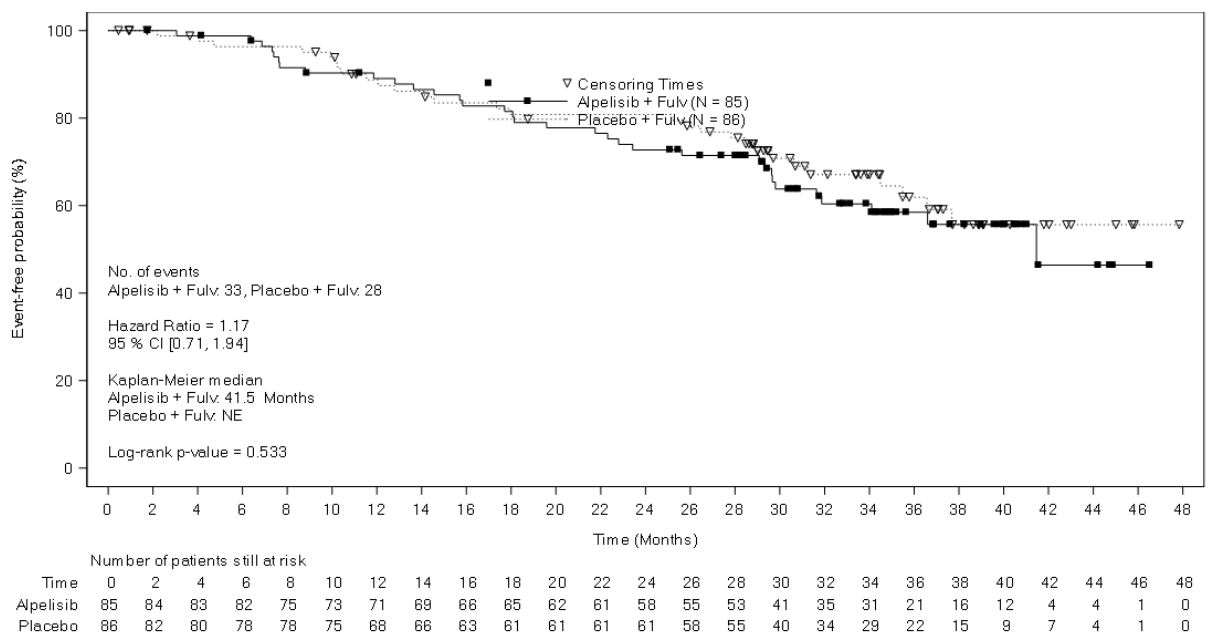


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben (PFS) – RCT

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert †
		N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Vorherige Chemotherapie	0,020					
Adjuvant		78	12,9 [7,36; 22,14] 55 (70,5)	84	5,7 [3,48; 11,17] 69 (82,1)	0,57 [0,40; 0,82] 0,002
Neo-adjuvant		24	14,5 [7,49; 33,51] 14 (58,3)	22	3,6 [1,87; 6,80] 19 (86,4)	0,34 [0,16; 0,71] 0,002
Keine		67	8,5 [5,42; 11,99] 54 (80,6)	65	7,2 [3,65; 9,63] 59 (90,8)	1,01 [0,69; 1,47] 0,96
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>† p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test und HR basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein)</p> <p>‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht</p>						

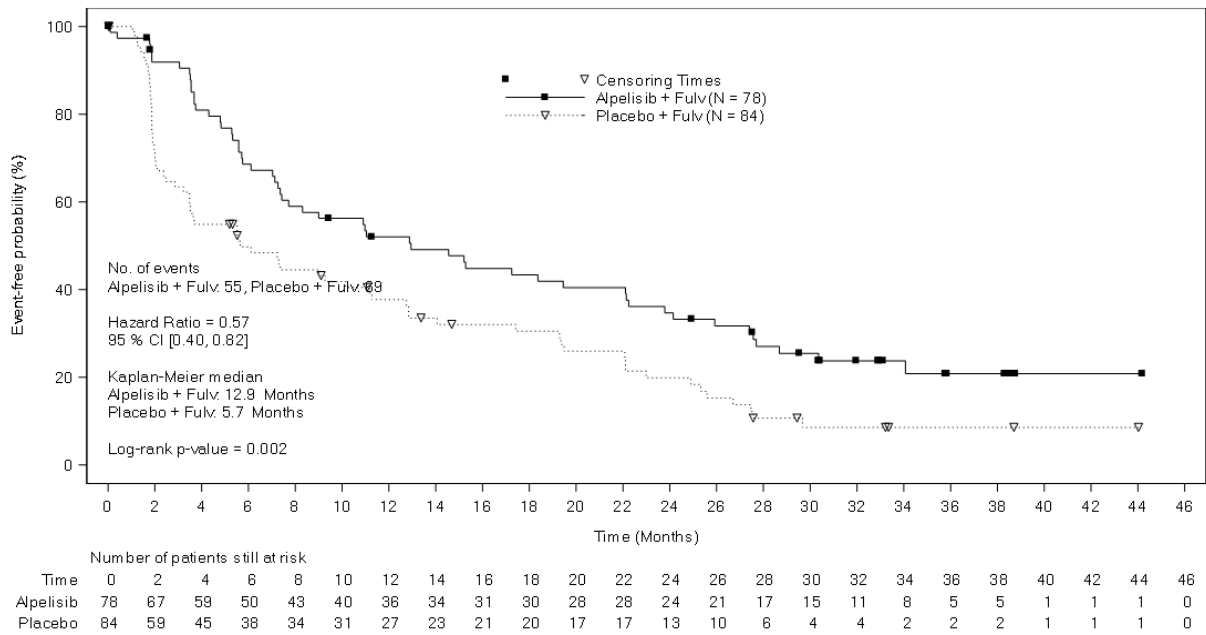


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Vorherige Chemotherapie „adjuvant“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

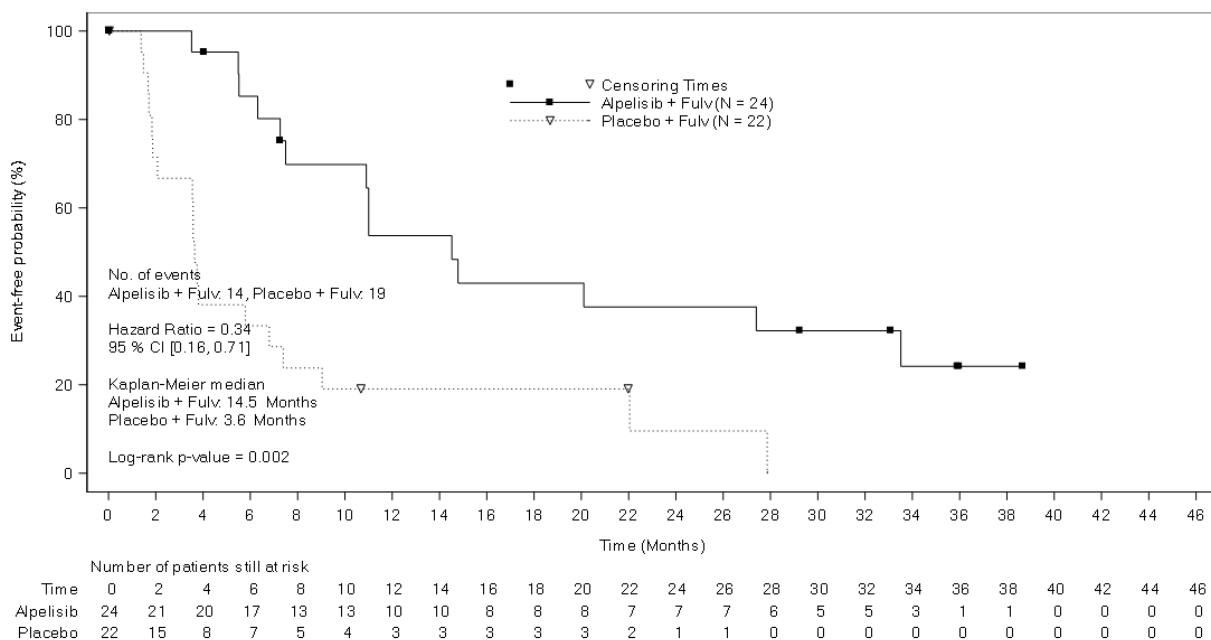


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Vorherige Chemotherapie „neo-adjuvant“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

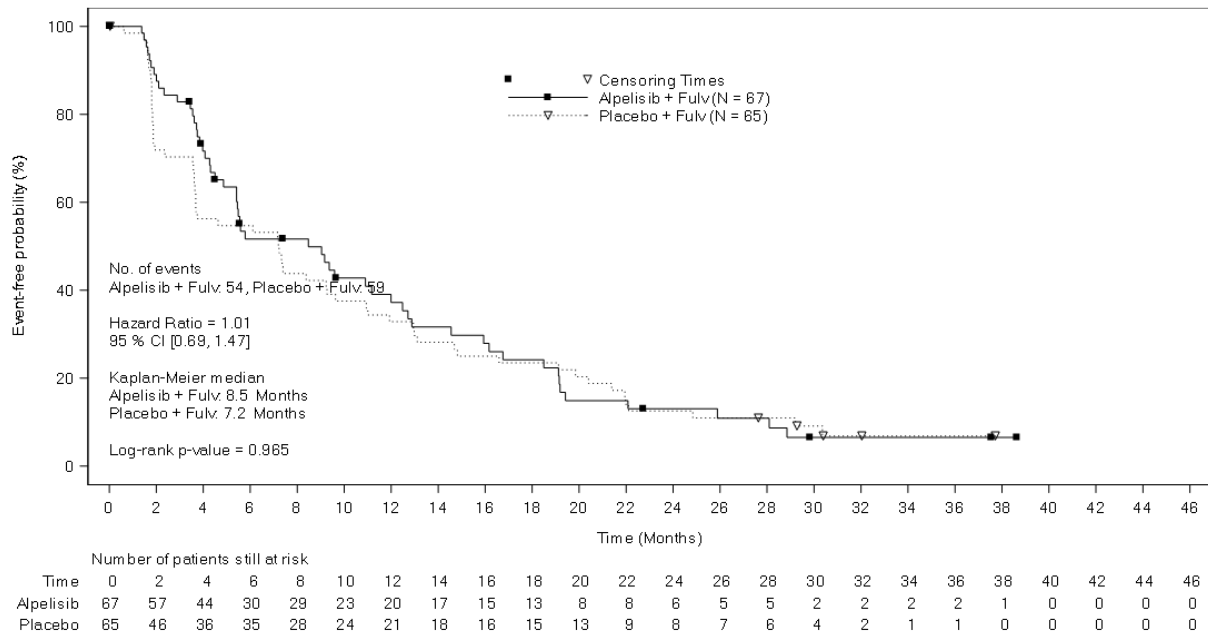


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe Vorherige Chemotherapie „keine“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – RCT

Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Fatigue						
Viszerale Erkrankung	0,036					
ja		93	31,3 [24,8; n.e.] 24 (25,8)	100	22,1 [9,3; n.e.] 32 (32,0)	0,68 [0,39; 1,17] 0,150
nein		76	26,3 [11,1; 31,9] 36 (47,4)	72	30,4 [13,0; n.e.] 19 (26,4)	1,57 [0,90; 2,75] 0,123

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Metastasen: Lunge- und/oder Leber	0,023					
ja		84	31,3 [24,8; n.e.] 20 (23,8)	86	22,1 [6,5; n.e.] 28 (32,6)	0,61 [0,34; 1,10] 0,092
nein		85	24,9 [9,3; 28,6] 40 (47,1)	86	30,4 [13,0; n.e.] 23 (26,7)	1,56 [0,93; 2,61] 0,094
Metastasen: Lunge	0,038					
ja		57	31,3 [27,6; n.e.] 11 (19,3)	68	22,1 [9,3; n.e.] 22 (32,4)	0,55 [0,27; 1,15] 0,108
nein		112	24,9 [11,1; 28,6] 49 (43,8)	104	30,4 [13,0; n.e.] 29 (27,9)	1,33 [0,84; 2,12] 0,240
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Schmerzen						
Baseline-ECOG-PS	0,002					
0		112	33,1 [27,6; 44,2] 29 (25,9)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 15 (13,3)	1,55 [0,84; 2,94] 0,155
1		56	35,9 [33,1; n.e.] 11 (19,6)	58	9,2 [5,6; 16,6] 23 (39,7)	0,34 [0,15; 0,74] 0,005
Endokriner Status und Therapielinie	0,033					
Erstlinie, endokrin resistent		68	33,2 [27,6; n.e.] 10 (14,7)	70	16,6 (7,5; n.e.) 19 (27,1)	0,44 [0,20; 0,95] 0,031
Erstlinie, Endokrin sensitiv		20	35,9 [33,1; n.e.] 5 (25,0)	19	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (5,3)	3,12 [0,35; 28,17] 0,286
Zweitlinie, Progress nach (neo-)adjuvanter Therapie und unter Erstlinie bei Metastasen		24	44,2 [11,1; 44,2] 4 (16,7)	23	n.e. [1,9; n.e.] 7 (30,4)	0,52 [0,12; 2,29] 0,388
Zweitlinie, Progress nach Therapie bei Metastasen		41	19,4 [14,3; 33,1] 13 (31,7)	45	n.e. [9,2; n.e.] 9 (20,0)	1,44 [0,60; 3,46] 0,420
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Dyspnoe						
Baseline-ECOG-PS	0,992§					
0		112	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (2,7)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (1,8)	1,35 [0,22; 8,09] 0,745
1		56	n.e. [n.e.; n.e.] 0 (0,0)	58	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (8,6)	0,00 [0,00; n.i.] 0,024

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Appetitverlust						
Metastasen Lunge:	0,014					
ja		57	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (5,3)	68	n.e. [n.e.; n.e.] 10 (14,7)	0,38 [0,10; 1,39] 0,127
nein		112	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (8,0)	104	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (1,0)	7,21 [0,91; 57,00] 0,029
Progesteron- Rezeptorstatus	0,027					
Positive		120	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (7,5)	132	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,0)	2,26 [0,69; 7,34] 0,165
Negativ		46	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (6,5)	38	n.e. [13,9; n.e.] 7 (18,4)	0,37 [0,09; 1,49] 0,137
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,025					
Beide positiv		118	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (7,6)	132	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,0)	2,32 [0,71; 7,54] 0,151
Positiv/negativ		46	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (6,5)	38	n.e. [13,9; n.e.] 7 (18,4)	0,37 [0,09; 1,49] 0,137
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Obstipation						
Baseline-ECOG-PS	0,025					
0		112	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (4,5)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (1,8)	2,18 [0,42; 11,25] 0,340
1		56	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (1,8)	58	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (15,5)	0,10 [0,01; 0,78] 0,007
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt.</p> <p>§ Darstellung der Subgruppenanalyse trotz fehlender Signifikanz im Interaktionstest, da in der gesondert bewerteten Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ im Gegensatz zur Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt wurde.</p>						

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %- KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht, n.i., nicht sinnvoll interpretierbar						

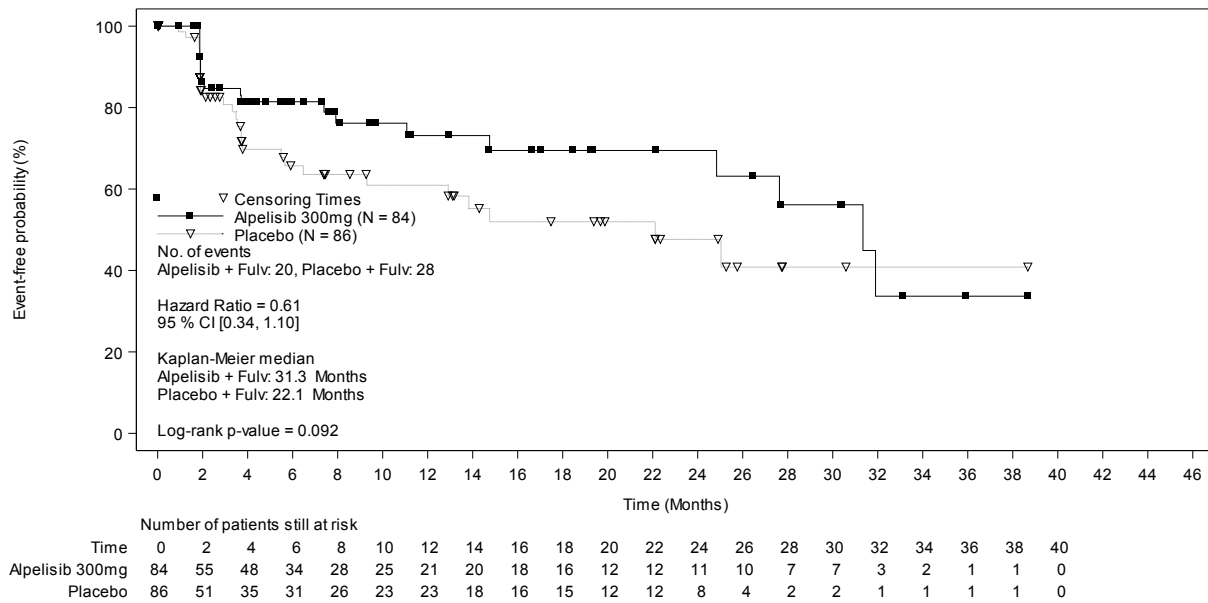


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

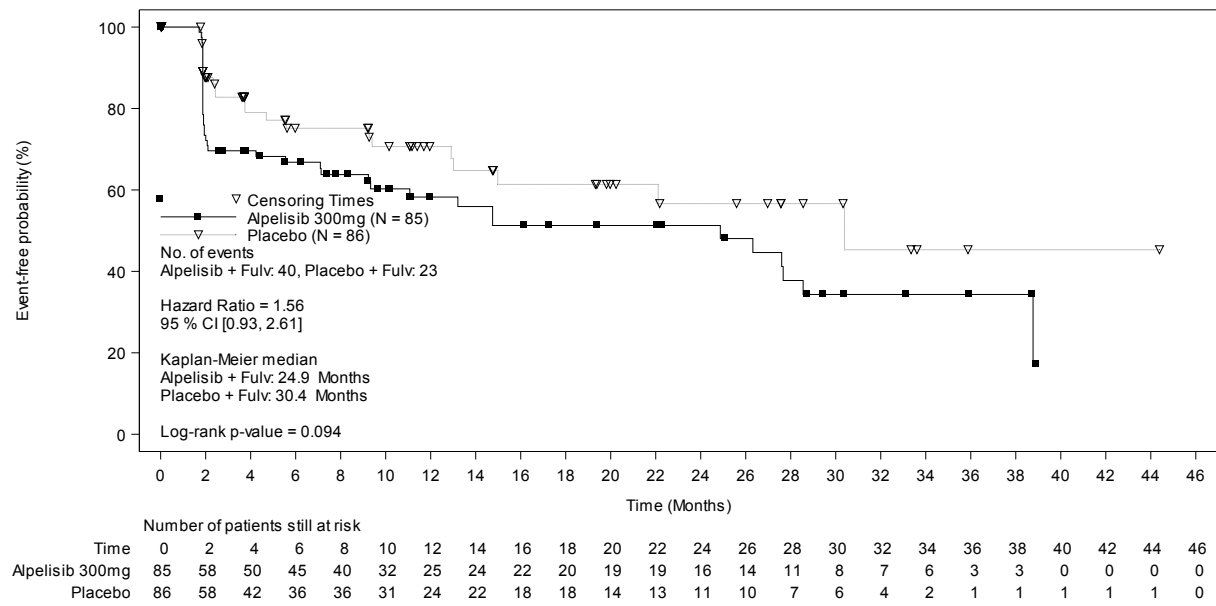


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

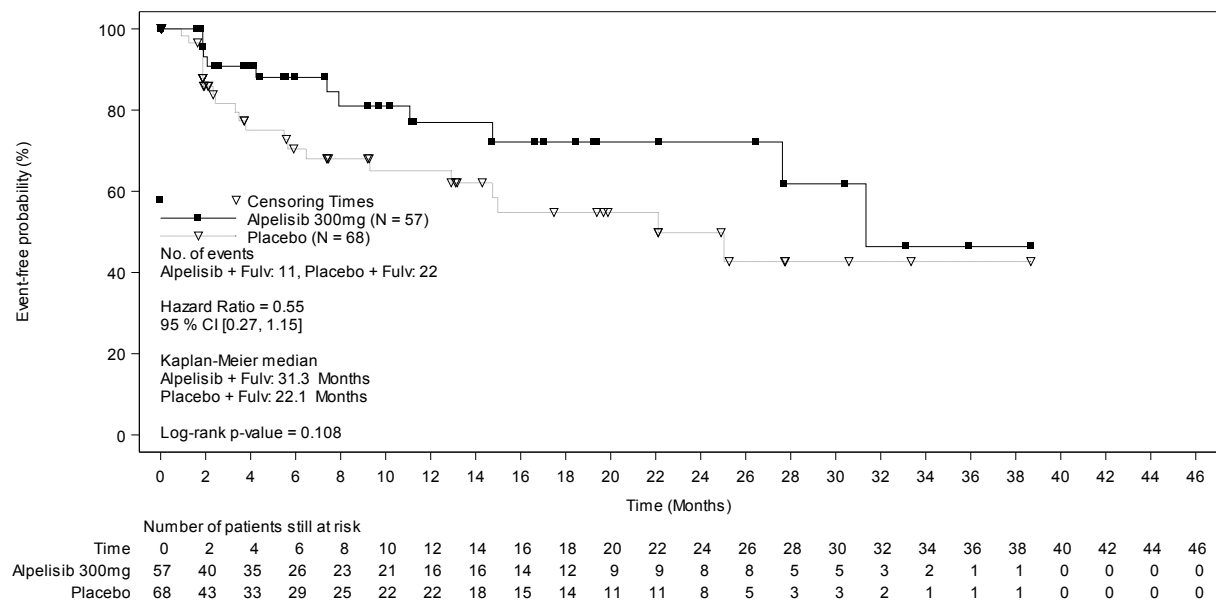


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „ja“ (Datenschnitt 30.09.2019)

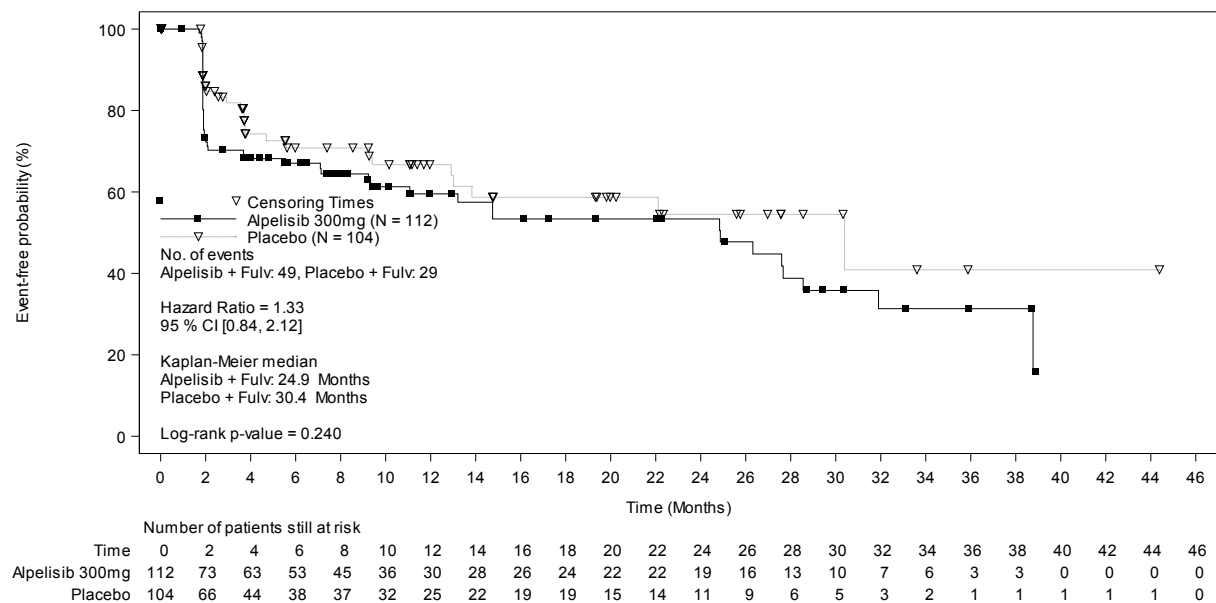


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „nein“ (Datenschnitt 30.09.2019)

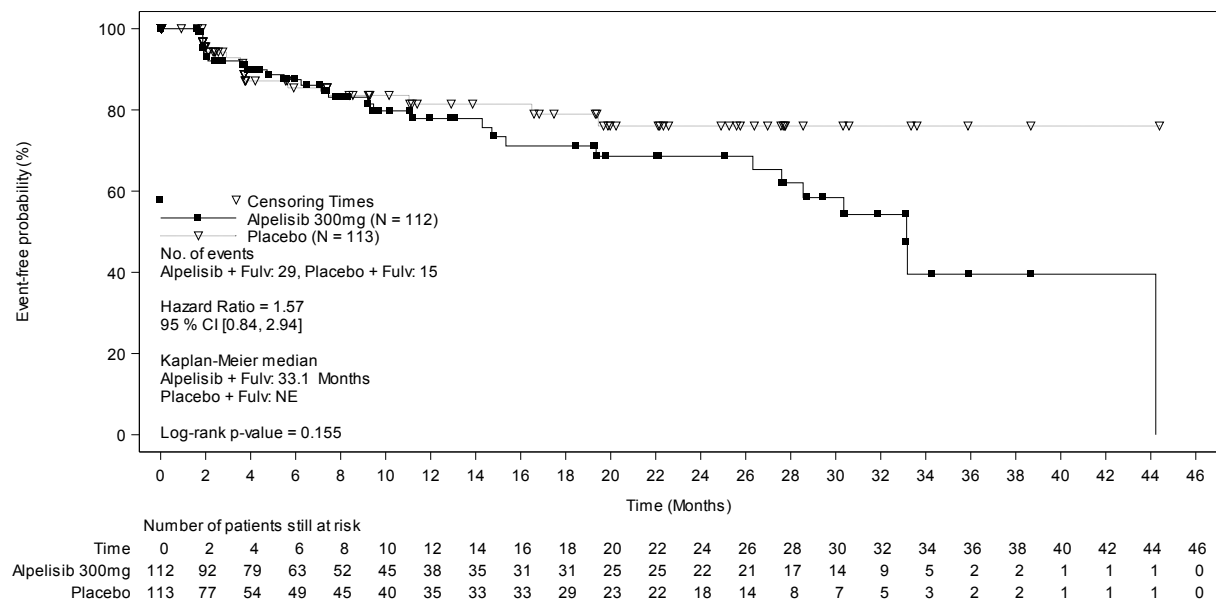


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30.09.2019)

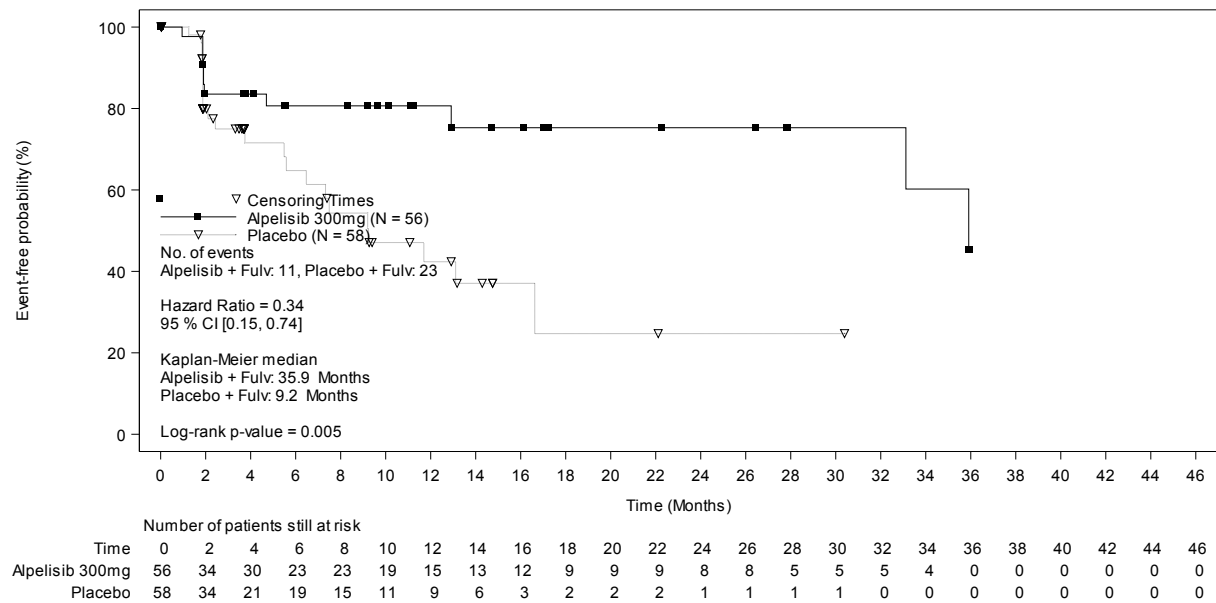


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30.09.2019)

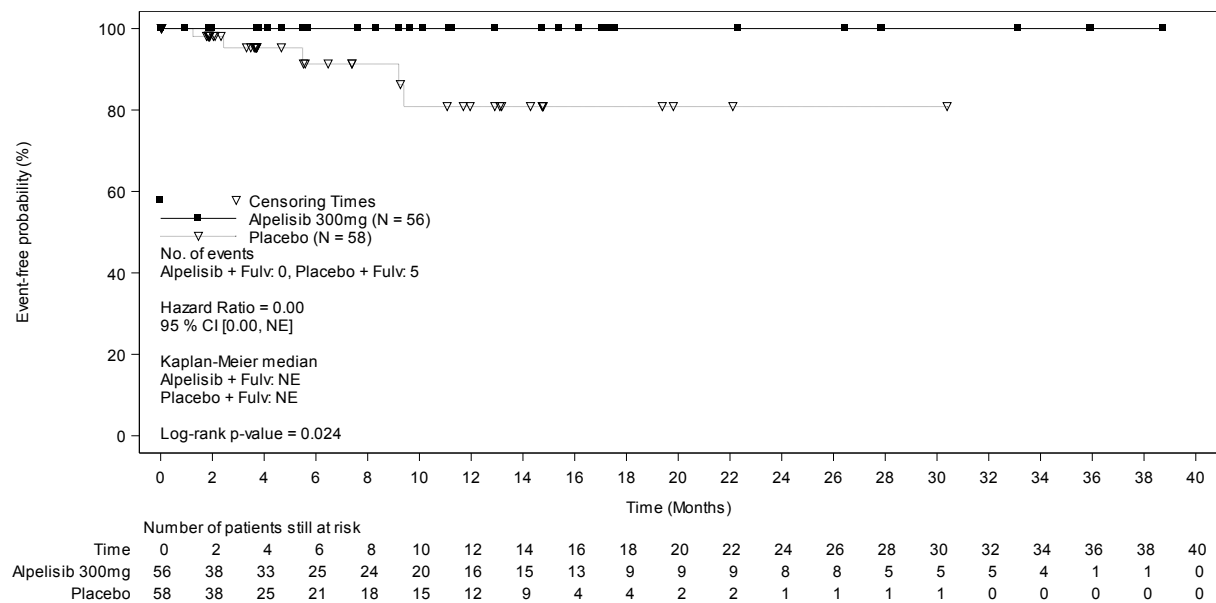


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30.09.2019)

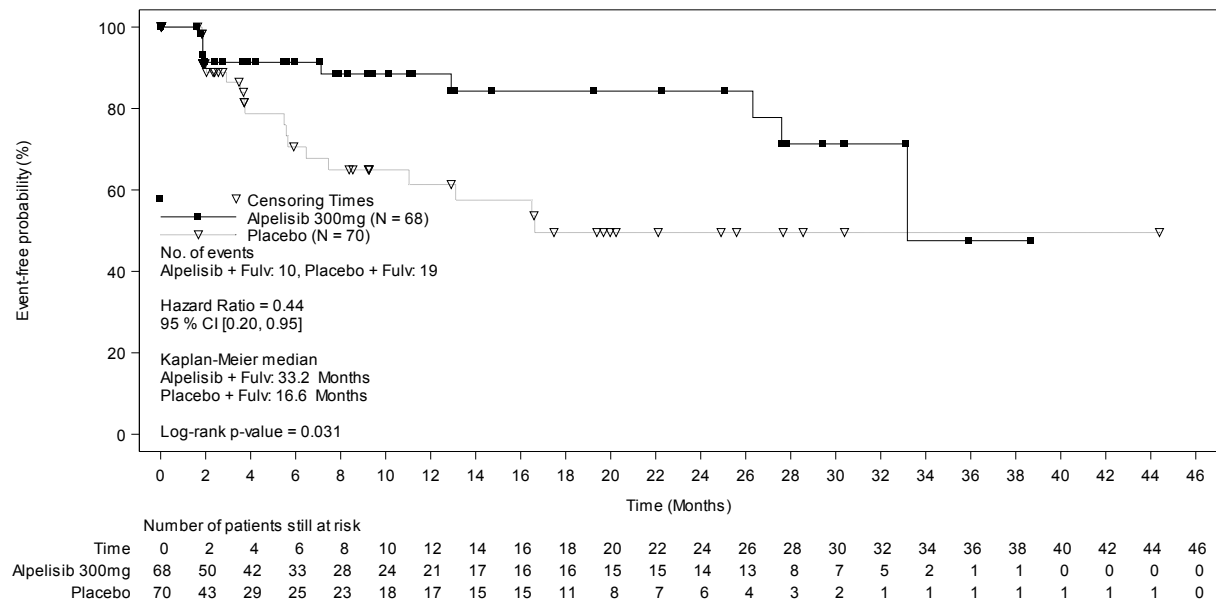


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Erstlinie, endokrin resistent“ (Datenschnitt 30.09.2019)

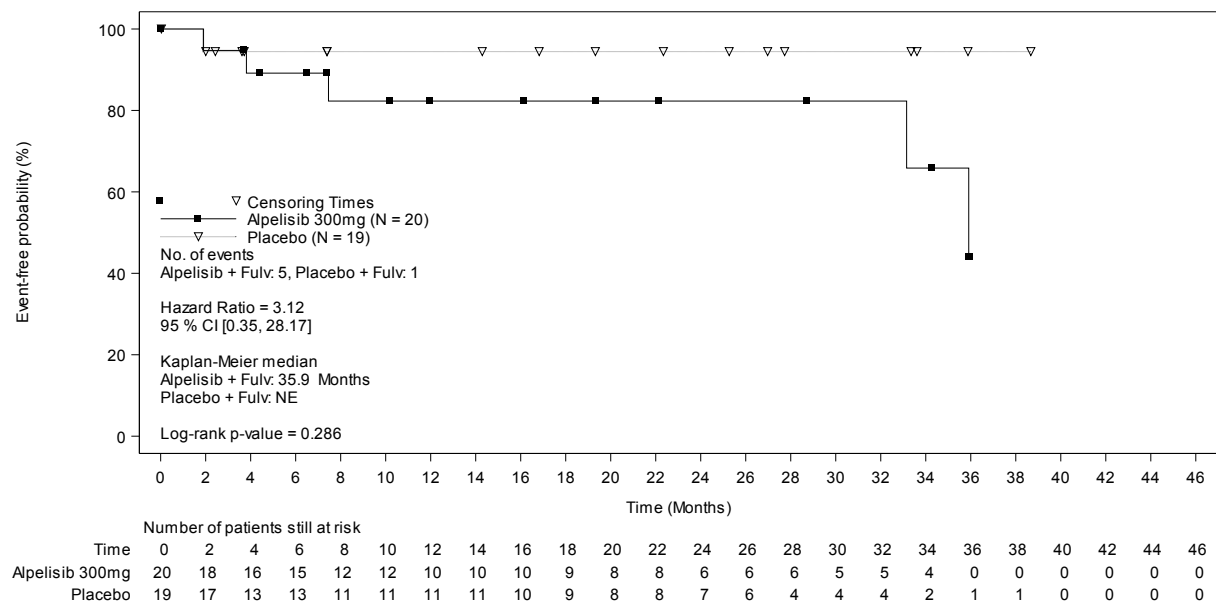


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Erstlinie, Endokrin sensitiv“ (Datenschnitt 30.09.2019)

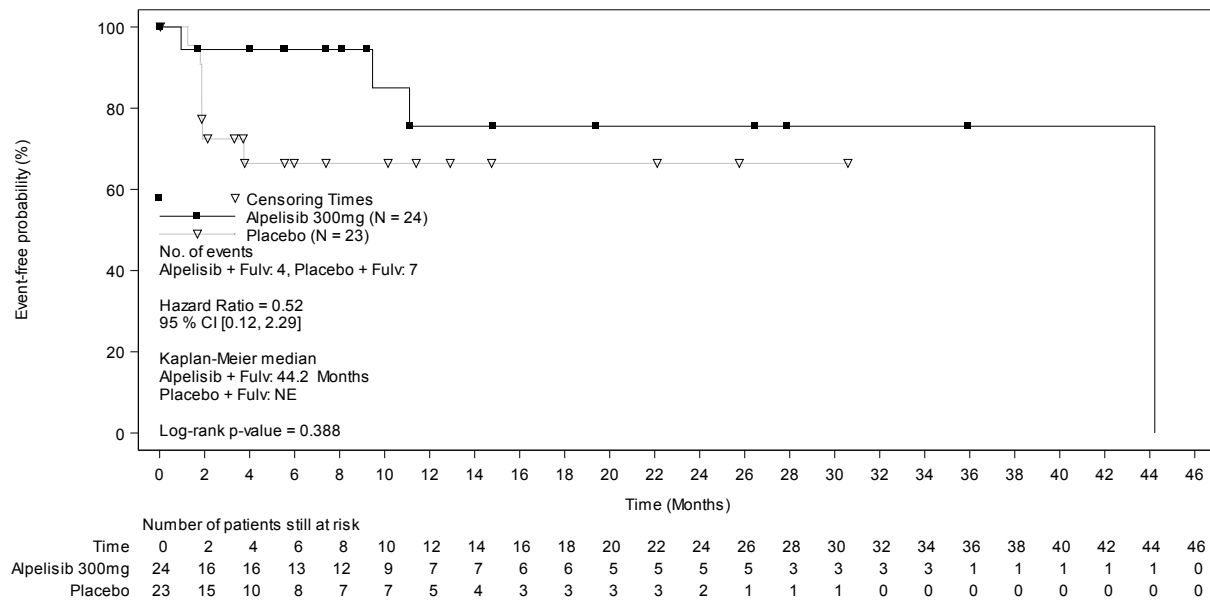


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Zweitlinie, Progress nach (neo)adjuvanter Therapie und unter Erstlinie bei Metastasen“ (Datenschnitt 30.09.2019)

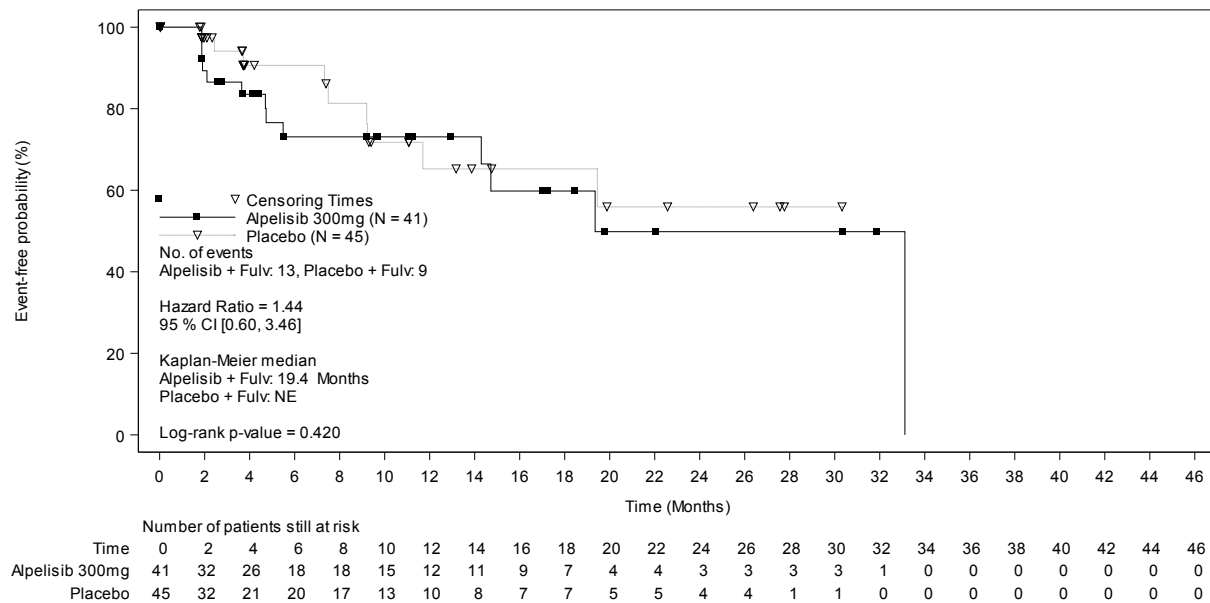


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Zweitlinie, Progress nach Therapie bei Metastasen“ (Datenschnitt 30.09.2019)

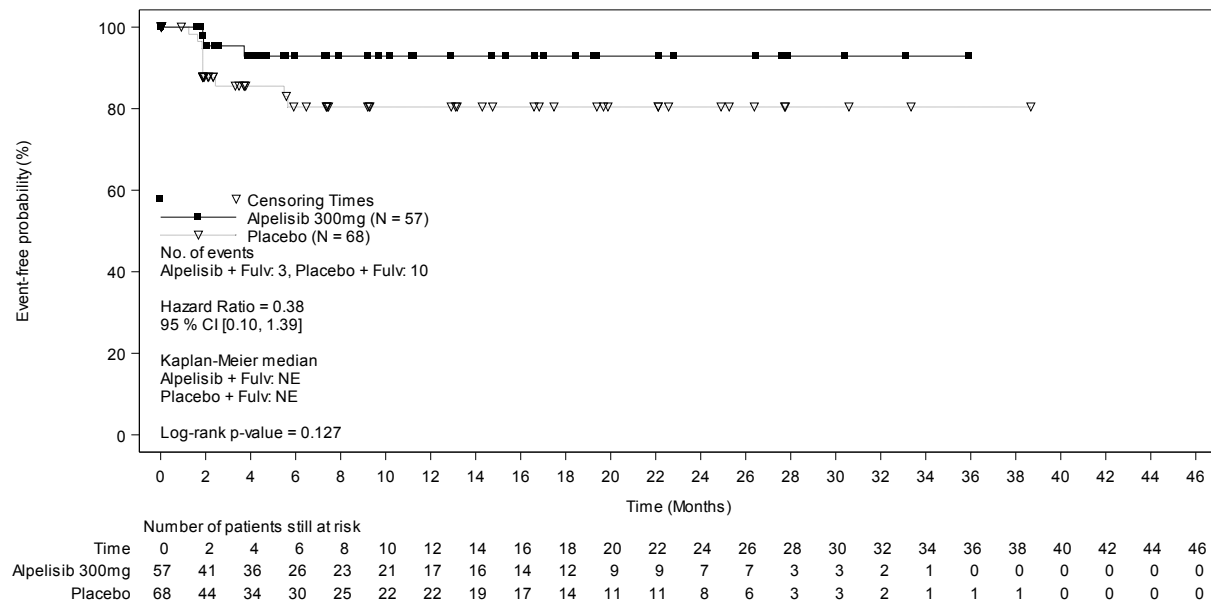


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „ja“ (Datenschnitt 30.09.2019)

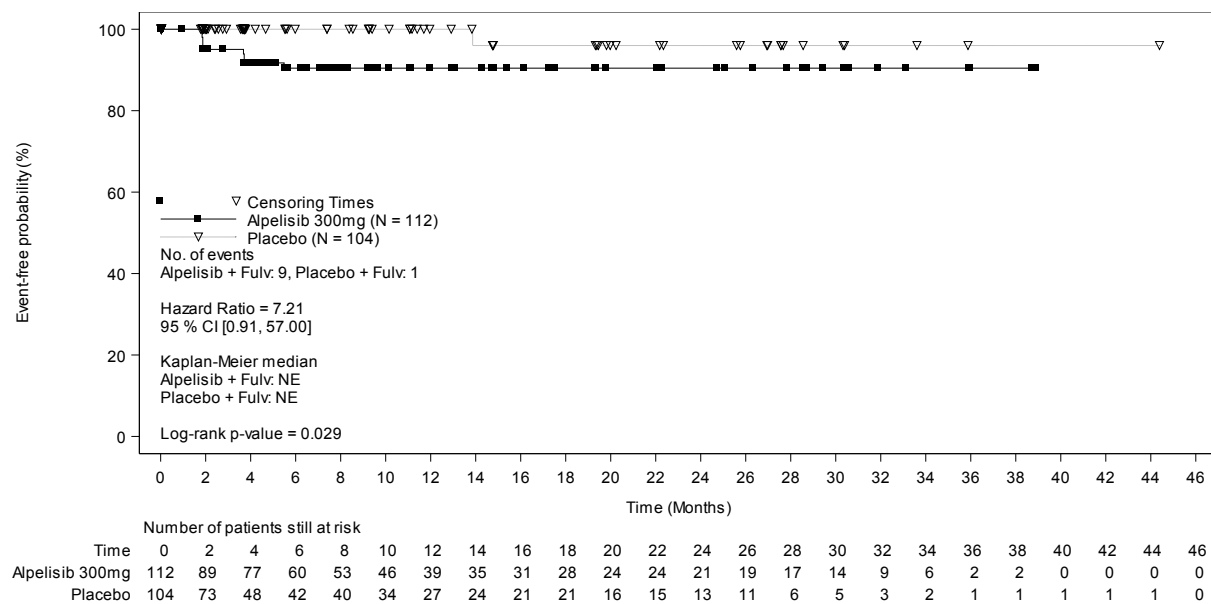


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Metastasen in der Lunge „nein“ (Datenschnitt 30.09.2019)

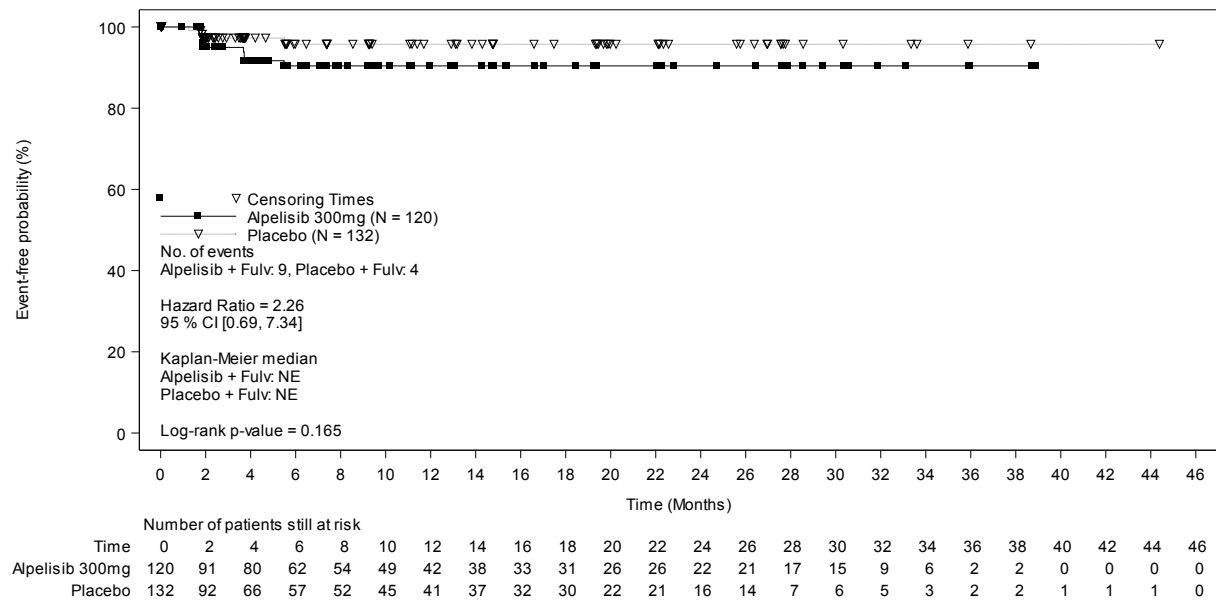


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Progesteron-Rezeptorstatus „positiv“ (Datenschnitt 30.09.2019)

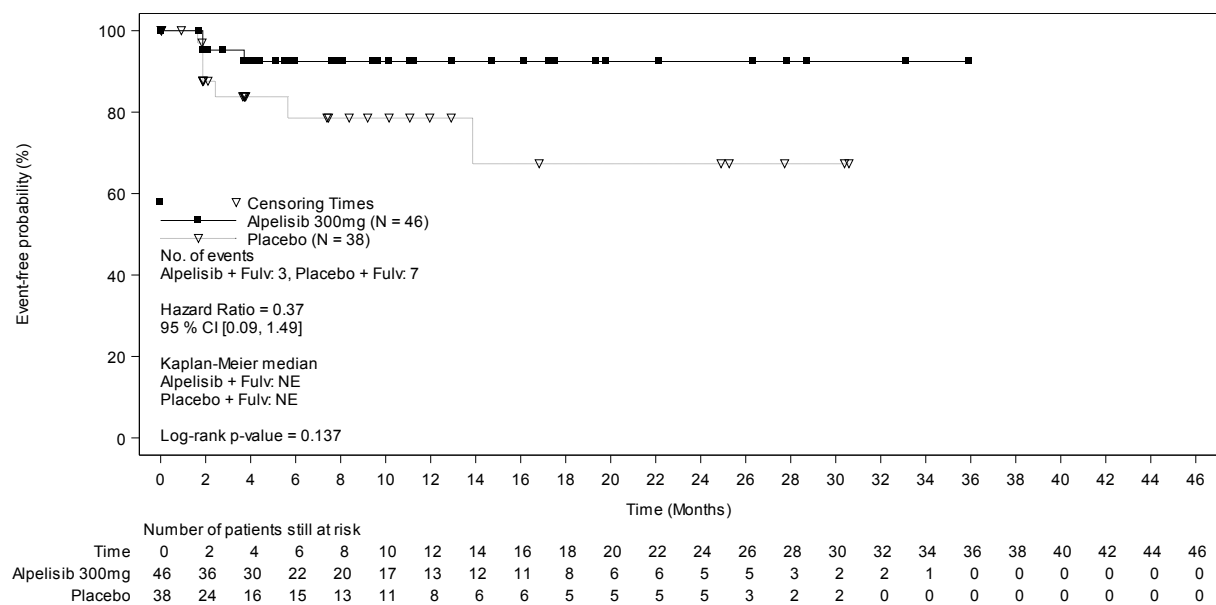


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Progesteron-Rezeptorstatus „negativ“ (Datenschnitt 30.09.2019)

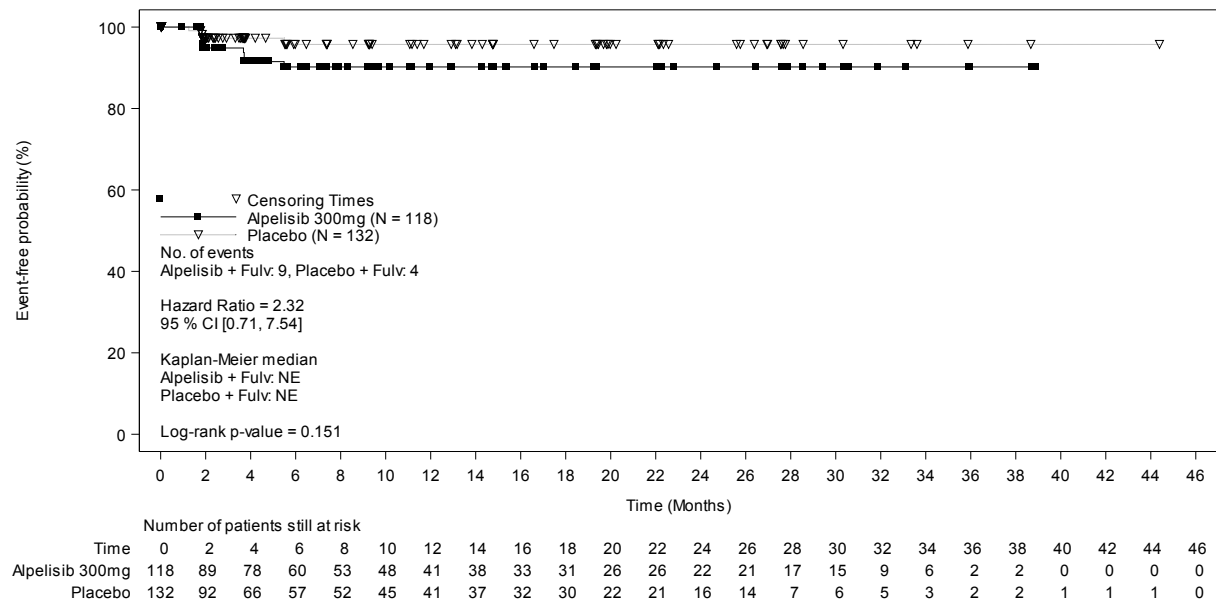


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus „beide positiv“ (Datenschnitt 30.09.2019)

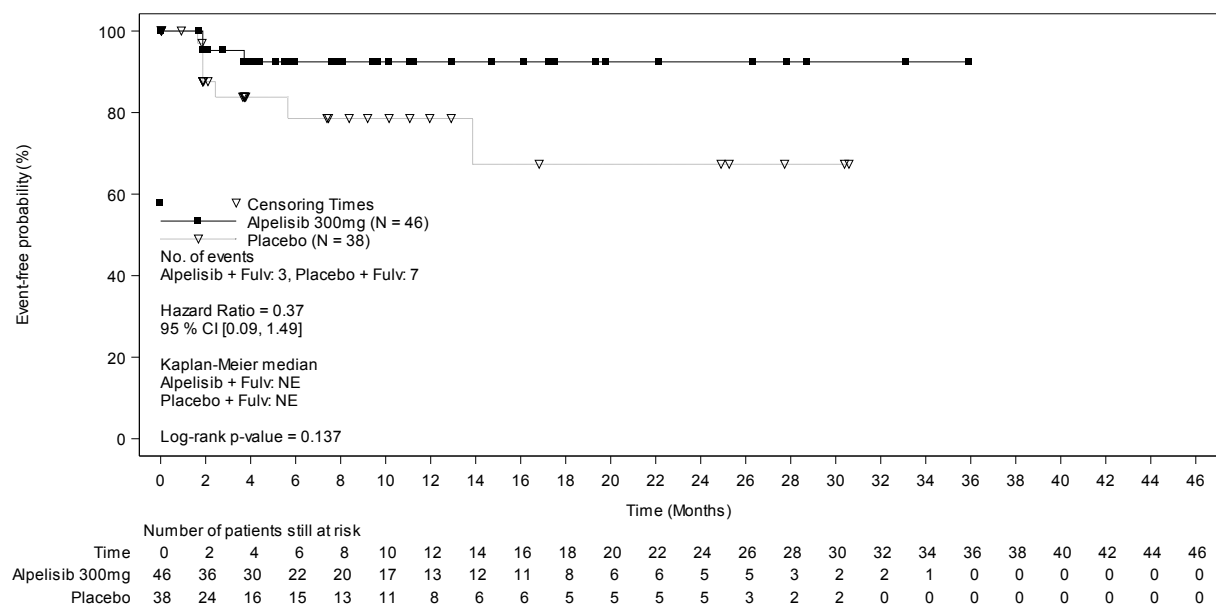


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus „positiv/negativ“ (Datenschnitt 30.09.2019)

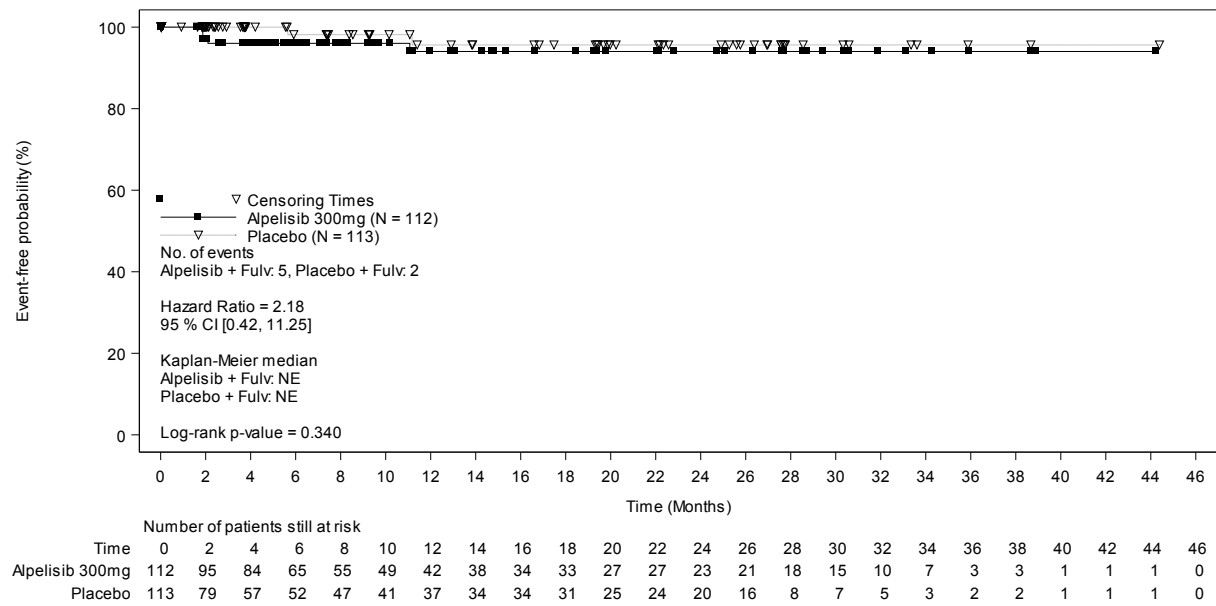


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30.09.2019)

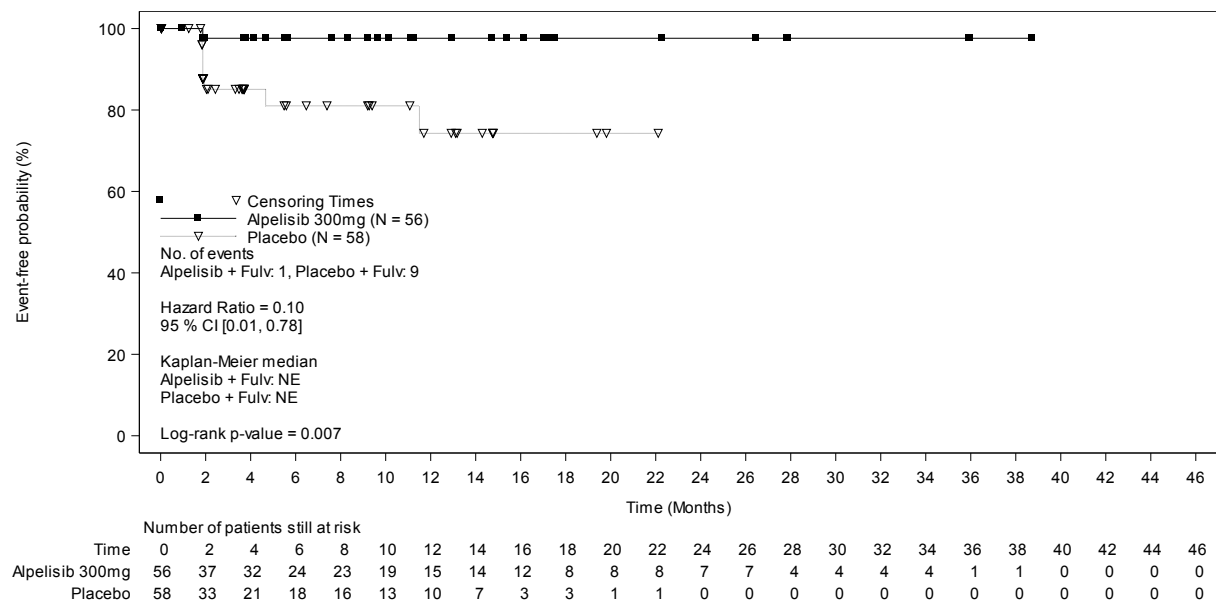


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30.09.2019)

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik: BPI-SF – RCT

Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Stärkster Schmerz**						
Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	0,039					
Nein		160	38,7 [24,7; n.e.] 42 (26,3)	161	n.e. [27,6; n.e.] 29 (18,0)	1,22 [0,76; 1,96] 0,415
Ja		9	n.e. [2,0; n.e.] 1 (11,1)	11	3,7 [1,9; n.e.] 4 (36,4)	0,16 [0,02; 1,43] 0,063
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index**						
ECOG-PS	0,007					
0		112	24,9 [13,1; n.e.] 40 (35,7)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 22 (19,5)	1,52 [0,90; 2,57] 0,102
1		56	38,7 [11,1; 38,7] 17 (30,4)	58	9,2 [3,7; 14,8] 24 (41,1)	0,51 [0,26; 1,01] 0,050
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index**						
ECOG-PS	0,005					
0		112	28,6 [18,4; 41,5] 37 (33,0)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 23 (20,4)	1,37 [0,81; 2,31] 0,219
1		56	n.e. [12,9; n.e.] 9 (16,1)	58	11,2 [3,7; n.e.] 19 (32,8)	0,44 [0,19; 1,01] 0,043
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Inventory (Short Form); KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht</p>						

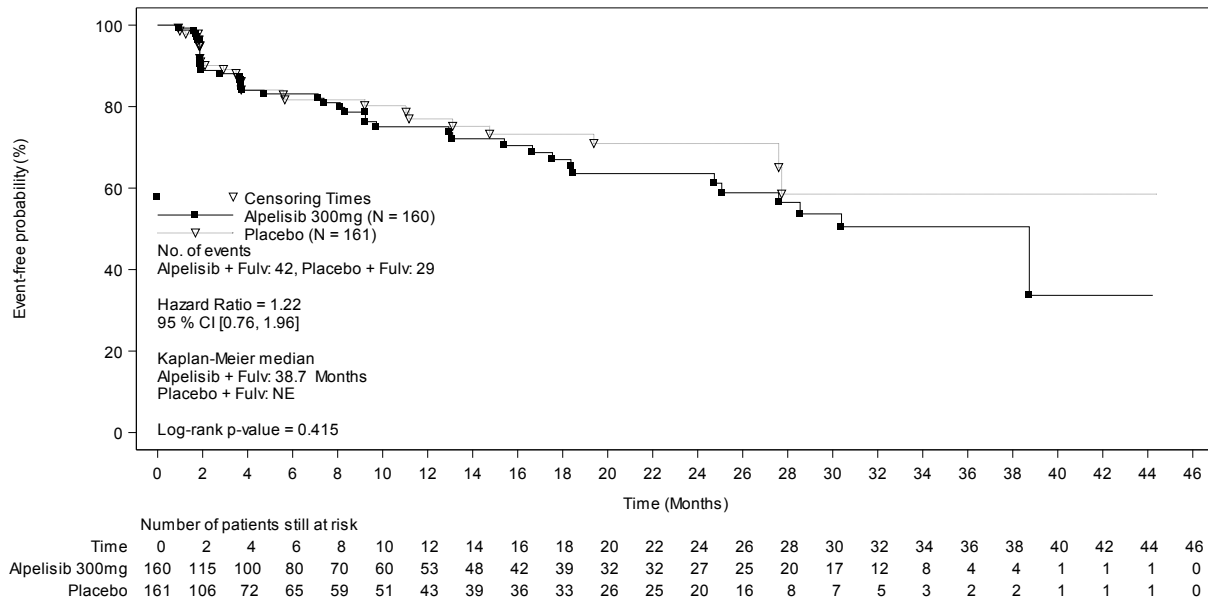


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

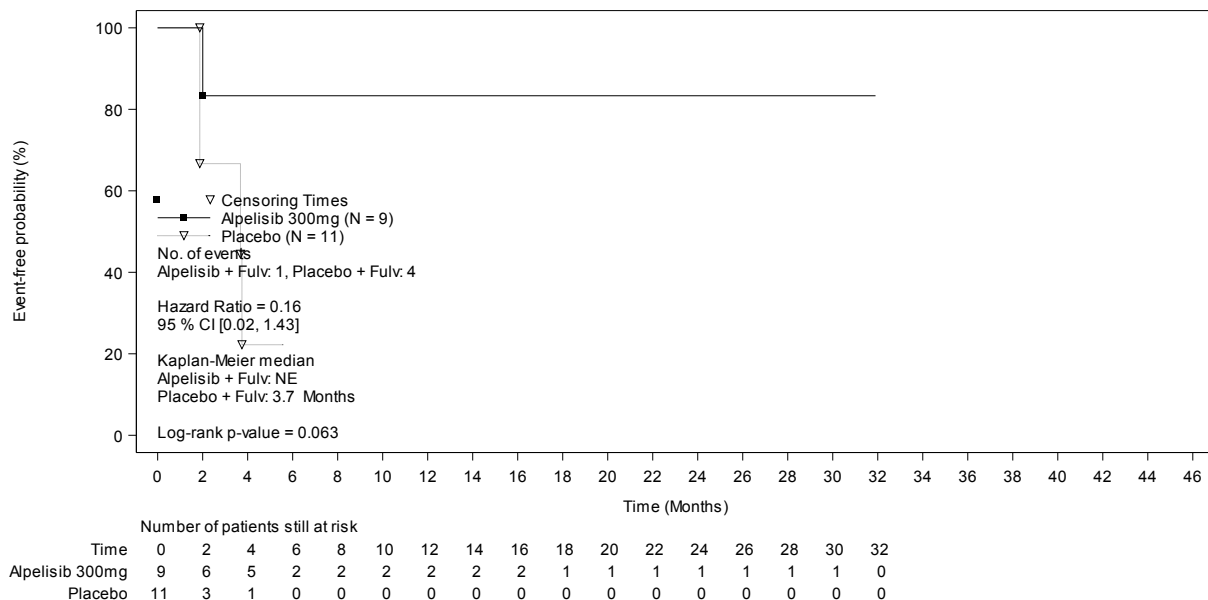


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

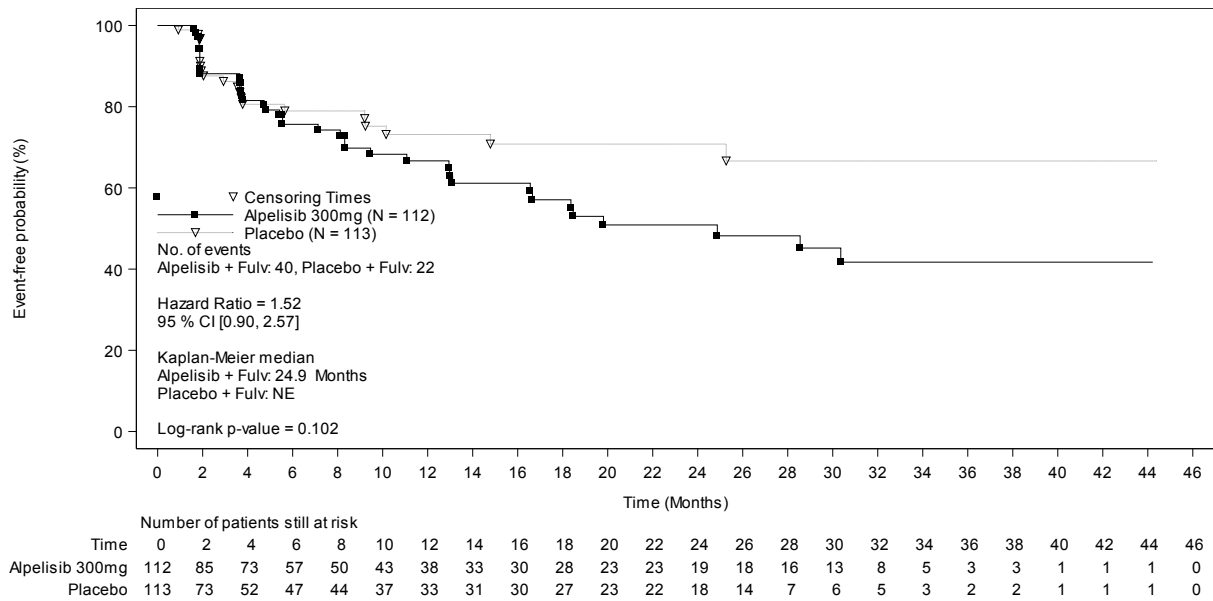


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

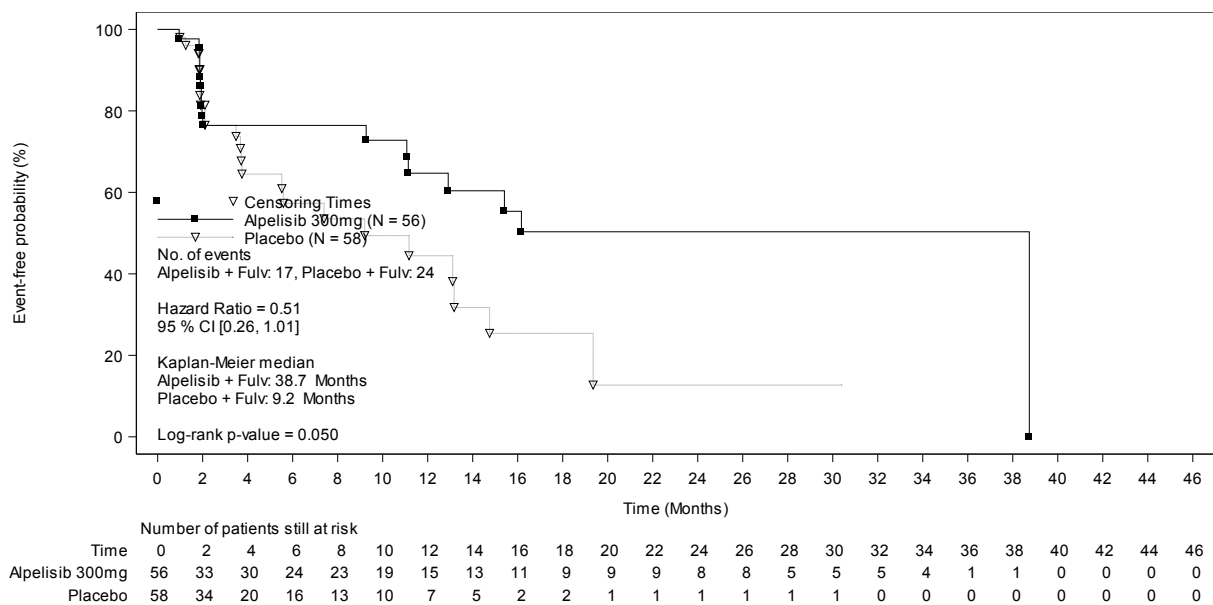


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

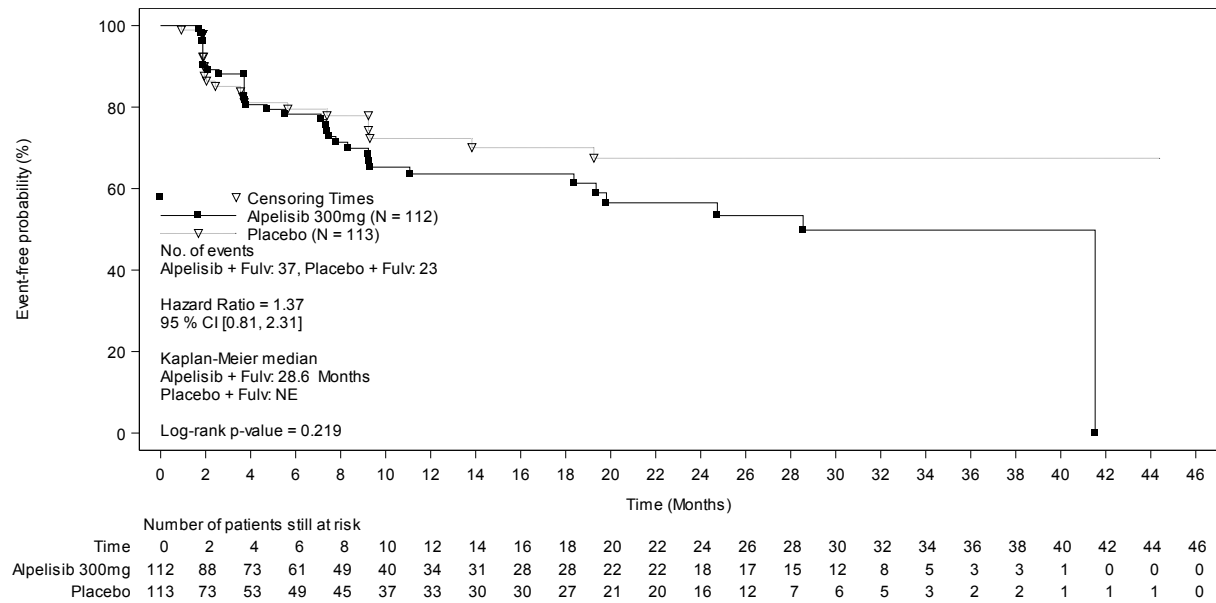


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

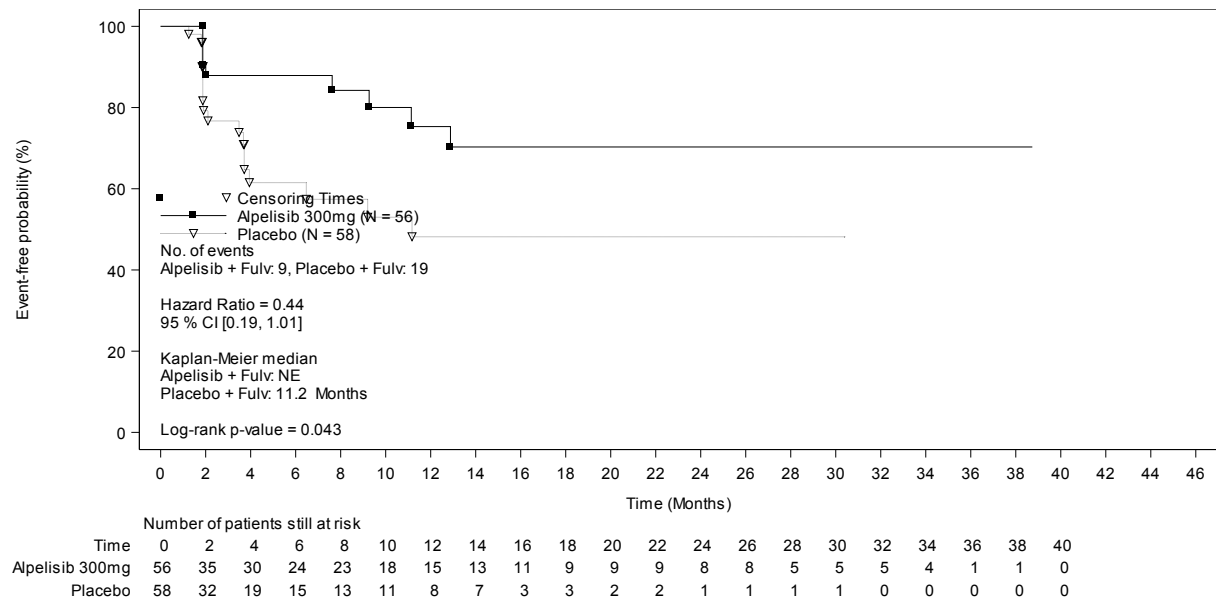


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA- Test P- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands**: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium						
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,03					
ja		60	n.e. [33,1; n.e.] 15 (25,0)	62	14,8 [5,7; n.e.] 19 (30,6)	0,48 [0,24; 0,98] 0,040
nein		109	14,8 [7,5; 27,6] 49 (45,0)	110	22,1 [12,9; n.e.] 39 (35,5)	1,25 [0,82; 1,92] 0,318
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands**: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium						
Vorherige Chemo- therapie	0,024					
Adjuvant		78	35,9 [35,9; n.e.] 19 (24,4)	84	15,2 [9,2; n.e.] 29 (34,5)	0,56 [0,31; 1,01] 0,047
Neo- adjuvant		24	30,4 [11,1; 36,0] 9 (37,5)	22	8,4 [1,9; n.e.] 8 (36,4)	0,45 [0,15; 1,32] 0,135
Keine		67	14,8 [7,1; n.e.] 27 (40,3)	65	22,1 [13,8; n.e.] 19 (29,2)	1,81 [0,98; 3,35] 0,059
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,006					
ja		60	n.e. [33,1; n.e.] 12 (20,0)	62	14,8 [5,7; n.e.] 19 (30,6)	0,35 [0,16; 0,75] 0,005
nein		109	24,9 [9,3; 35,9] 43 (39,4)	110	22,1 [12,9; n.e.] 37 (33,6)	1,15 [0,74; 1,80] 0,545
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm $\text{Behandlung} \times \text{Subgruppenvariable}$</p> <p>** Eine Abnahme des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht</p>						

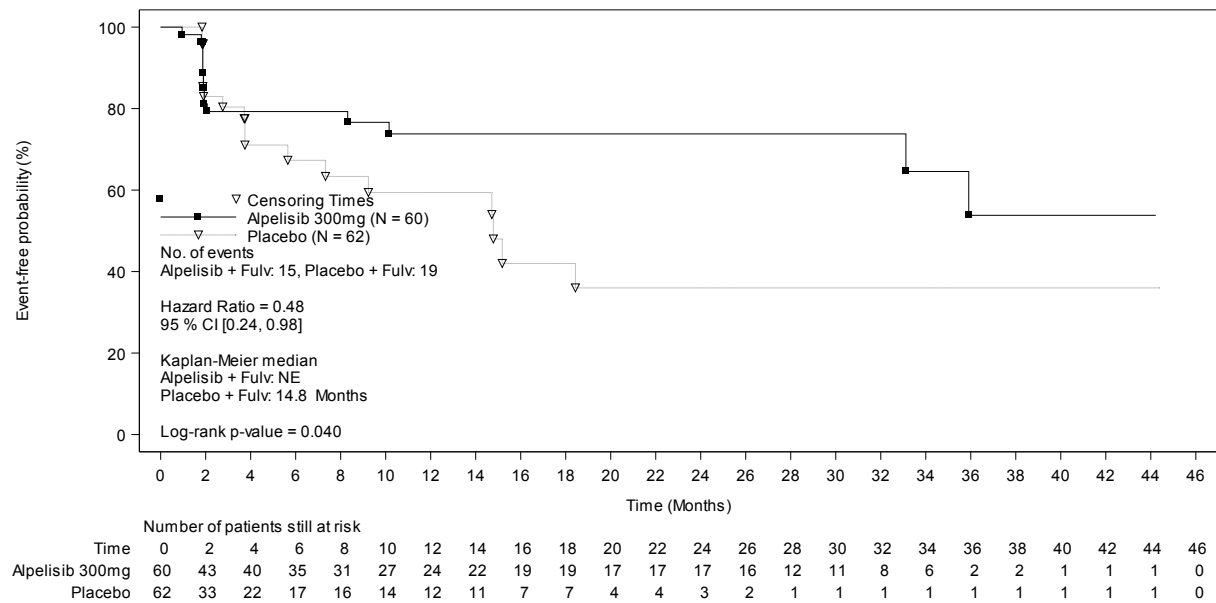


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „ja“ (Datenschnitt 30.09.2019)

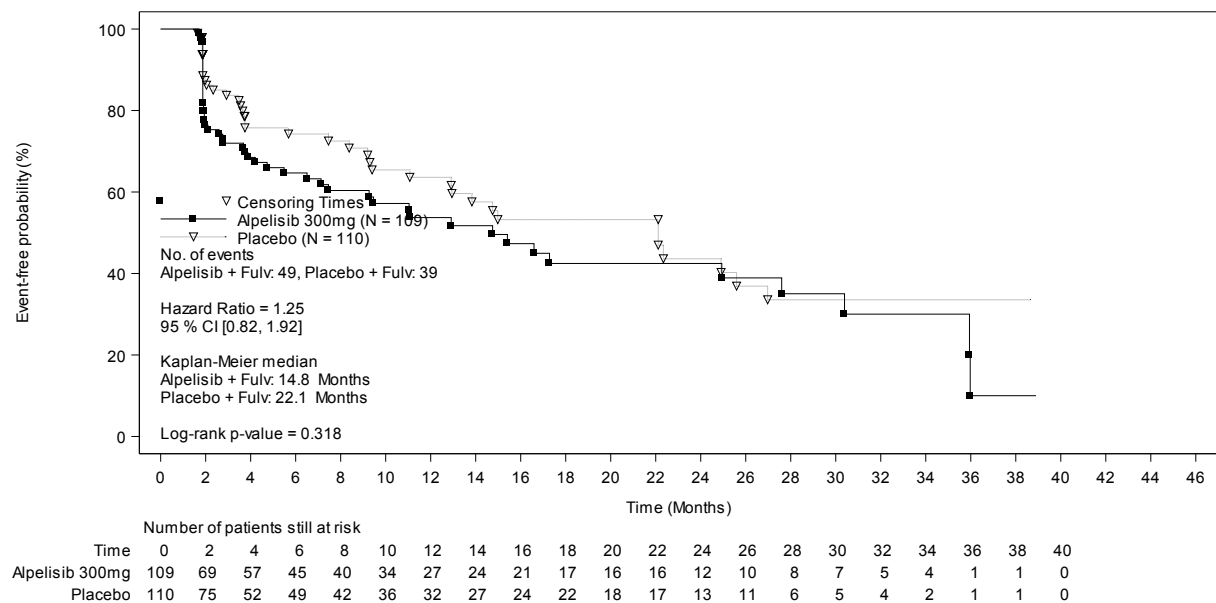


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „nein“ (Datenschnitt 30.09.2019)

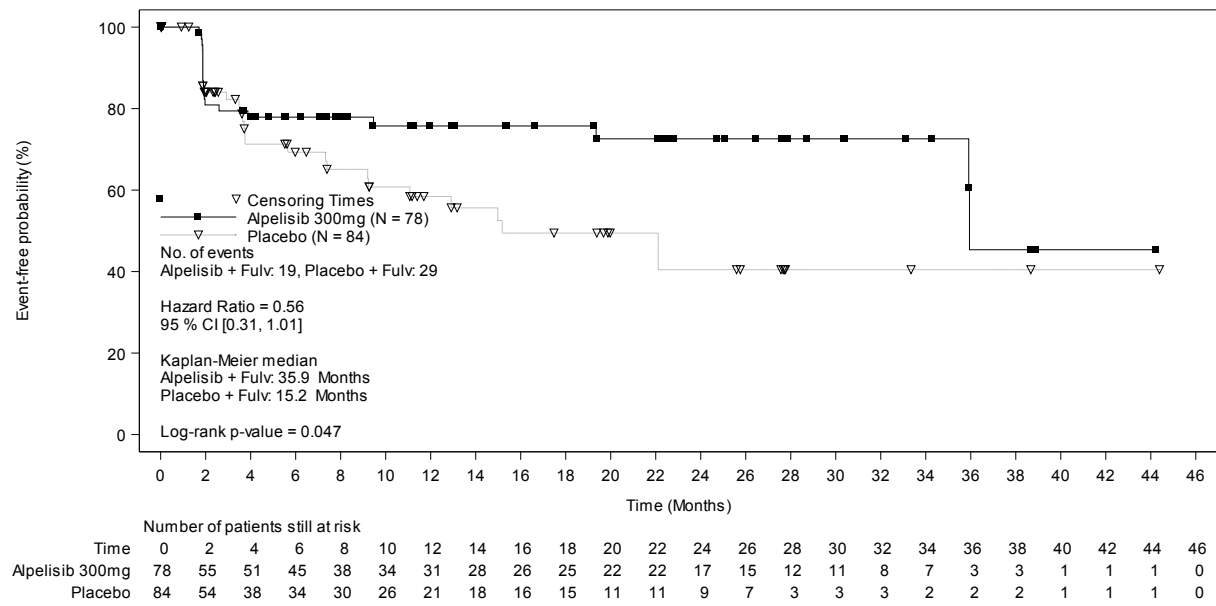


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Chemotherapie „Adjuvant“ (Datenschnitt 30.09.2019)

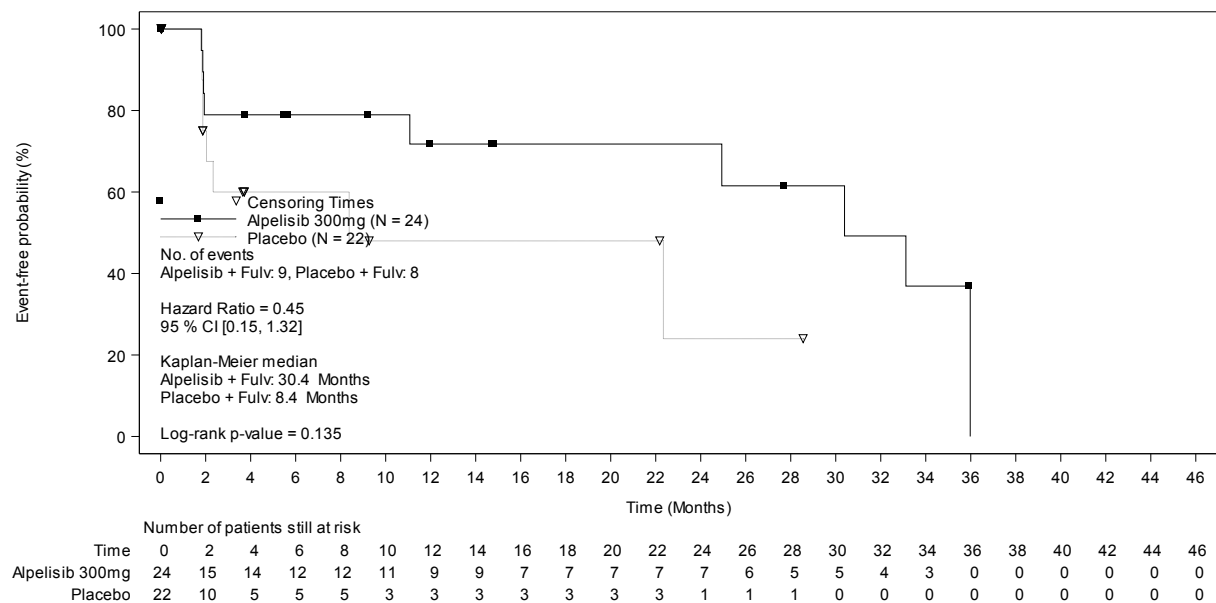


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Chemotherapie „Neoadjuvant“ (Datenschnitt 30.09.2019)

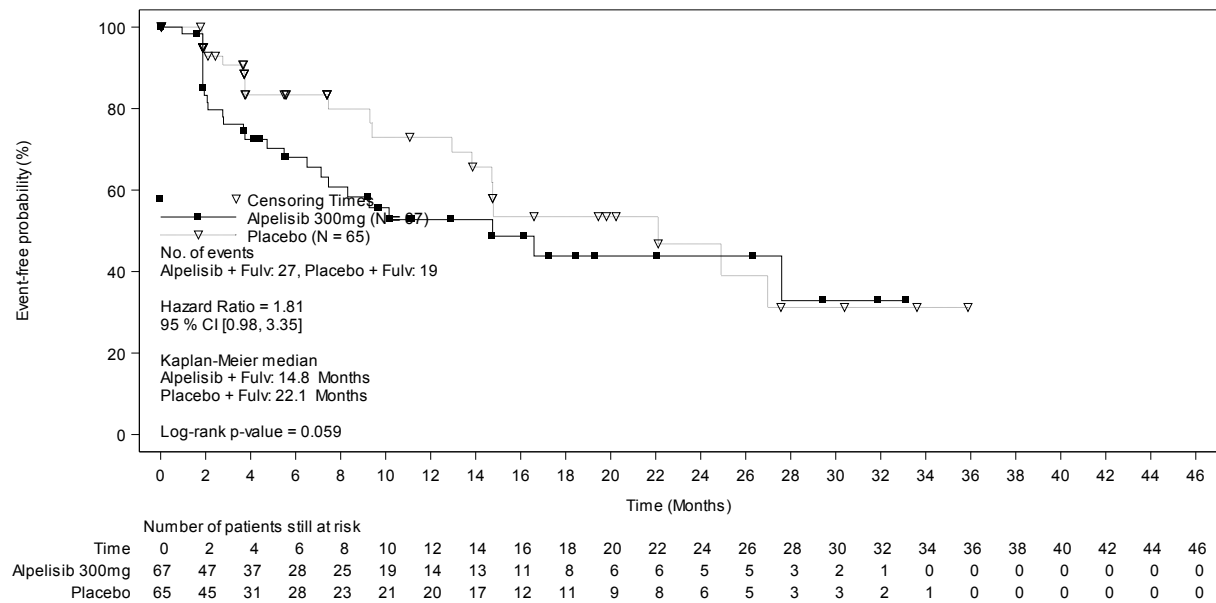


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Chemotherapie „Keine“ (Datenschnitt 30.09.2019)

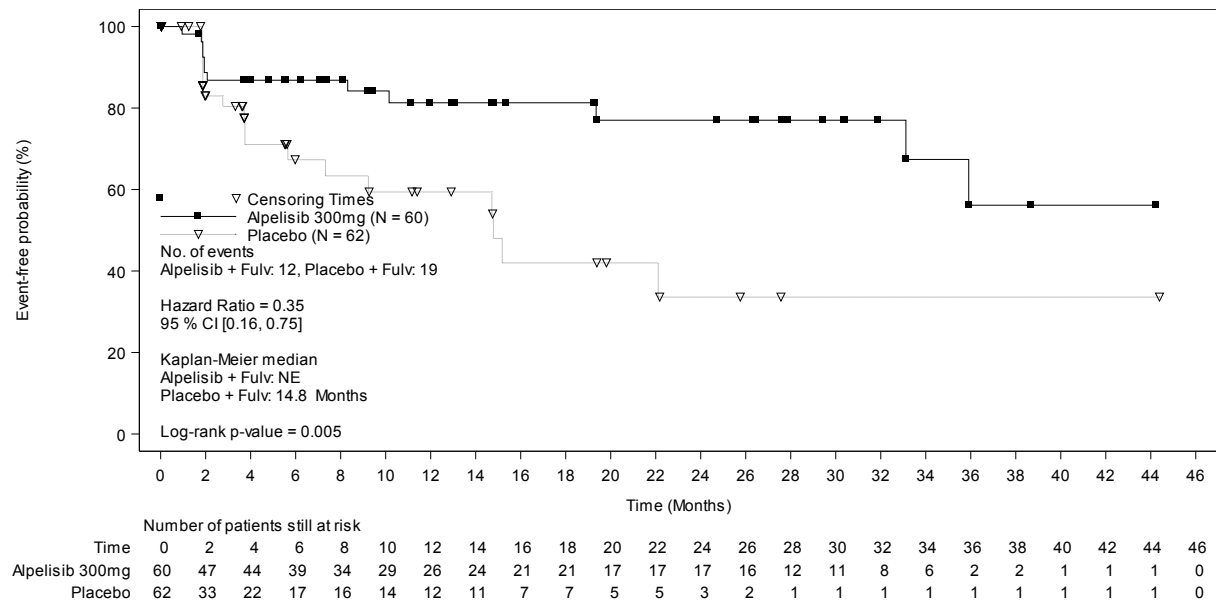


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „ja“ (Datenschnitt 30.09.2019)

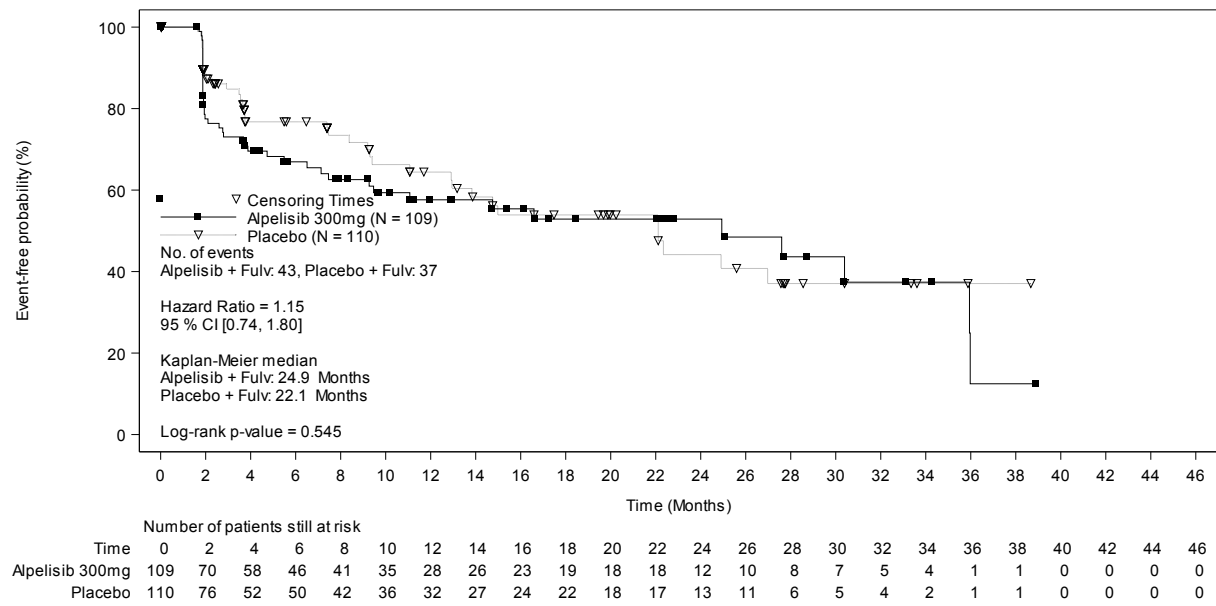


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe vorherige Therapie mit Tamoxifen „nein“ (Datenschnitt 30.09.2019)

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – RCT

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA- Test p- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion						
ECOG-PS	0,029					
0		112	30,4 [24,9; 41,5] 35 (31,3)	113	30,6 [22,3; n.e.] 27 (23,9)	1,05 [0,64; 1,75] 0,835
1		56	27,7 [12,9; n.e.] 15 (26,8)	58	7,5 [5,5; 16,6] 25 (43,1)	0,51 [0,26; 0,99] 0,043
Vorherige Tamoxifen- Therapie	0,039					
Nein		109	19,8 [12,9; 28,6] 39 (35,8)	110	24,9 [13,8; n.e.] 37 (33,6)	1,07 [0,68; 1,67] 0,773
Ja		60	41,5 [30,4; 41,5] 11 (18,3)	62	30,6 [9,3; n.e.] 16 (25,8)	0,39 [0,17; 0,88] 0,020
Endokriner Status und Therapielinie	0,030					
Erstlinie, endokrin resistent		68	30,4 [9,2; n.e.] 21 (30,9)	70	16,6 [8,4; 25,6] 25 (35,7)	0,67 [0,38; 1,21] 0,185
Erstlinie, Endokrin sensitiv		20	33,1 [11,1; n.e.] 7 (35,0)	19	n.e. [33,1; n.e.] 3 (15,8)	1,94 [0,50; 7,59] 0,331
Zweitlinie, Progress nach (neo-)adjuvanter Therapie und unter Erstlinie bei Metastasen		24	41,5 [12,9; 41,5] 2 (8,3)	23	30,6 [3,3; 30,6] 10 (43,5)	0,09 [0,01; 0,84] 0,013
Zweitlinie, Progress nach Therapie bei Metastasen		41	19,8 [5,6; n.e.] 16 (39,0)	45	22,3 [7,5; n.e.] 12 (26,7)	1,47 [0,68; 3,20] 0,325

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA- Test p- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Lungen- und/oder Lebermetastasen	0,041					
Nein		85	27,9 [15,4; 41,5] 32 (37,6)	86	33,1 [13,9; n.e.] 22 (25,6)	1,11 [0,64; 1,91] 0,697
Ja		84	33,1 [27,6; n.e.] 18 (21,4)	85	19,7 [7,3; 30,6] 31 (36,0)	0,50 [0,28; 0,90] 0,018
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion						
ECOG-PS	0,002					
0		112	26,3 [16,6; n.e.] 42 (37,5)	113	30,3 [25,0; n.e.] 26 (23,0)	1,39 [0,85; 2,28] 0,179
1		56	19,5 [12,9; n.e.] 17 (30,4)	58	3,7 [3,3; 12,9] 30 (51,7)	0,44 [0,23; 0,83] 0,009
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion						
ECOG-PS	0,024					
0		112	26,3 [14,8; 30,6] 43 (38,4)	113	n.e. [25,6; n.e.] 25 (22,1)	1,41 [0,86; 2,31] 0,173
1		56	19,5 [5,5; n.e.] 17 (30,4)	58	12,0 [3,7; 14,8] 25 (43,1)	0,54 [0,27; 1,05] 0,059
Lungen- metastasen	0,012					
Nein		112	16,7 [11,1; 27,6] 50 (44,6)	104	27,7 [14,8; n.e.] 26 (25,0)	1,33 [0,82; 2,14] 0,251
Ja		57	n.e. [17,1; n.e.] 11 (19,3)	68	14,8 [7,5; n.e.] 24 (35,3)	0,49 [0,24; 0,99] 0,043
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable						
** Eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.						
† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA- Test p- Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
2. Datenschnitt 30. Sept. 2019						
<p>‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht</p>						

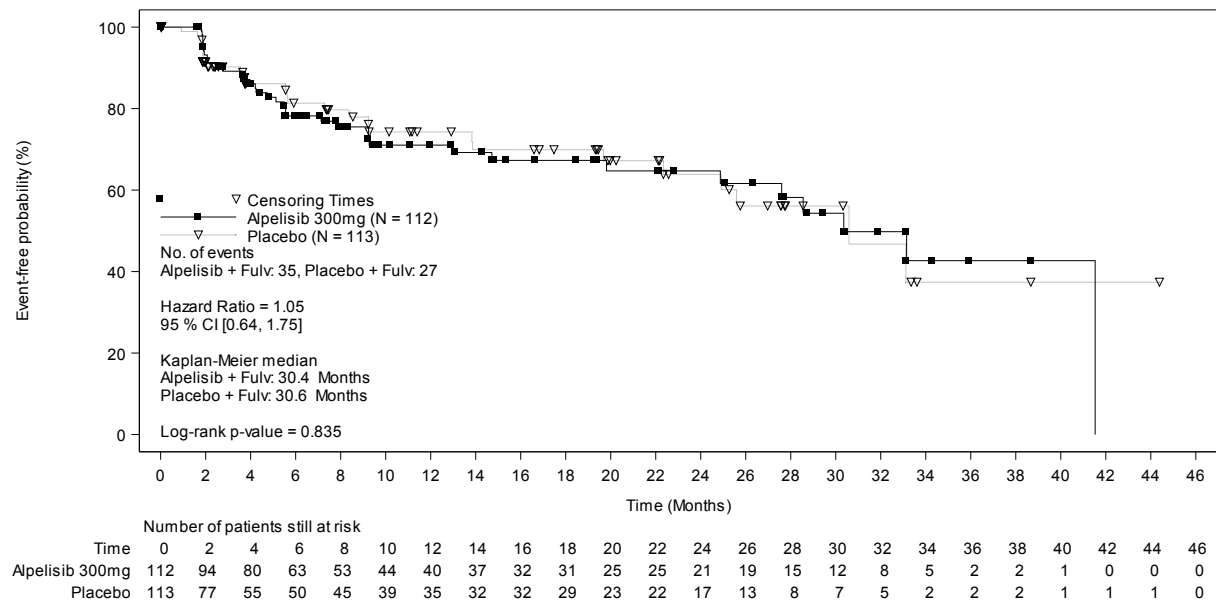


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30. Sept.2019)

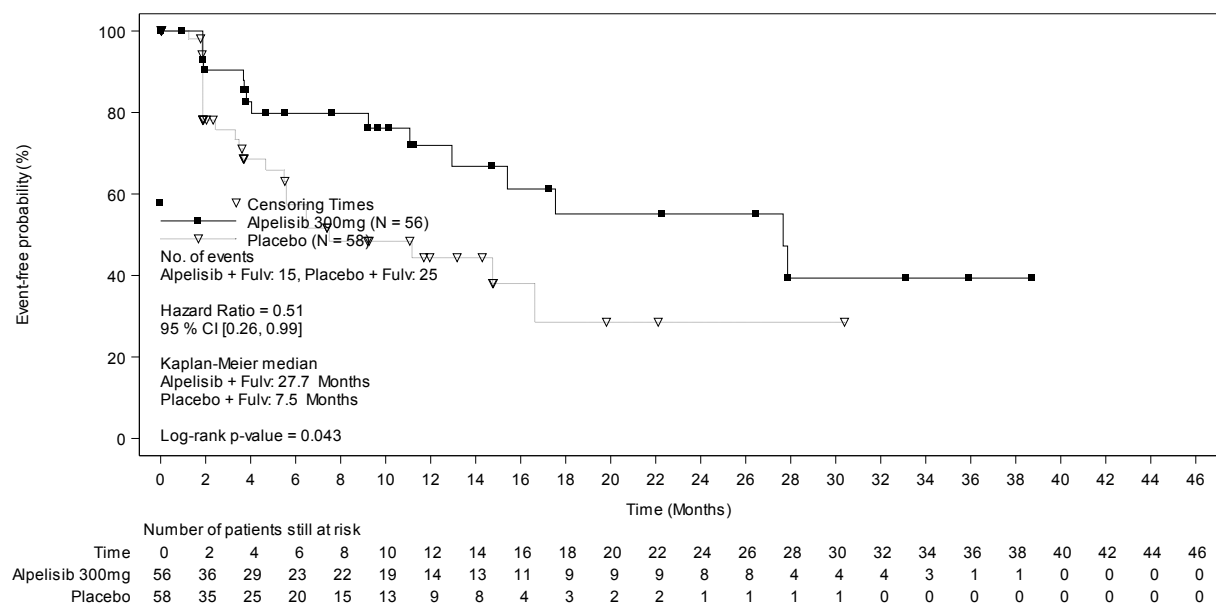


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

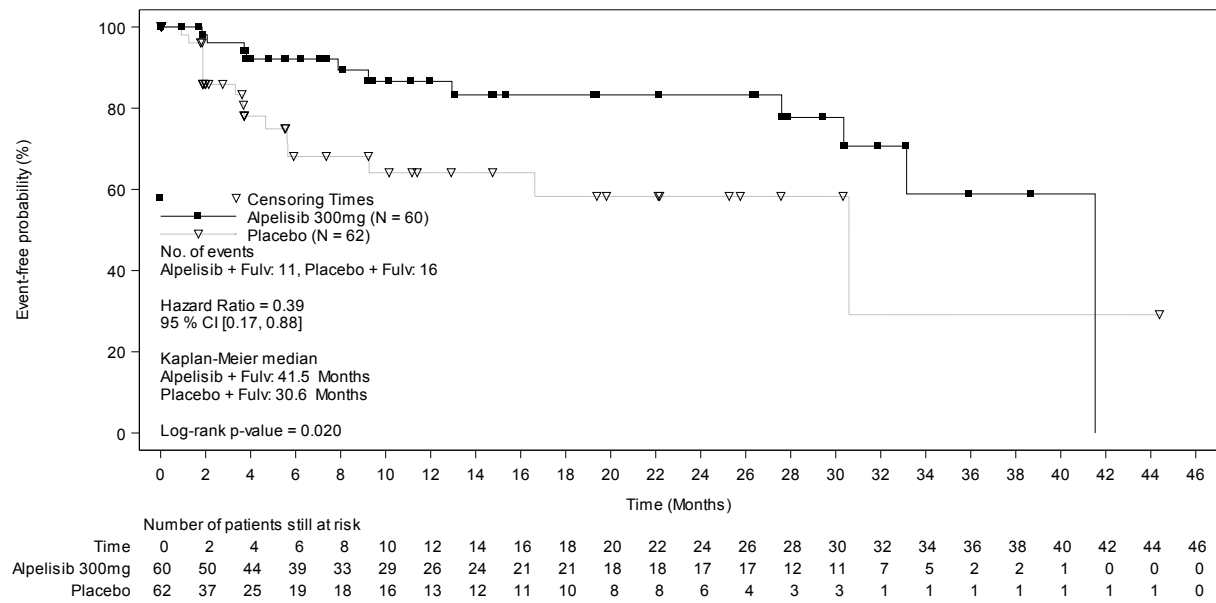


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Tamoxifen-Therapie „ja“ (Datenschnitt 30. Sept.2019)

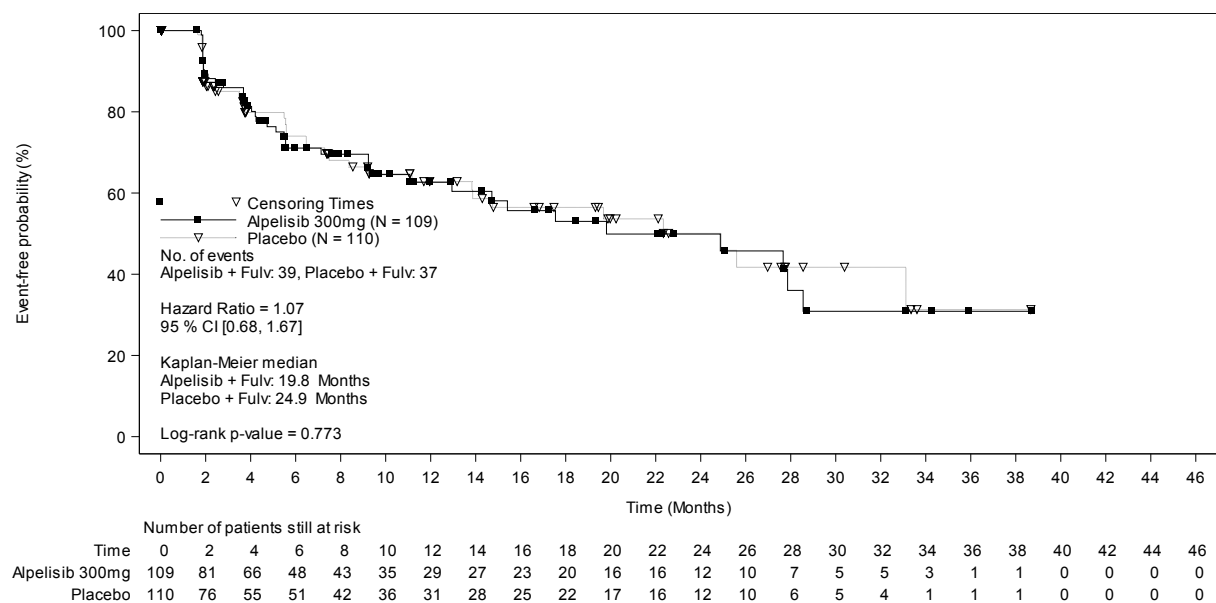


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Tamoxifen-Therapie „nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

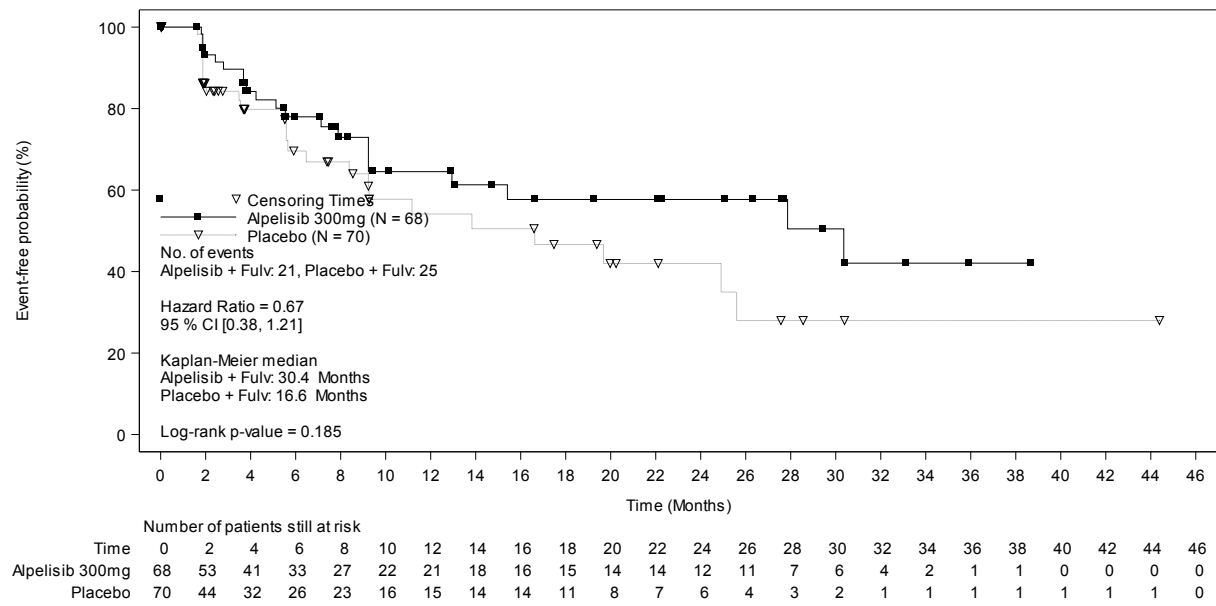


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Erstlinie, endokrin resistent“ (Datenschnitt 30.09.2019)

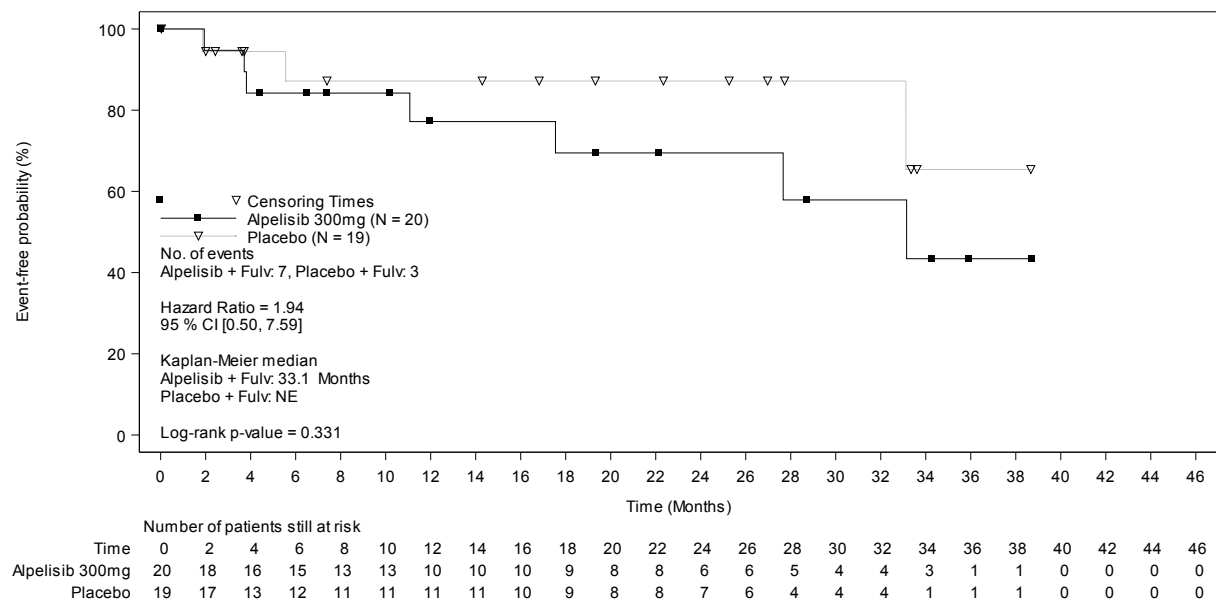


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Erstlinie, Endokrin sensitiv“ (Datenschnitt 30.09.2019)

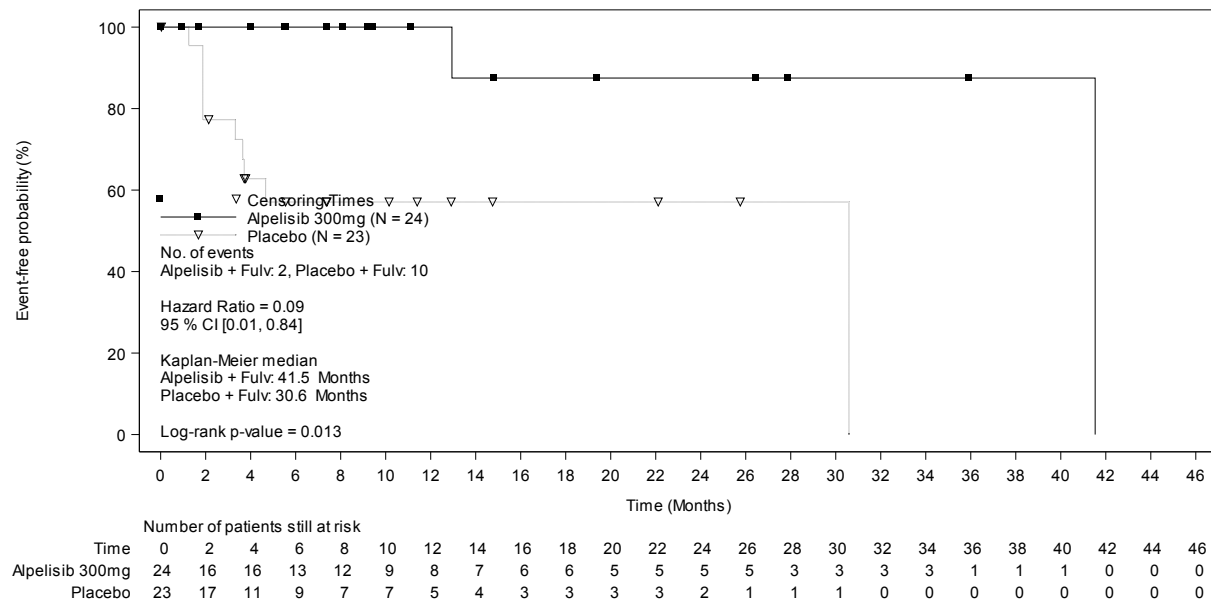


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Zweitlinie, Progress nach (neo)adjuvanter Therapie und unter Erstlinie bei Metastasen“ (Datenschnitt 30.09.2019)

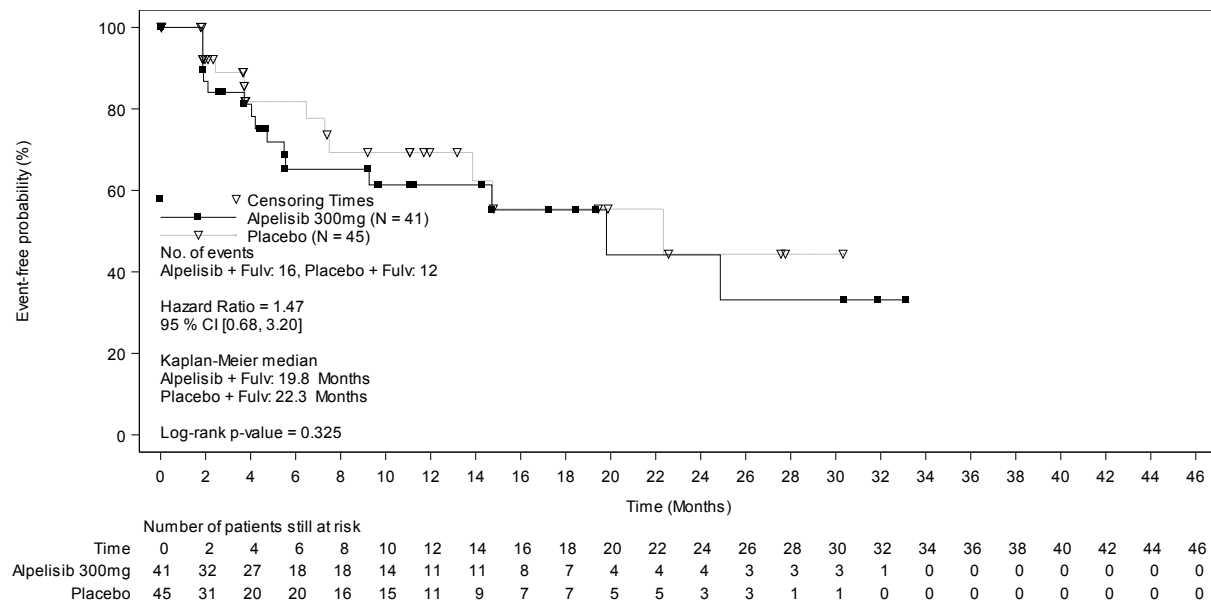


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Endokriner Status und Therapielinie „Zweitlinie, Progress nach Therapie bei Metastasen“ (Datenschnitt 30.09.2019)

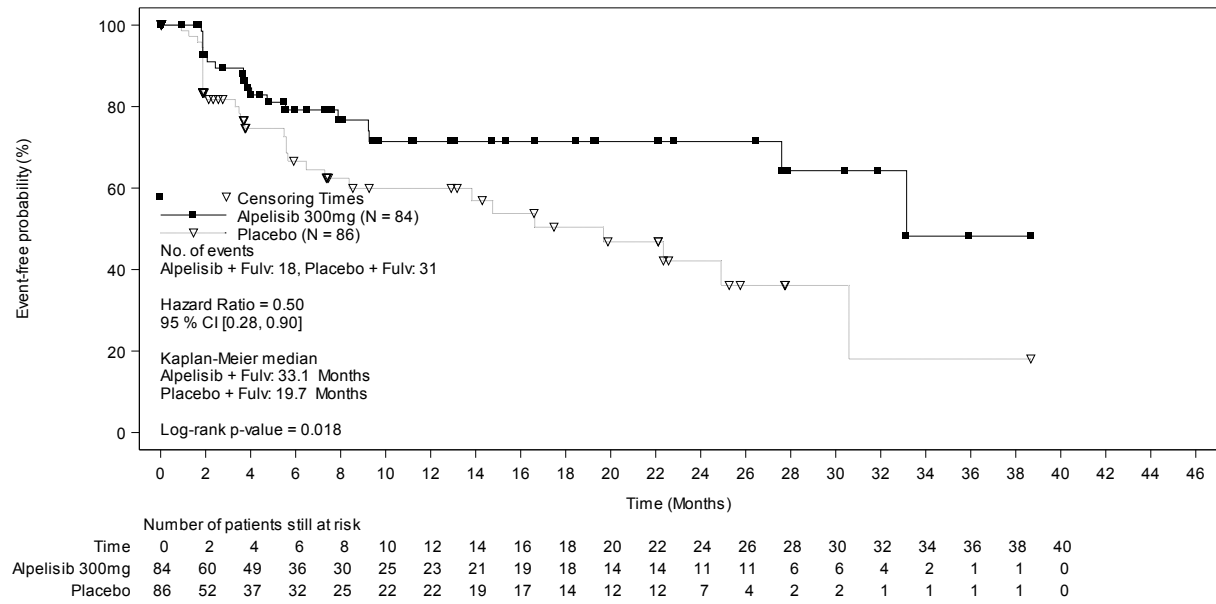


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „Ja“ (Datenschnitt 30. Sept.2019)

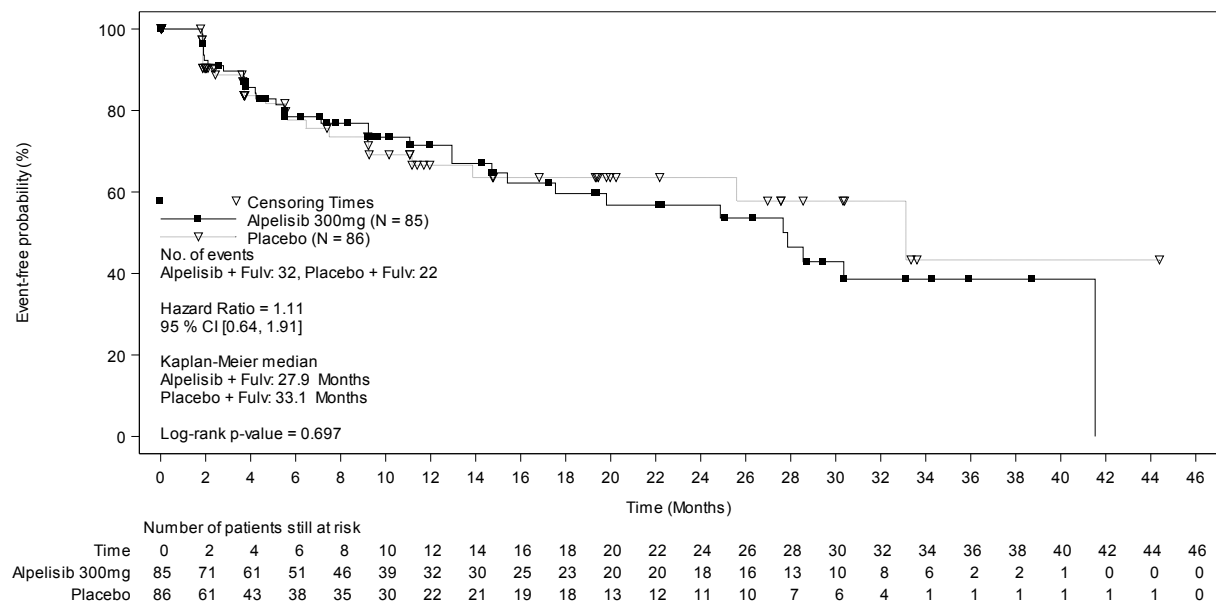


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungen- und/oder Lebermetastasen „Nein“ (Datenschnitt 30. Sept.2019)

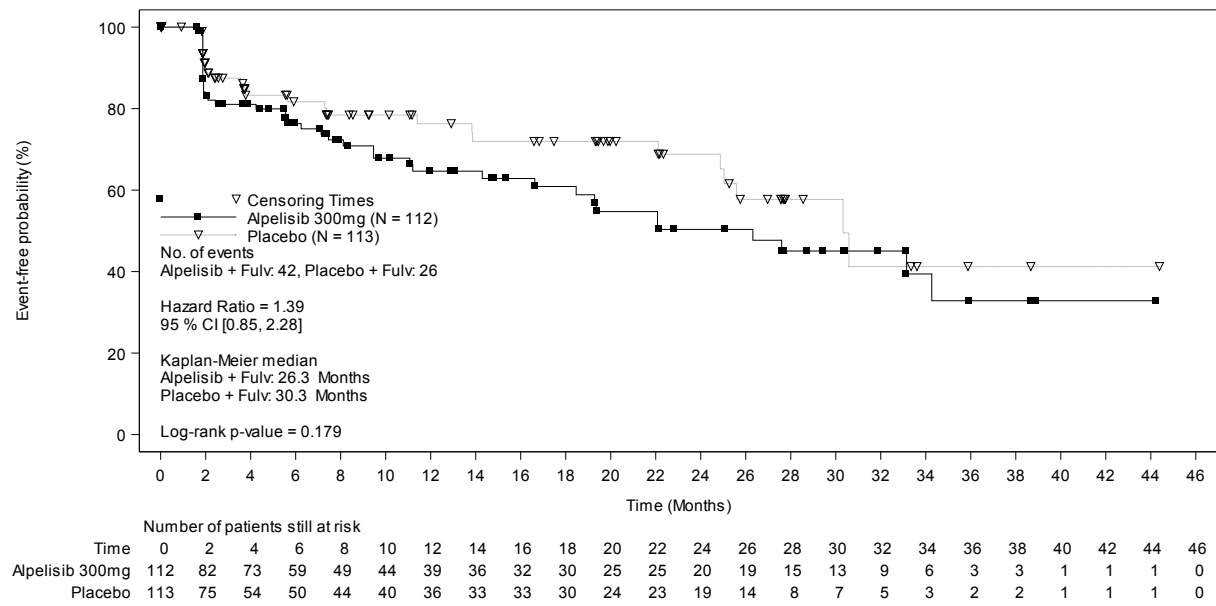


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30. Sept.2019)

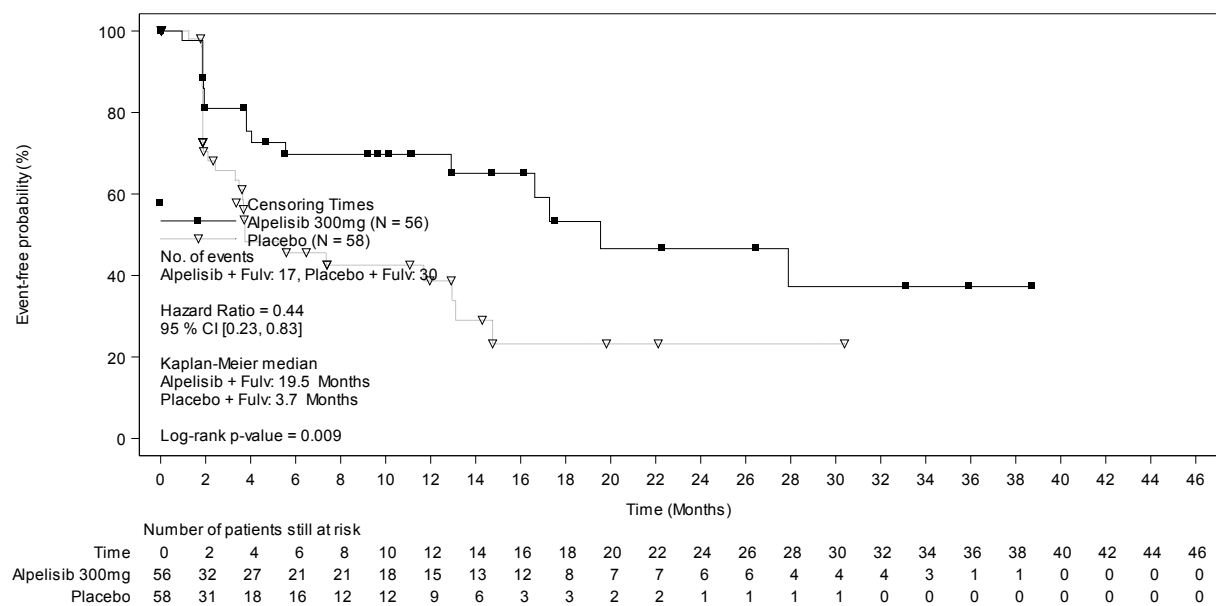


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

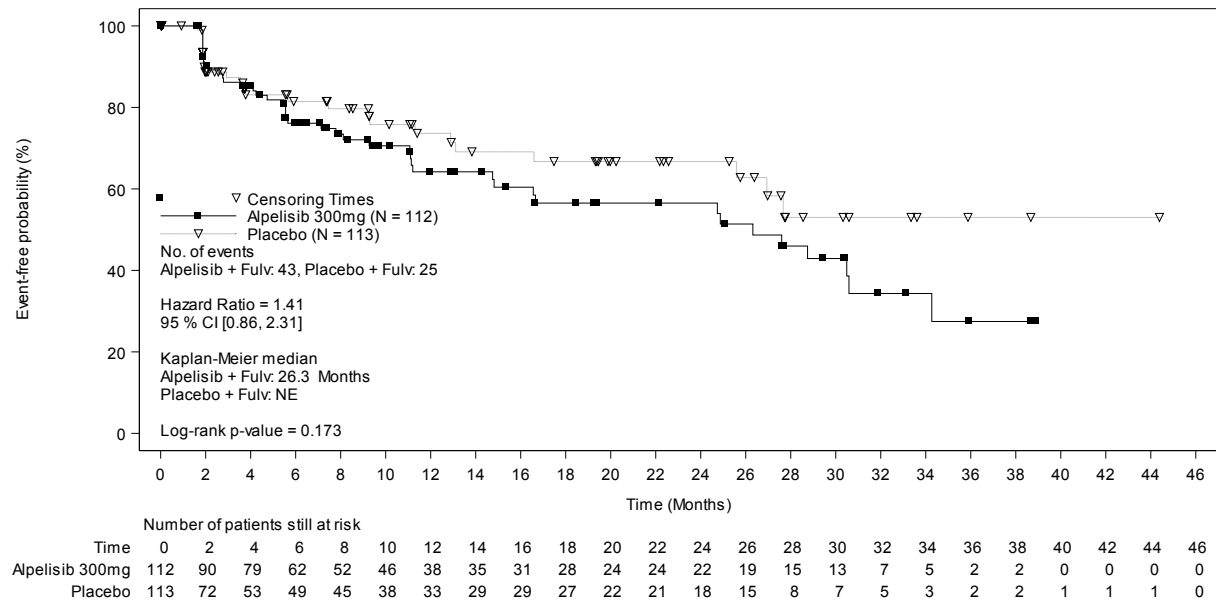


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „0“ (Datenschnitt 30. Sept.2019)

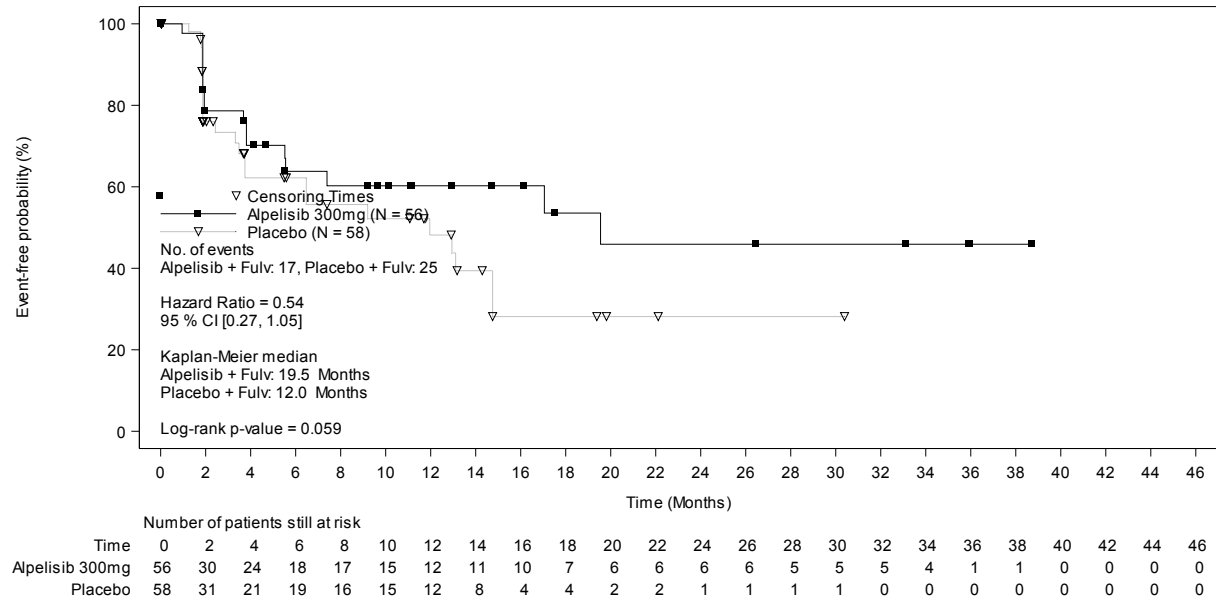


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Baseline-ECOG-PS „1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

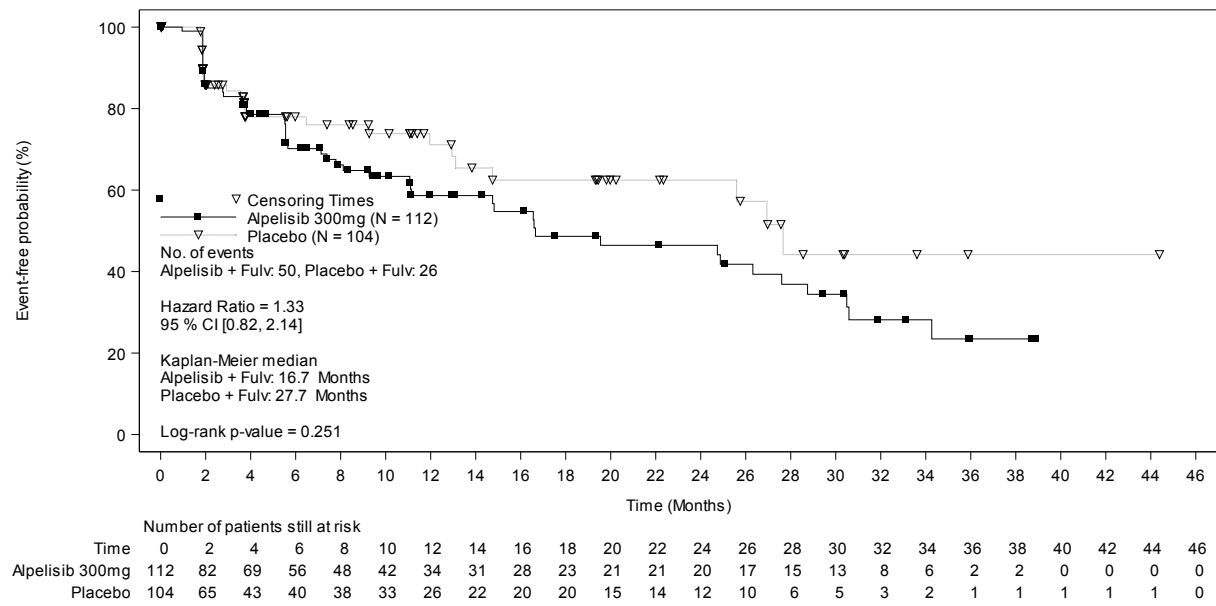


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungenmetastasen „nein“ (Datenschnitt 30. Sept.2019)

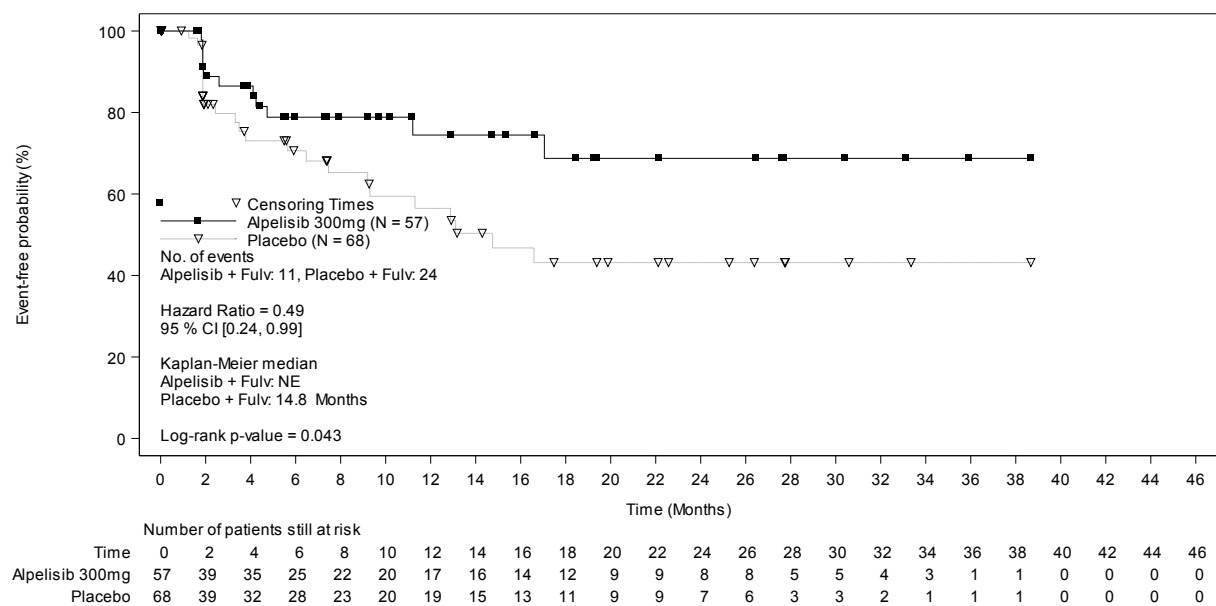


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven zur Subgruppenanalyse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Lungenmetastasen „ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Ergebnisse der Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis						
Art der Metastasen: nur Knochen	0,008					
Nein		127	0,2 [0,1; 0,3] 126 (99,2)	136	0,5 [0,4; 0,6] 121 (89,0)	2,96 [2,23; 3,93] <0,001
Ja		42	0,3 [0,2; 0,3] 42 (100)	35	0,5 [0,2; 0,5] 33 (94,3)	1,49 [0,93; 2,40] 0,091
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Erkrankungen des Nervensystems						
Ethnie	0,015					
Weiß		117	14,7 [7,4; n.e.] 51 (43,6)	108	n.e. [9,6; n.e.] 29 (26,9)	1,51 [0,95; 2,39] 0,074
Asiatisch		34	10,0 [3,7; 17,1] 18 (52,9)	40	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (15,0)	5,02 [1,94; 13,01] <0,001
Schwarz/afro-amerikisch		1	1,1 [n.e.; n.e.] 1 (100)	3	0,2 [0,1; 1,4] 3 (100)	k. A.
Andere		17	n.e. [4,3; n.e.] 5 (29,4)	20	5,7 [1,7; n.e.] 10 (50,0)	0,55 [0,18; 1,70] 0,293
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Psychiatrische Störungen						
Nur Knochen- metastasen	0,029					
Nein		127	n.e. [30,8; n.e.] 25 (19,7)	136	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (6,6)	2,97 [1,37; 6,45] 0,004
Ja		42	n.e. [24,2; n.e.] 10 (23,8)	35	n.e. [12,1; n.e.] 9 (25,7)	0,78 [0,32; 1,93] 0,595
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Augenerkrankungen						
Lungen- metastasen	0,040					
Nein		112	n.e. [27,1; n.e.] 24 (21,4)	103	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (5,8)	3,62 [1,48; 8,86] 0,003
Ja		57	n.e. [31,3; n.e.] 6 (10,5)	68	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (11,8)	0,76 [0,26; 2,22] 0,620

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Baseline- ECOG-PS	0,026					
0		112	1,1 [0,7; 2,8] 79 (70,5)	113	17,2 [5,4; 27,3] 52 (46,0)	2,06 [1,45; 2,93] <0,001
1		56	3,8 [0,8; n.e.] 31 (55,4)	57	9,4 [1,0; 18,4] 30 (52,6)	1,14 [0,67; 1,92] 0,626
PIK3CA- Mutation	0,035					
E542K		20	12,3 [0,7; n.e.] 8 (40,0)	29	5,3 [1,0; 21,8] 16 (55,4)	0,75 [0,32; 1,78] 0,517
E545X		45	1,6 [0,7; 3,9] 31 (68,9)	43	17,2 [3,8; n.e.] 20 (46,5)	2,04 [1,15; 3,61] 0,012
H1047X		92	1,1 [0,6; 4,1] 63 (68,5)	80	14,4 [2,8; n.e.] 37 (46,3)	1,97 [1,30; 3,00] 0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Untersuchungen						
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,036					
Primär resistent		23	5,6 [1,4; n.e.] 10 (43,5)	22	18,4 [1,5; 21,4] 10 (45,5)	0,84 [0,33; 2,18] 0,715
Sekundär resistent		119	5,6 [2,8; 9,2] 68 (57,1)	127	36,8 [18,4; 36,8] 30 (23,6)	2,98 [1,94; 4,60] <0,001
Sensitiv		20	6,5 [1,8; n.e.] 11 (55,0)	19	n.e. [9,2; n.e.] 3 (15,8)	4,41 [1,21; 16,01] 0,014
Progesteron- Rezeptorstatus	0,047					
Positiv		120	7,5 [4,6; 18,6] 61 (50,8)	131	36,8 [18,4; n.e.] 37 (28,2)	2,01 [1,33; 3,04] <0,001
Negativ		46	2,8 [1,2; 9,2] 30 (65,2)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (15,8)	5,77 [2,35; 14,14] <0,001
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,047					
Beide positiv		118	7,5 [4,6; 18,6] 60 (50,8)	131	36,8 [18,4; n.e.] 37 (28,2)	2,01 [1,33; 3,04] <0,001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Positiv/negativ		46	2,8 [1,2; 9,2] 30 (65,2)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (15,8)	5,77 [2,35; 14,14] <0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Alter	0,038					
<75 Jahre		149	0,5 [0,4; 0,9] 119 (79,9)	145	n.e. [n.e.; n.e.] 42 (29,0)	4,64 [3,24; 6,64] <0,001
≥ 75 Jahre		20	0,3 [0,2; 1,0] 18 (90,0)	26	n.e. [9,2; n.e.] 4 (15,4)	25,54 [5,76; 113,37] <0,001
Region	0,002					
Europa		86	1,0 [0,5; 1,9] 64 (74,4)	86	n.e. [10,2; n.e.] 22 (25,6)	4,67 [2,85; 7,64] <0,001
Asien		32	0,3 [0,3; 0,5] 31 (96,9)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (15,8)	14,60 [5,91; 36,11] <0,001
Lateinamerika		14	0,3 [0,3; 0,9] 11 (78,6)	17	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (17,6)	6,40 [1,71; 23,97] 0,002
Nordamerika		19	0,5 [0,3; 2,8] 16 (84,2)	24	6,4 [1,4; n.e.] 13 (54,2)	2,25 [1,01; 5,01] 0,040
Andere		18	0,3 [0,3; 1,3] 15 (83,3)	6	9,3 [8,3; 9,3] 2 (33,3)	8,45 [1,07; 67,00] 0,017
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,034					
Nein		109	0,4 [0,3; 0,5] 94 (86,2)	110	n.e. [n.e.; n.e.] 28 (25,5)	7,49 [4,82; 11,64] <0,001
Ja		60	0,9 [0,3; 5,5] 43 (71,7)	61	n.e. [9,3; n.e.] 18 (29,5)	3,26 [1,88; 5,67] <0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Hyperglykämie						
Region	0,042					
Europa		86	1,4 [0,9; 4,6] 55 (64,0)	86	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (7,0)	13,99 [5,99; 32,65] <0,001
Asien		32	0,5 [0,3; 2,8] 25 (78,1)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,3)	24,04 [5,65; 102,37] <0,001
Lateinamerika		14	0,3 [0,3; 0,9] 11 (78,6)	17	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (5,9)	17,42 [2,17; 139,52] <0,001

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Nordamerika		19	n.e. [0,5; n.e.] 9 (47,4)	24	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (20,8)	2,87 [0,95; 8,72] 0,0504
Andere		18	1,2 [0,3; 29,6] 13 (72,2)	6	n.e. [8,3; n.e.] 1 (16,7)	7,35 [0,91; 59,30] 0,031
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Übelkeit						
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,033					
Primär resistent		23	16,9 [1,3; n.e.] 8 (34,8)	22	n.e. [0,6; n.e.] 8 (36,4)	0,74 [0,26; 2,16] 0,580
Sekundär resistent		119	5,6 [1,7; 14,7] 65 (54,6)	127	n.e. [n.e.; n.e.] 26 (20,5)	3,37 [2,13; 5,32] <0,001
Sensitiv		20	n.e. [1,5; n.e.] 7 (35,0)	19	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (5,3)	7,28 [0,89; 59,50] 0,030
Anzahl Metastasen- Lokalisationen	0,006					
< 3		121	16,9 [5,8; n.e.] 55 (45,5)	112	n.e. [n.e.; n.e.] 29 (25,9)	2,01 [1,28; 3,16] 0,002
≥ 3		48	3,7 [0,3; 27,3] 27 (56,3)	59	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (10,2)	8,40 [3,22; 21,90] <0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Appetitabnahme						
Baseline- ECOG-PS	0,048					
0		112	n.e. [n.e.; n.e.] 35 (31,3)	113	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,5)	9,72 [3,45; 27,35] <0,001
1		56	n.e. [4,2; n.e.] 21 (37,5)	57	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (15,8)	2,55 [1,16; 5,63] 0,017
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,042					
Primär resistent		23	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (21,7)	22	n.e. [5,0; n.e.] 4 (18,2)	1,04 [0,27; 3,95] 0,970
Sekundär resistent		119	n.e. [n.e.; n.e.] 42 (35,3)	127	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (5,5)	7,59 [3,40; 16,94] <0,001
Sensitiv		20	n.e. [6,8; n.e.] 5 (25,0)	19	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (10,5)	2,28 [0,44; 11,82] 0,313

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Exanthem/Hautausschlag						
Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	0,036					
Nein		160	n.e. [9,5; n.e.] 65 (40,6)	160	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (5,6)	8,83 [4,40; 17,75] <0,001
Ja		9	n.e. [0,4; n.e.] 4 (44,4)	11	n.e. [0,5; n.e.] 3 (27,3)	1,38 [0,31; 6,22] 0,672
Viszerale Erkrankung	0,024					
Nein		76	n.e. [n.e.; n.e.] 25 (32,9)	72	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (11,1)	3,44 [1,55; 7,64] 0,001
Ja		93	9,5 [1,9; n.e.] 44 (47,3)	99	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (4,0)	15,07 [5,39; 42,14] <0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe						
Alter	0,025					
< 65 Jahre		95	6,5 [2,6; 10,1] 52 (54,7)	88	n.e. [n.e.; n.e.] 14 (15,9)	4,18 [2,31; 7,58] <0,001
≥ 65 Jahre		74	2,8 [1,3; 14,5] 45 (60,8)	83	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (7,2)	12,44 [5,28; 29,29] <0,001
Viszerale Erkrankung	0,010					
Nein		76	3,8 [2,0; 10,1] 45 (59,2)	72	n.e. [23,4; n.e.] 15 (20,8)	3,95 [2,19; 7,12] <0,001
Ja		93	7,7 [1,9; 14,5] 52 (55,9)	99	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (5,1)	16,70 [6,59; 42,29] <0,001
Lungen- und/ oder Leber- metastasen	0,029					
Nein		85	2,7 [1,7; 6,5] 54 (63,5)	86	n.e. [24,9; n.e.] 17 (19,8)	4,59 [2,65; 7,96] <0,001
Ja		84	8,5 [4,4; 21,9] 43 (51,2)	85	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (3,5)	19,23 [5,95; 62,16] <0,001
Leber- metastasen	0,022					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Nein		120	7,1 [2,7; 15,7] 66 (55,0)	118	n.e. [24,9; n.e.] 19 (16,1)	4,75 [2,84; 7,94] <0,001
Ja		49	4,1 [1,3; 7,7] 31 (63,3)	53	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (1,9)	46,52 [6,33; 342,01] <0,001
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Progesteron- Rezeptorstatus	0,031					
Positive		120	n.e. [n.e.; n.e.] 20 (16,7)	131	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (0,8)	23,18 [3,11; 172,77] <0,001
Negativ		46	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (6,5)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,3)	1,31 [0,22; 7,82] 0,770
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,033					
Beide positiv		118	n.e. [n.e.; n.e.] 19 (16,1)	131	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (0,8)	22,30 [2,98; 166,65] <0,001
Positiv/negativ		46	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (6,5)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,3)	1,31 [0,22; 7,82] 0,770
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Hypertension						
Region	0,046					
Europa		86	1,4 [0,6; 4,6] 56 (65,1)	86	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (9,3)	10,33 [4,90; 21,78] <0,001
Asien		32	0,4 [0,3; 1,0] 26 (81,3)	38	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,3)	27,43 [6,43; 117,09] <0,001
Lateinamerika		14	0,3 [0,3; 0,9] 11 (78,6)	17	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (5,9)	17,42 [2,17; 139,52] <0,001
Nordamerika		19	n.e. [0,5; n.e.] 9 (47,4)	24	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (20,8)	2,87 [0,95; 8,72] 0,0504
Andere		18	1,2 [0,3; 6,5] 14 (77,8)	6	n.e. [8,3; n.e.] 1 (16,7)	n.i. 0,005
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität						
Alter	0,036					
< 75		149	1,0 [0,4; 1,6] 112 (75,2)	145	n.e. [17,8; n.e.] 48 [33,1]	3,44 [2,44; 4,85] <0,001

Endpunkt Merkmal Subgruppe 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Alpelisib vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert†
		N	Median [95 %-KI]‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] ‡ Patientinnen mit Ereignis n (%)	
≥ 75		20	0,3 [0,1; 3,8] 17 (85,0)	26	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (15,4)	9,94 [3,25; 30,40] <0,001
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,012					
Primär resistent		23	0,5 [0,2; n.e.] 15 (65,2)	22	1,8 [0,4; n.e.] 12 (54,5)	1,17 [0,53; 2,59] 0,708
Sekundär resistent		119	0,5 [0,3; 1,3] 94 (79,0)	127	n.e. [17,8; n.e.] 38 (29,9)	4,20 [2,86; 6,16] <0,001
Sensitiv		20	2,0 [0,4; 8,5] 15 (75,0)	19	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (10,5)	22,62 [2,94; 174,16] <0,001
Anzahl Metastasen- Lokalisationen	0,032					
< 3		121	1,3 [0,5; 1,8] 92 (76,0)	112	n.e. [13,5; n.e.] 40 [35,7]	3,12 [2,14; 4,55] <0,001
≥ 3		48	0,3 [0,2; 1,2] 37 (77,1)	59	n.e. [17,8; n.e.] 12 (20,3)	6,98 [3,53; 13,82] <0,001
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Cox-Regression und Logrank-Test jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar</p>						

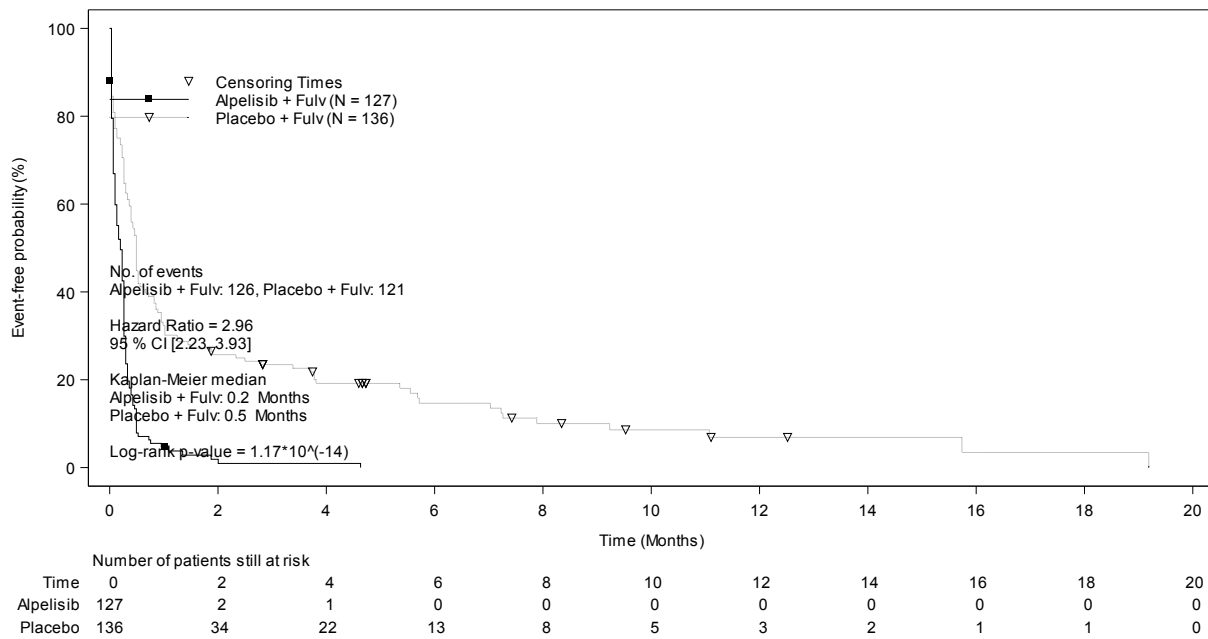


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Art der Metastasen nur Knochen: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

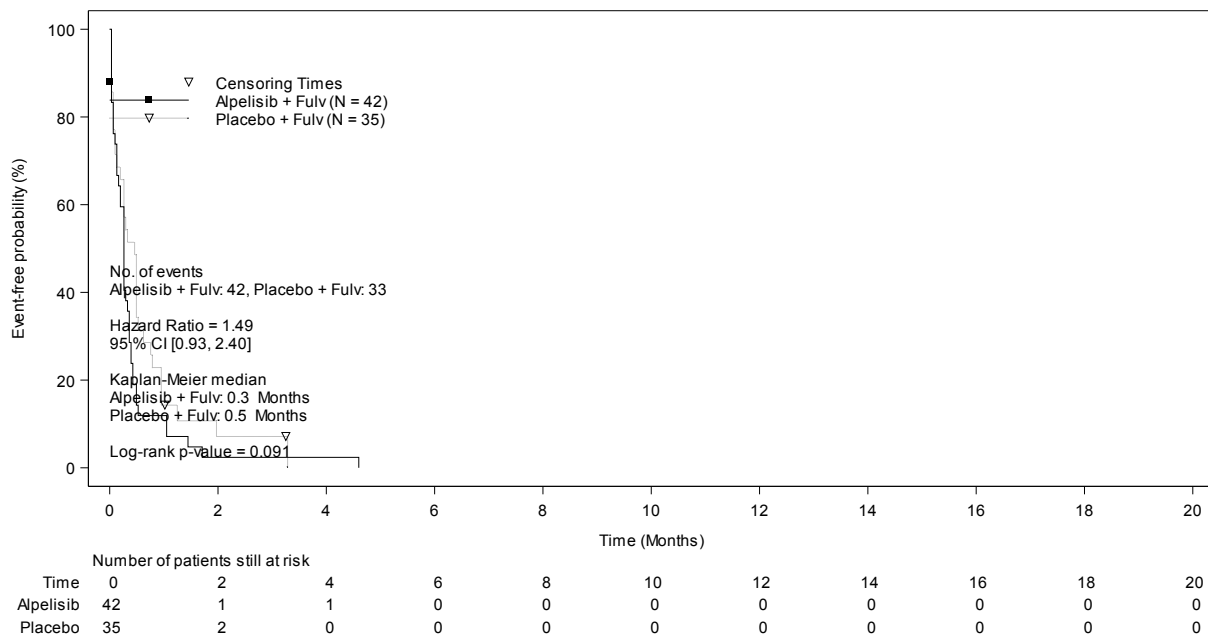


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Art der Metastasen nur Knochen: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

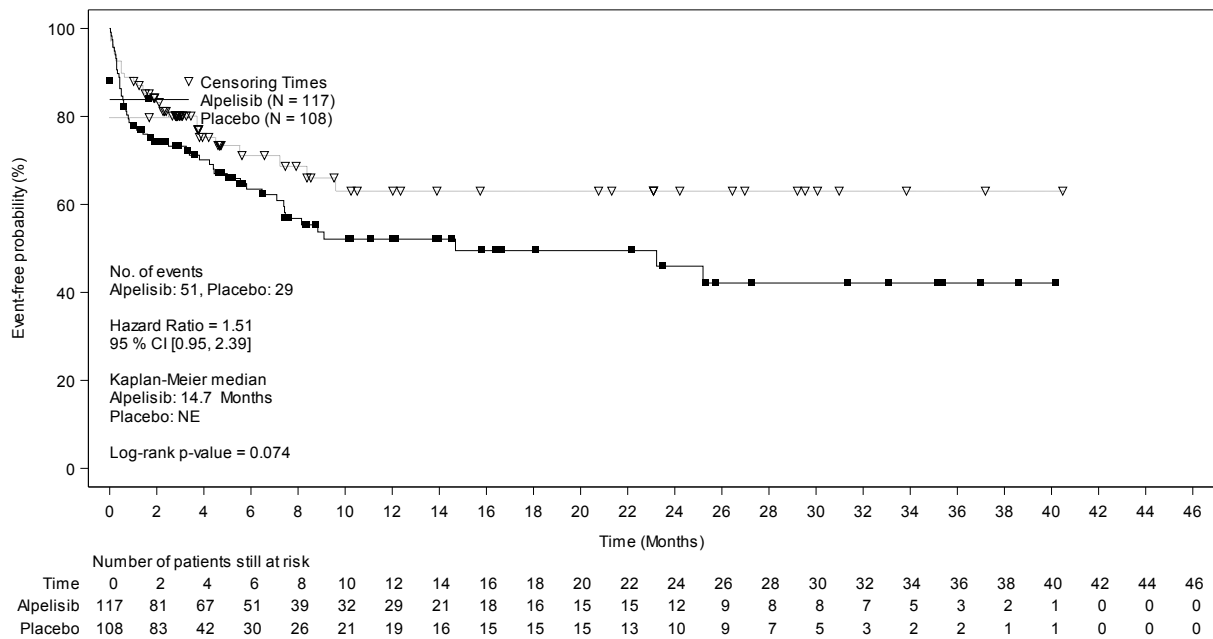


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Weiß“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

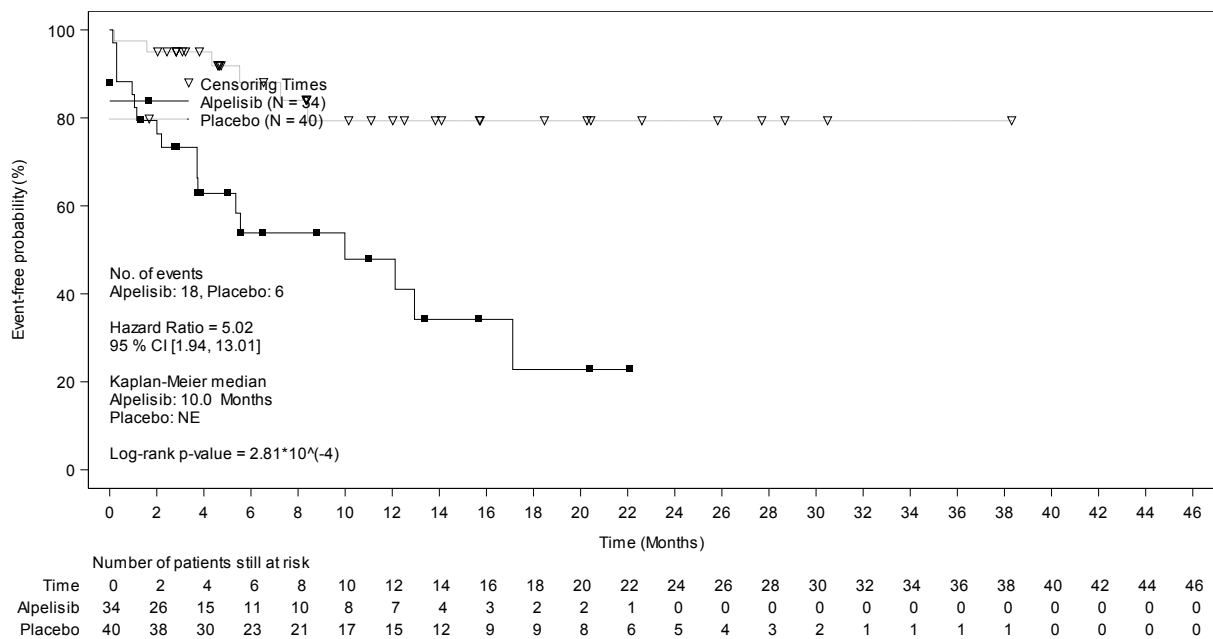


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Asiatisch“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

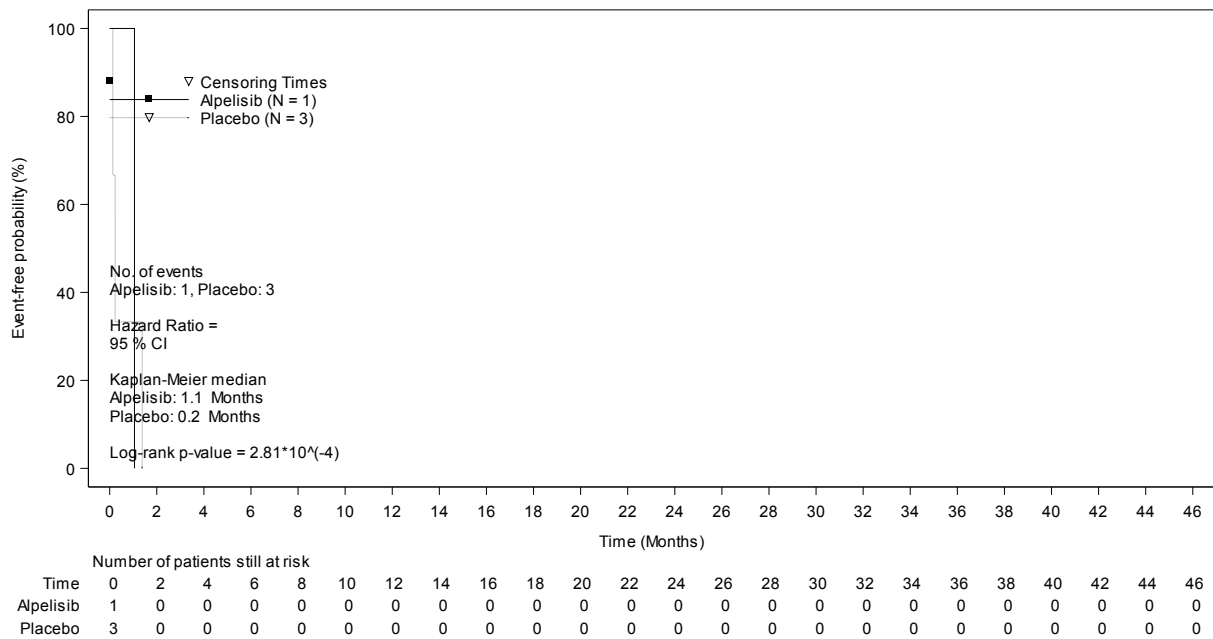


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Schwarz/afroamerikanisch“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

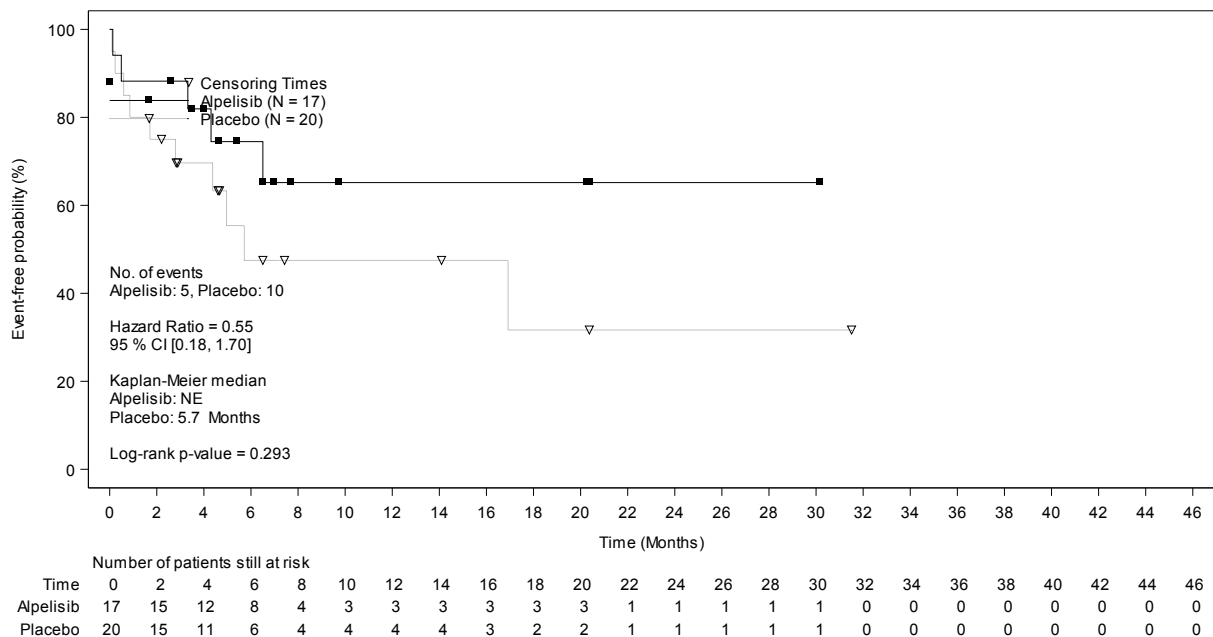


Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Ethnie: Andere“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

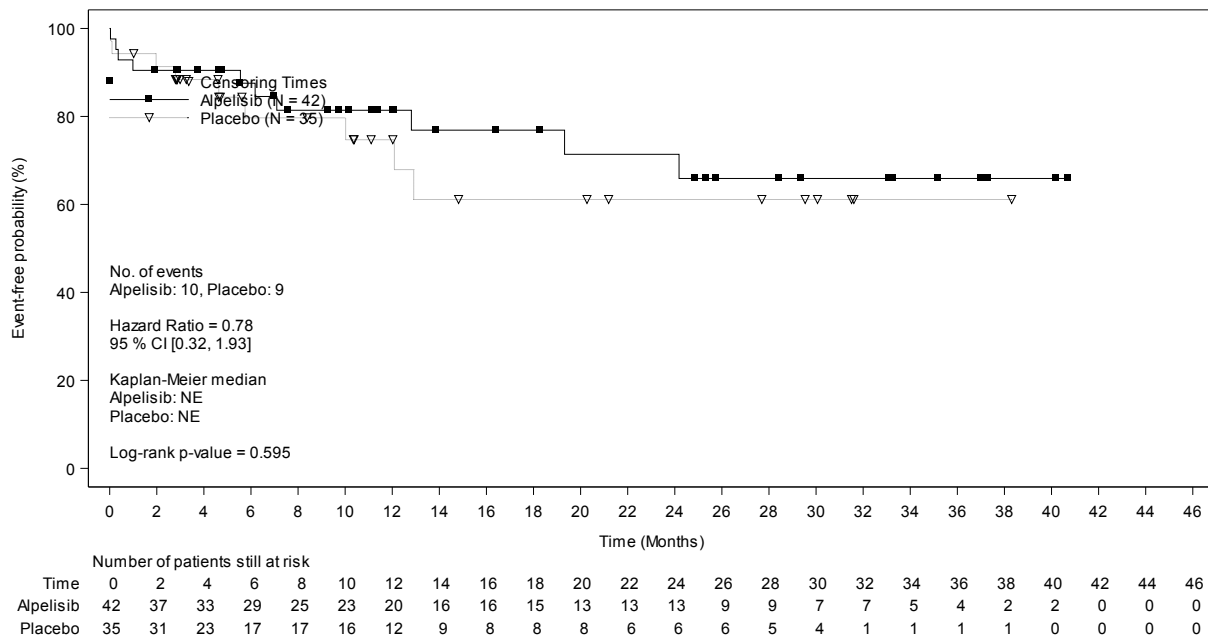


Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Psychiatrische Störungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Nur Knochenmetastasen: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

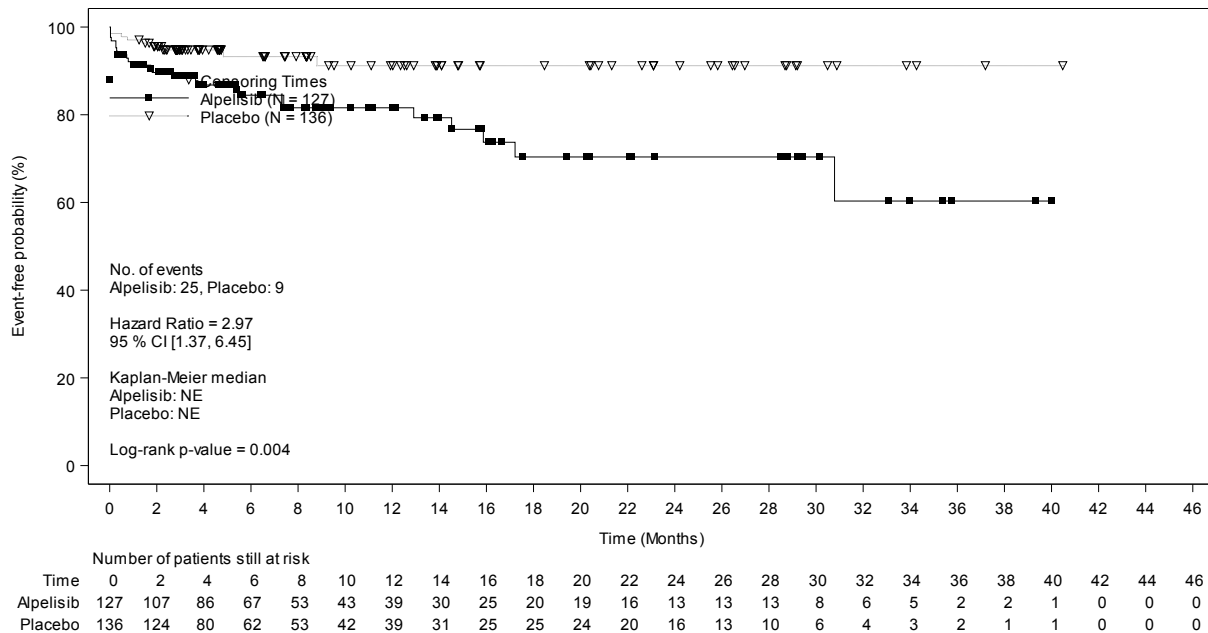


Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Psychiatrische Störungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Nur Knochenmetastasen: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

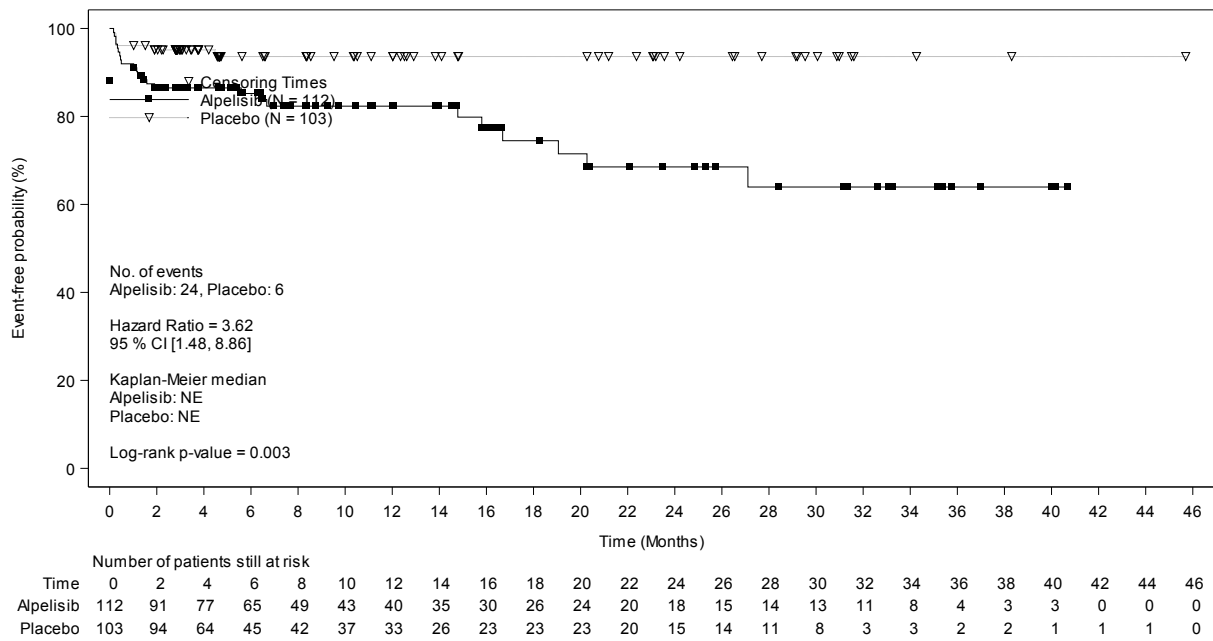


Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungenmetastasen: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

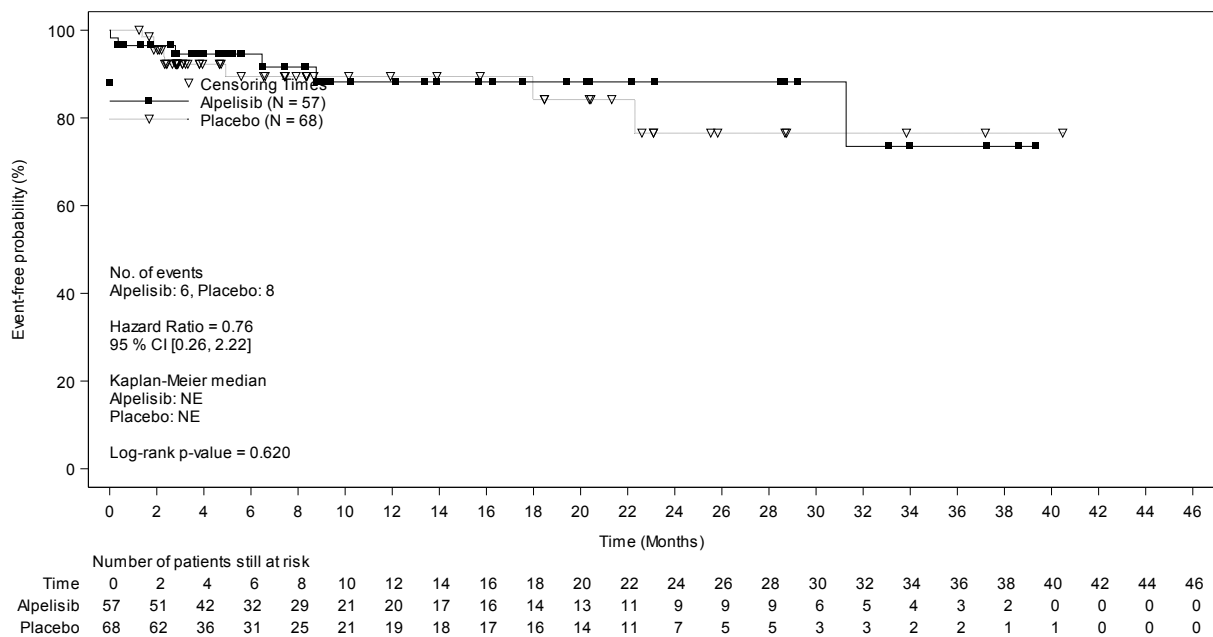


Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungenmetastasen: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

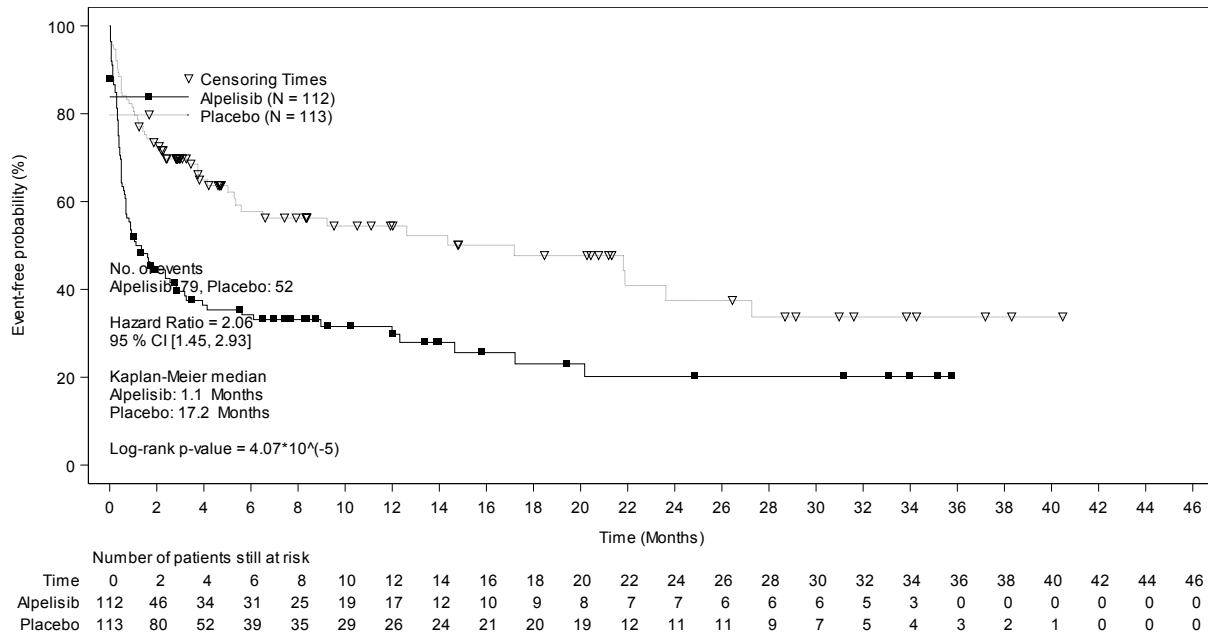


Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 0“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

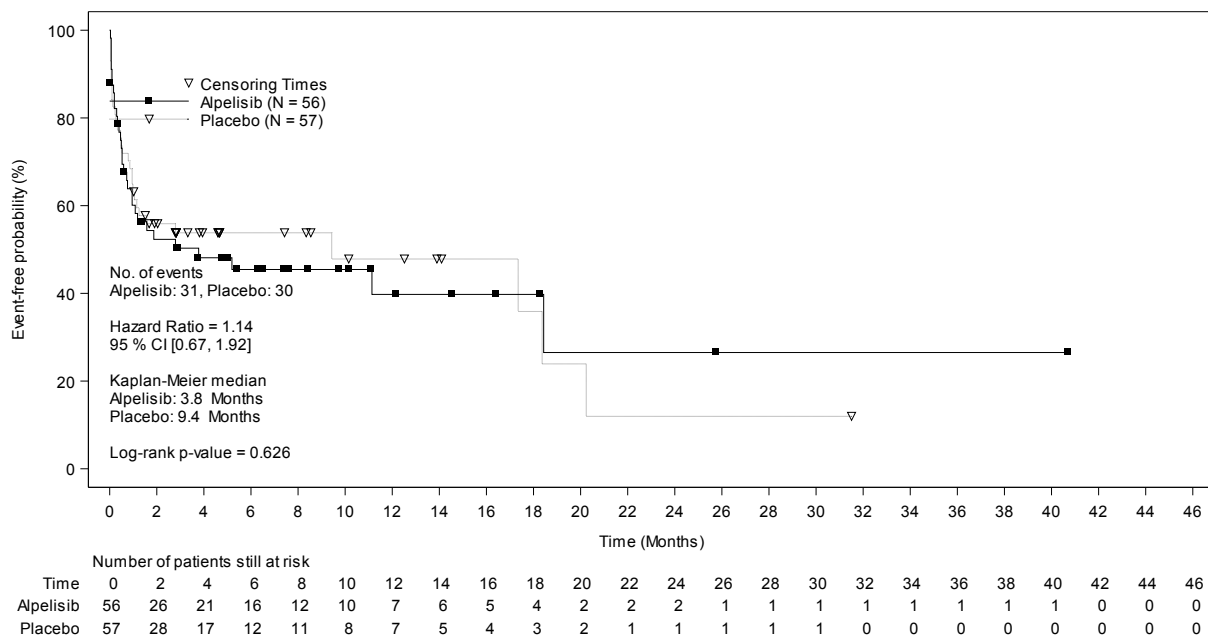


Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

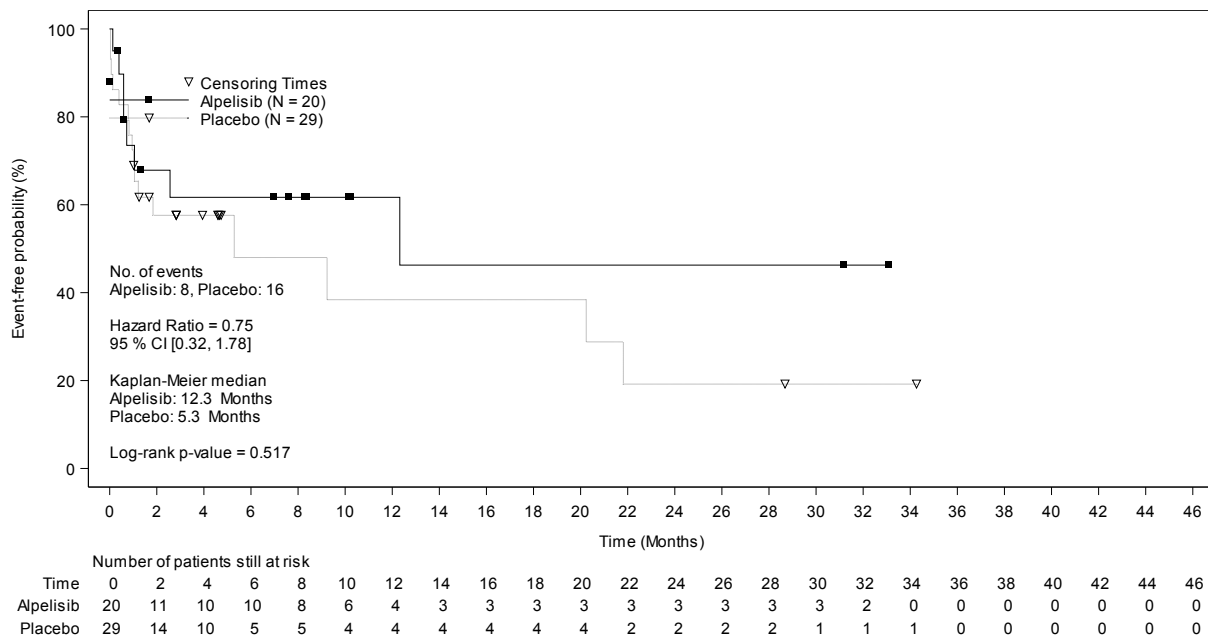


Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: E542K“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

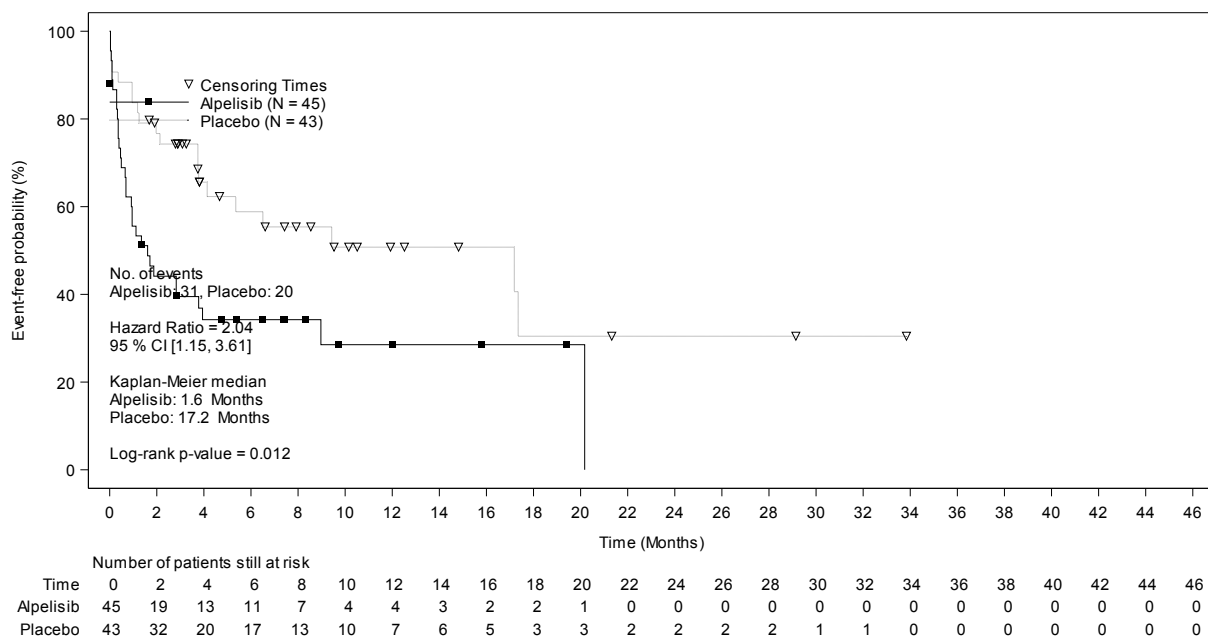


Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: E545X“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

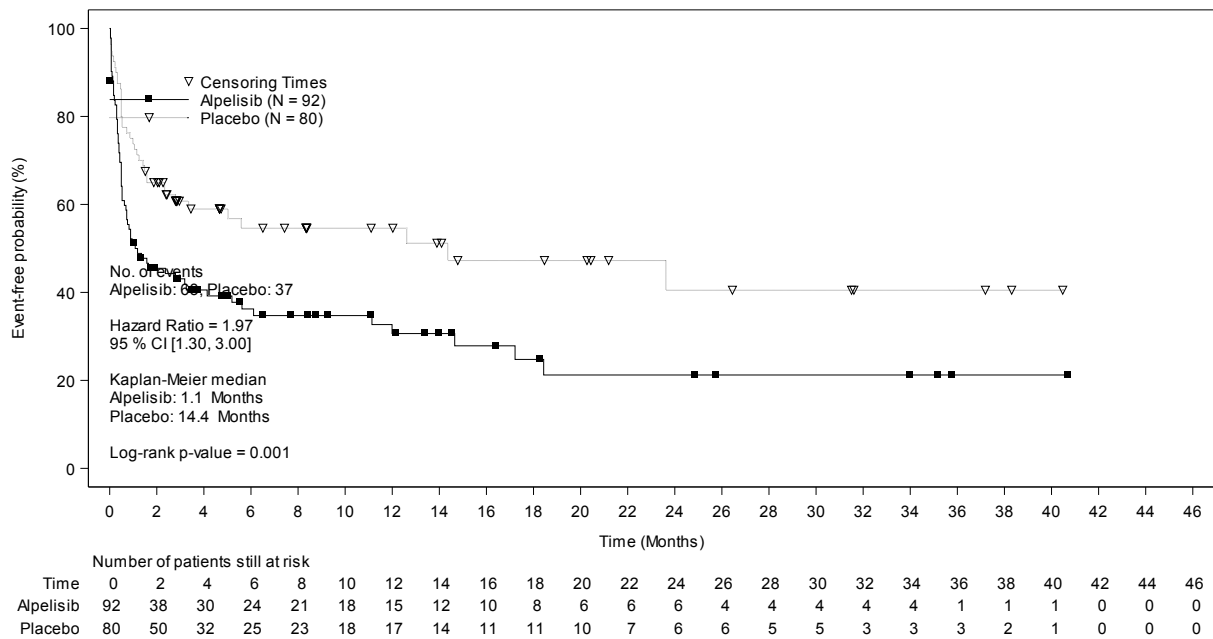


Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „PIK3CA-Mutation: H1047X“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

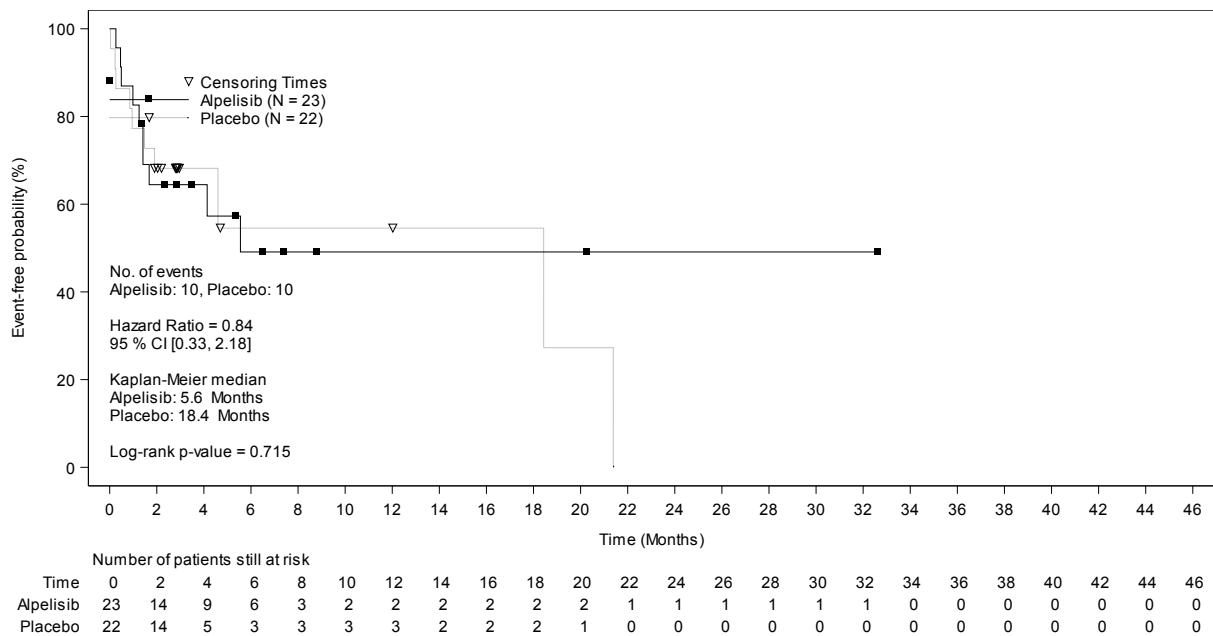


Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Status: Primär resistent“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

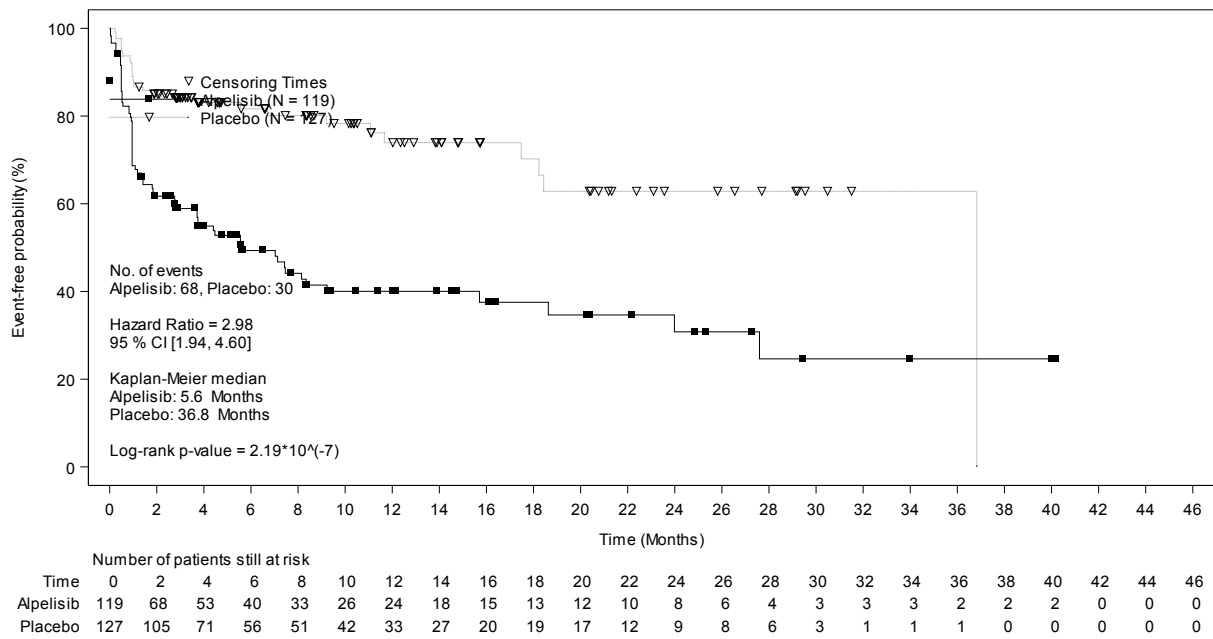


Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Status: Sekundär resistent“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

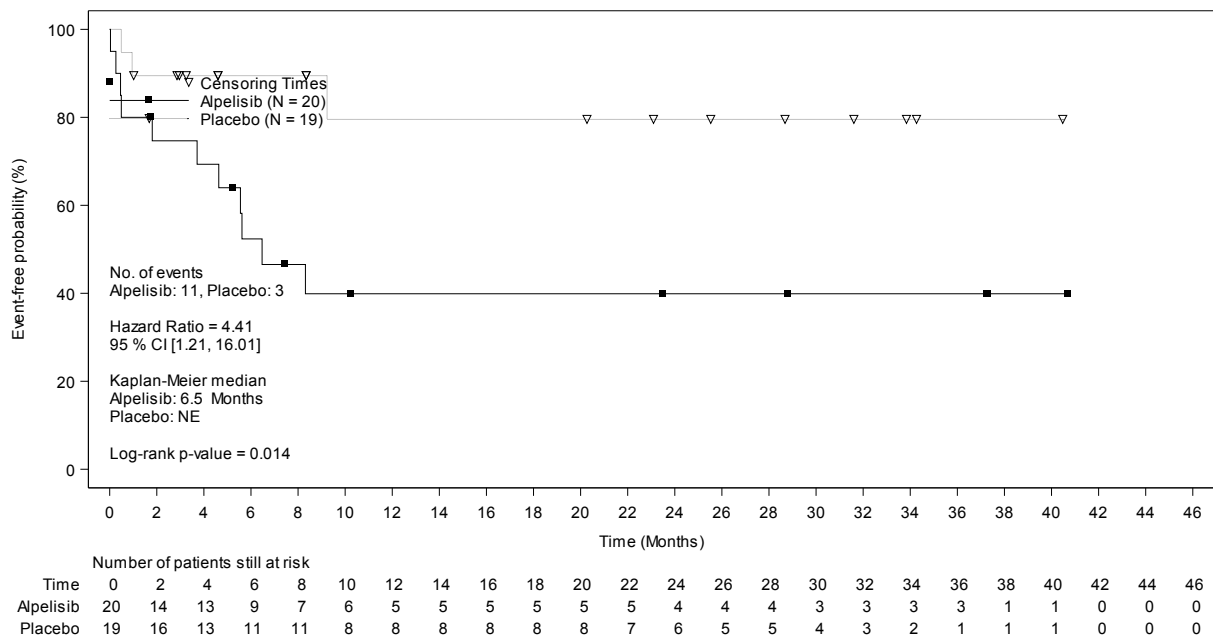


Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Status: Sensitiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

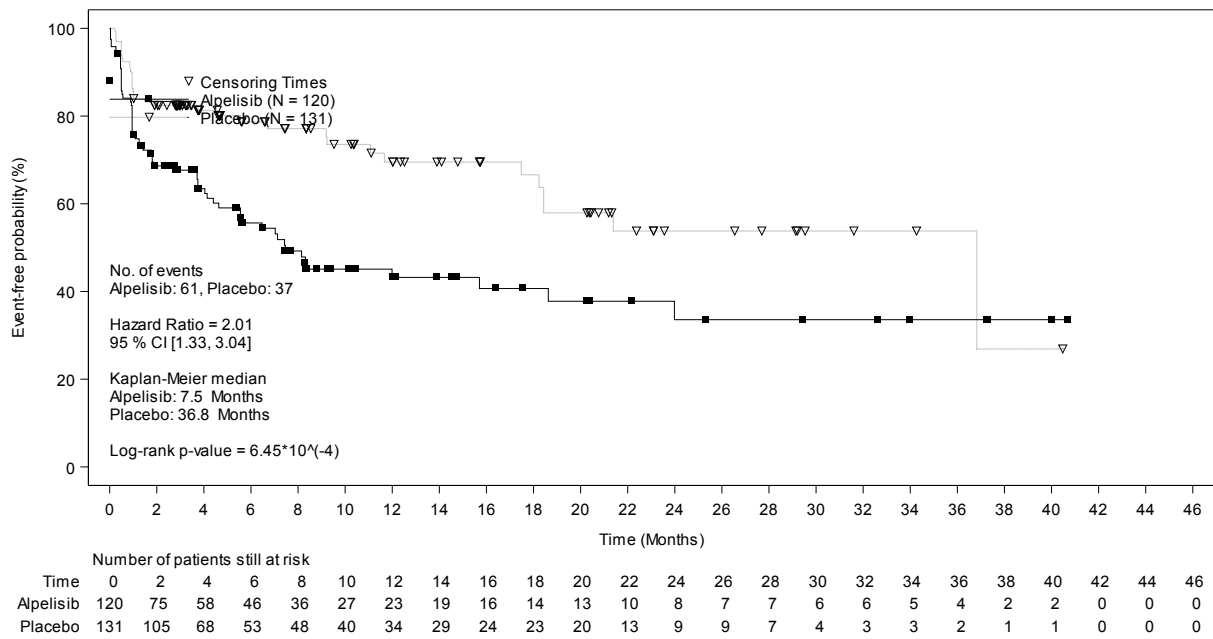


Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteronrezeptor-Status: positiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

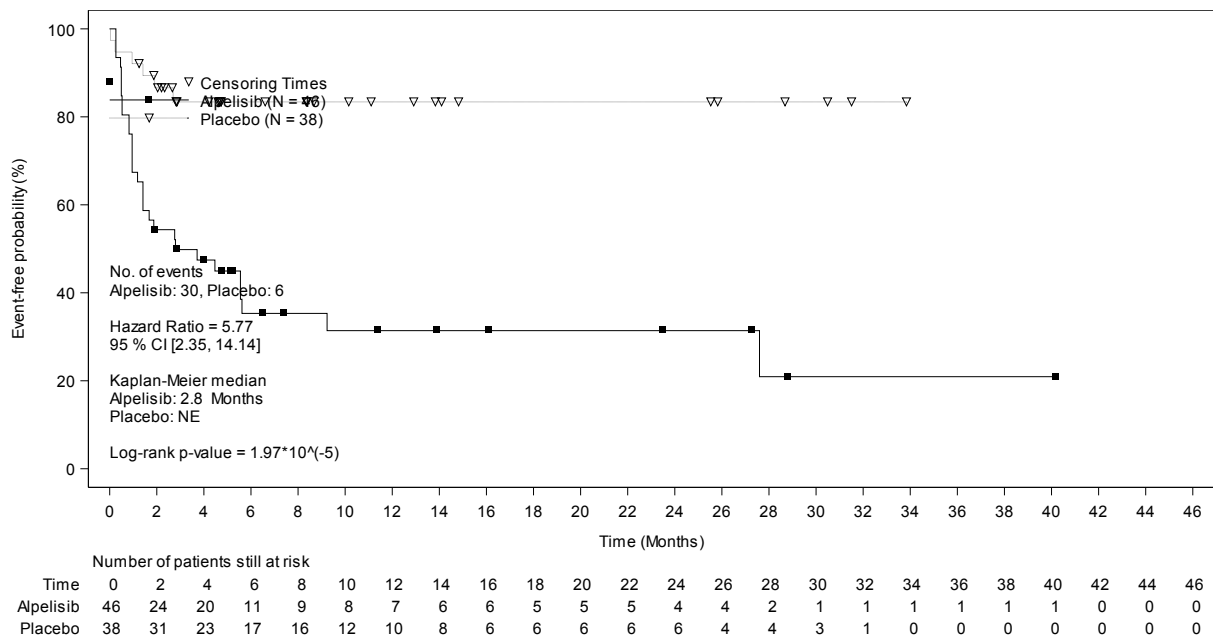


Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteronrezeptor-Status: negativ“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

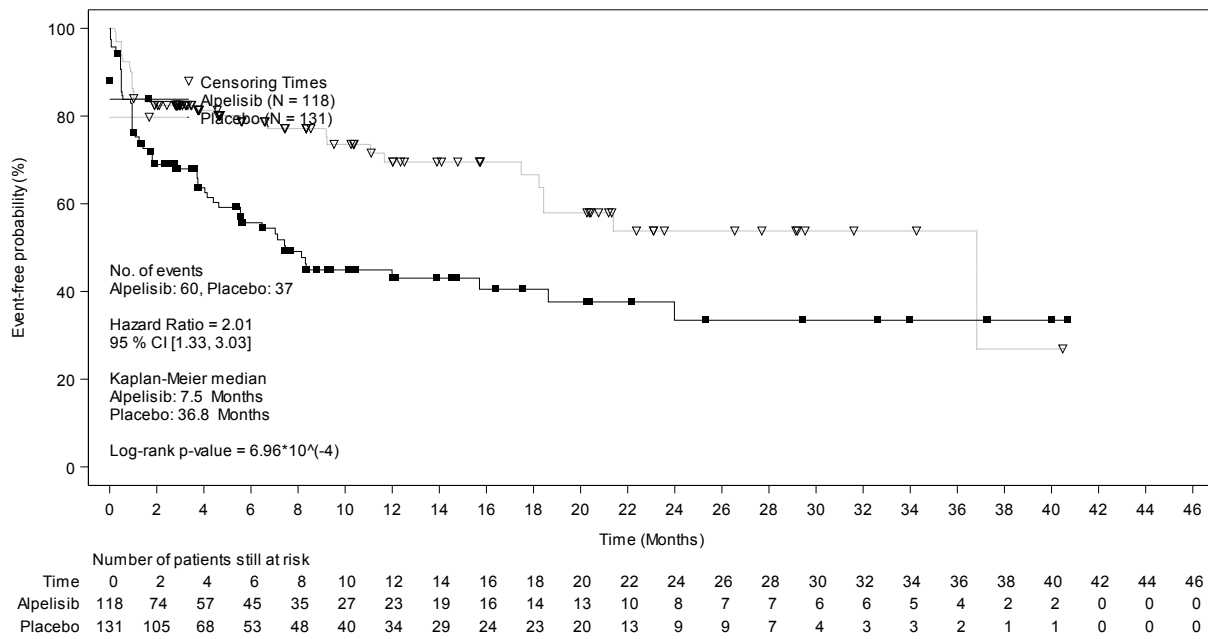


Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status: beide positiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

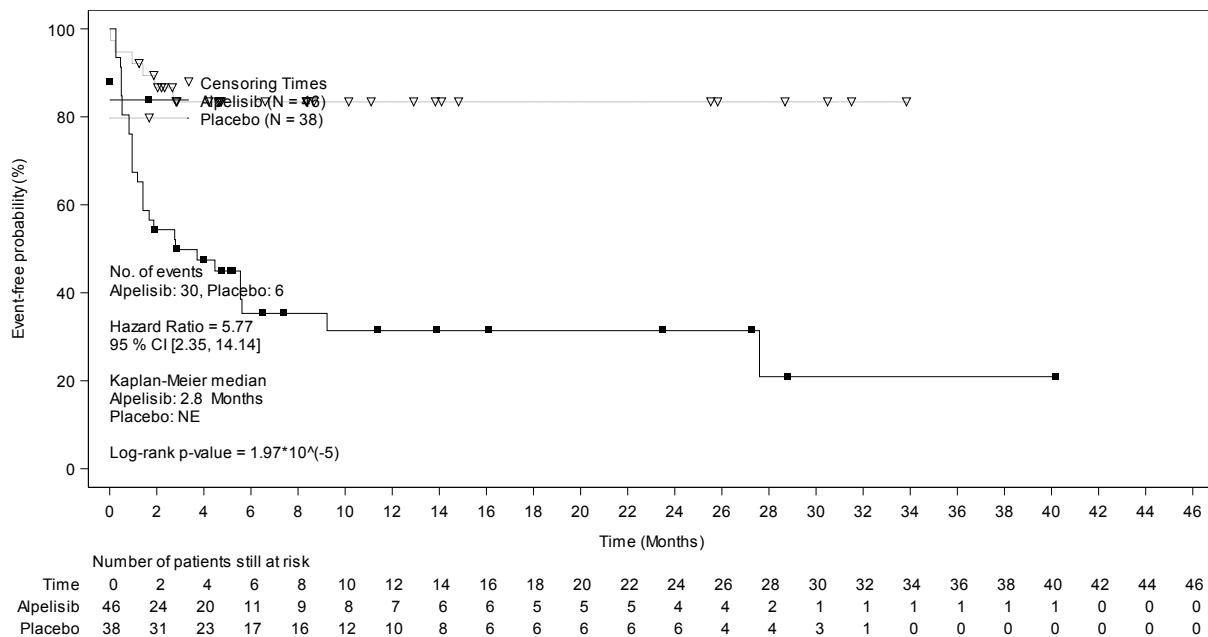


Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status: positiv/negativ oder negativ/positiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

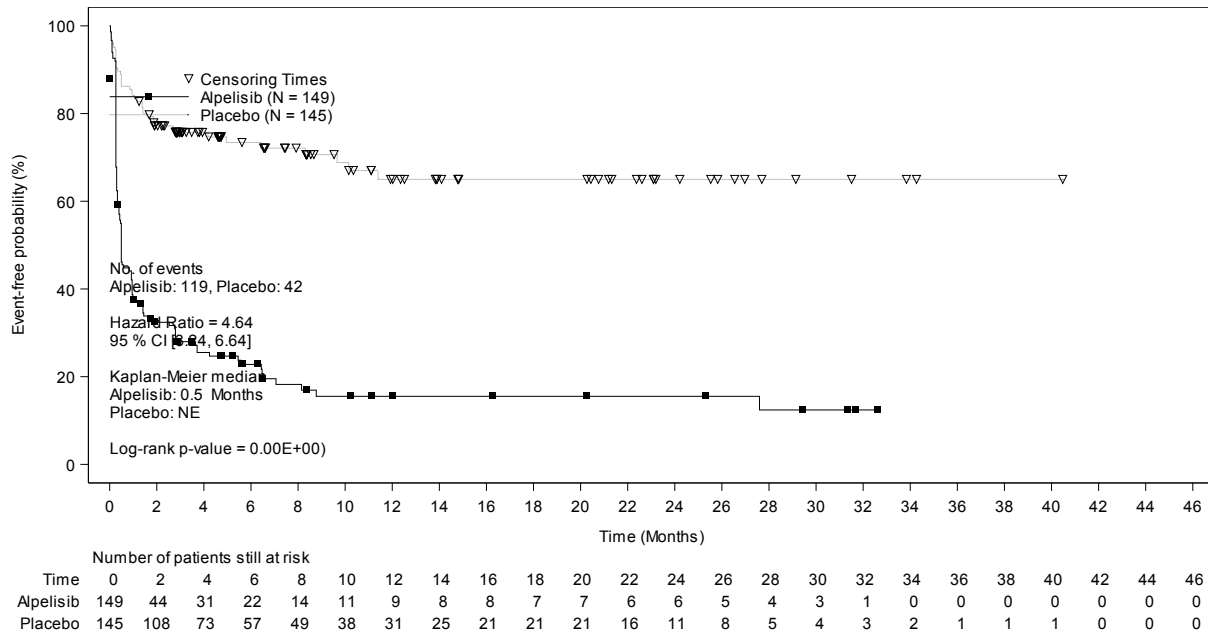


Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 75 Jahre“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

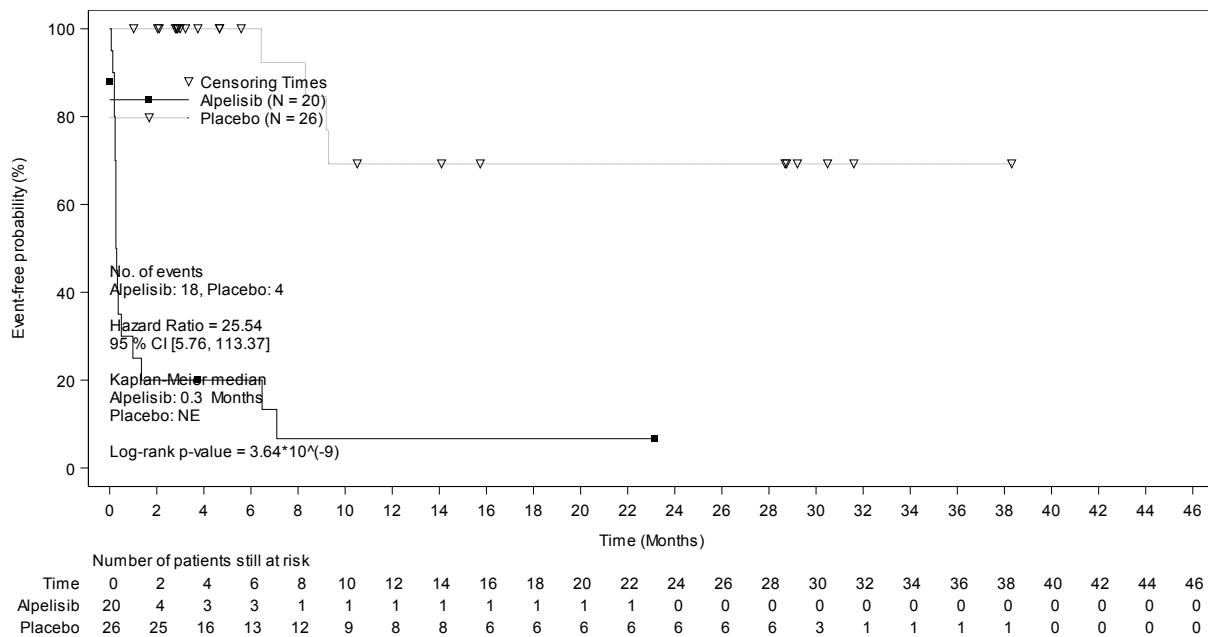


Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 75 Jahre“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

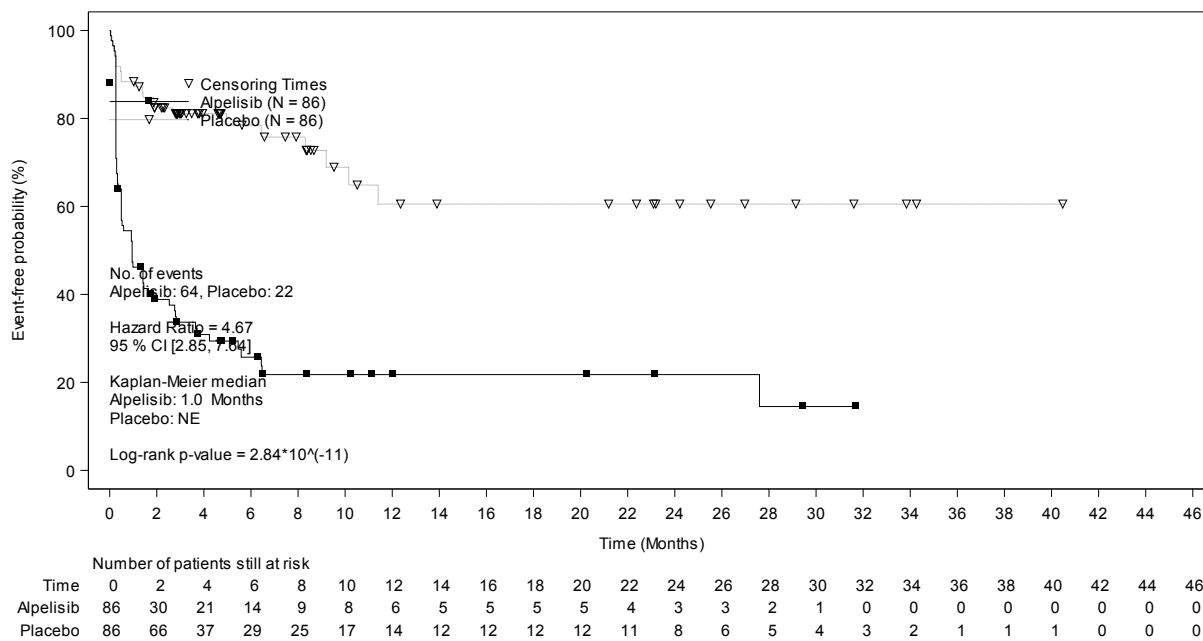


Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

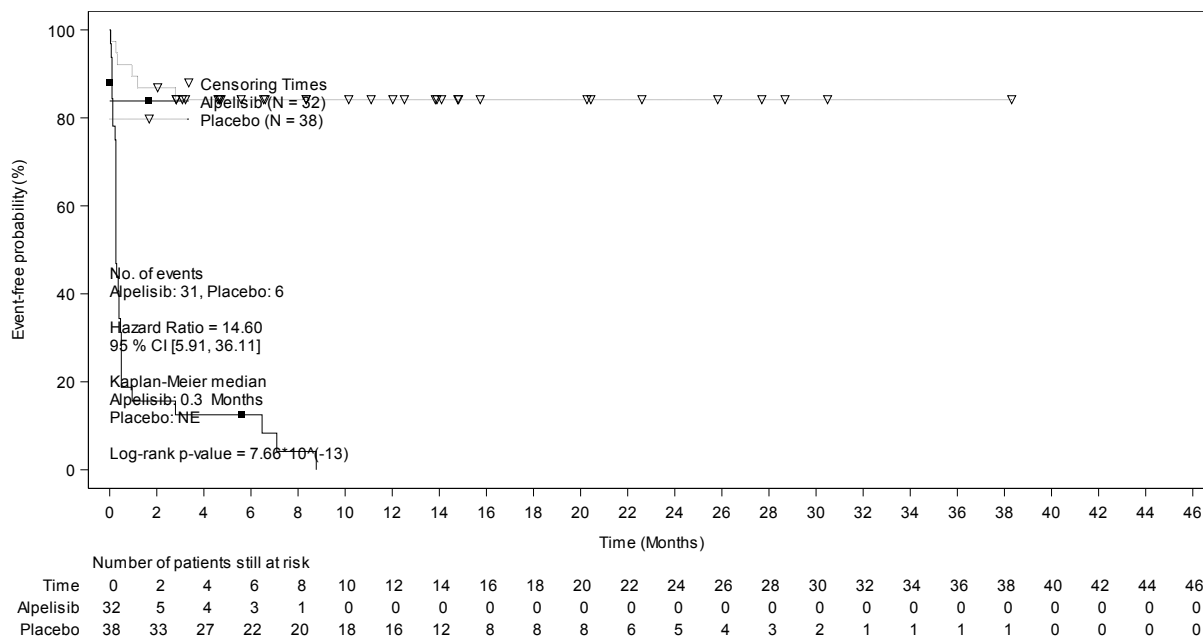


Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

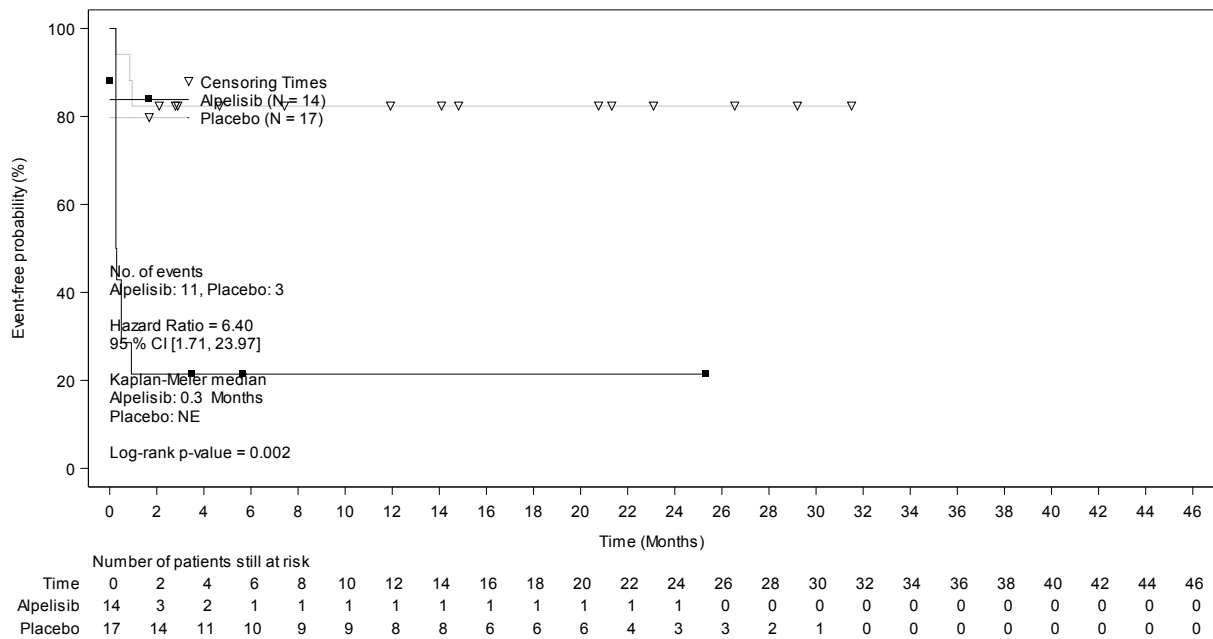


Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

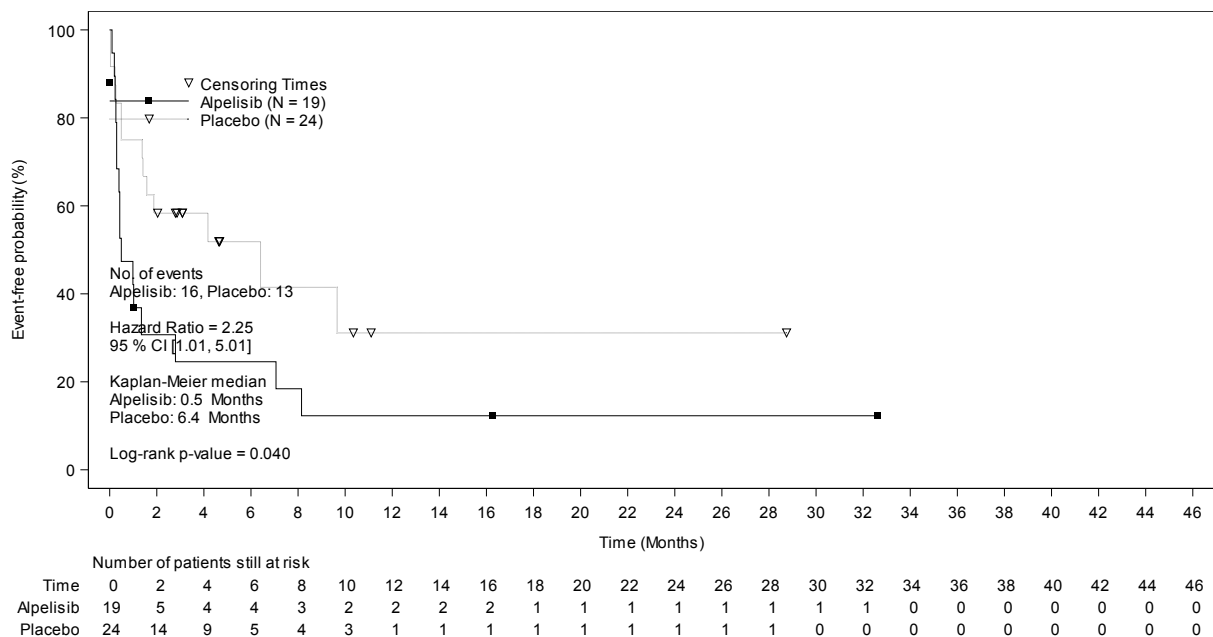


Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Nordamerika“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

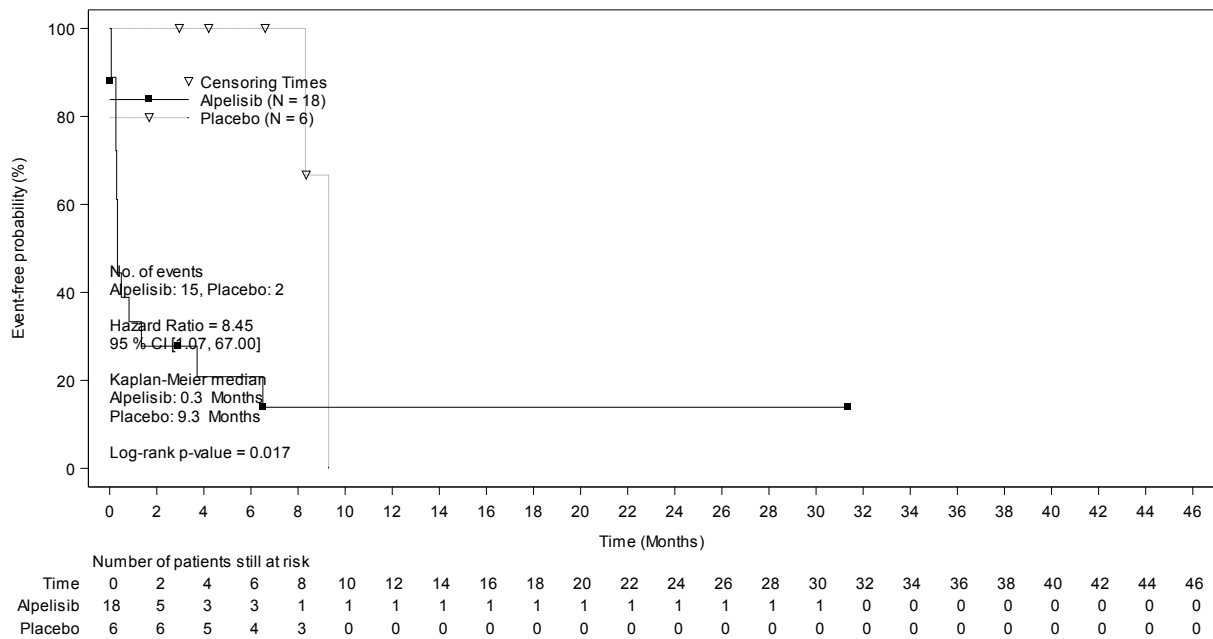


Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

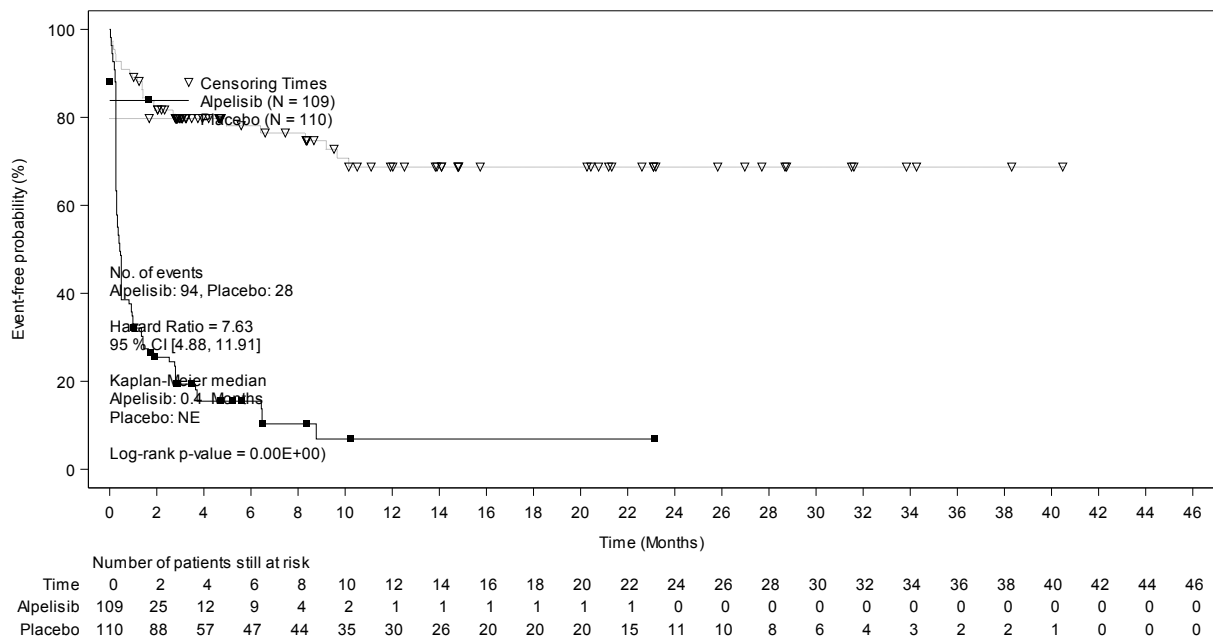


Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit Tamoxifen: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

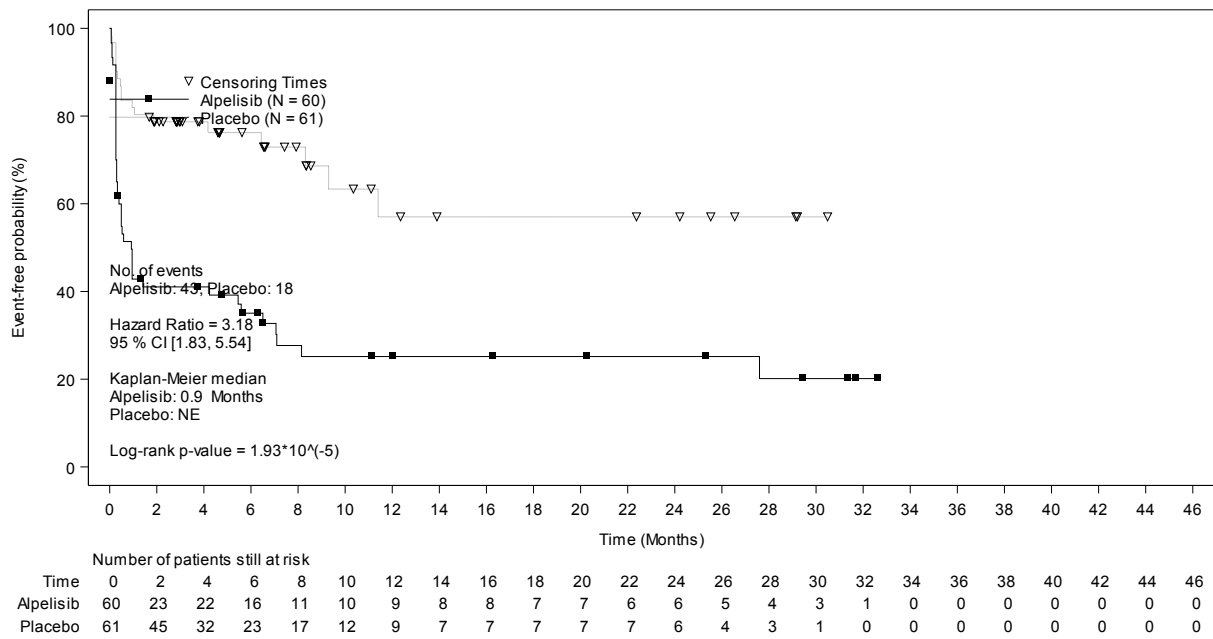


Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit Tamoxifen: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

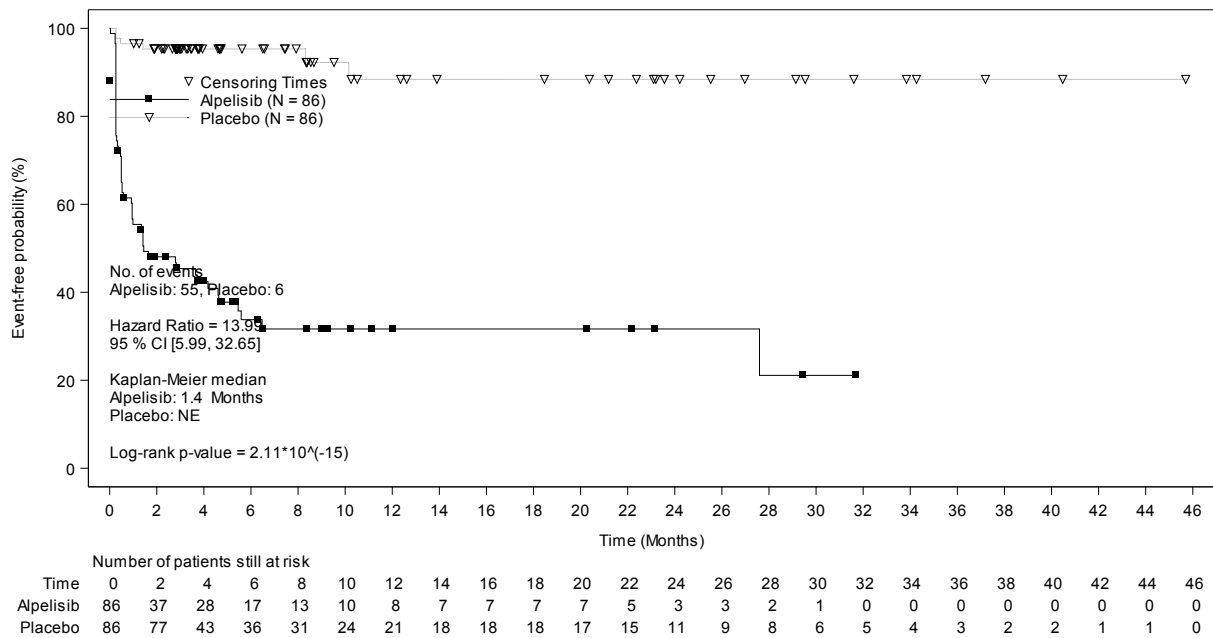


Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

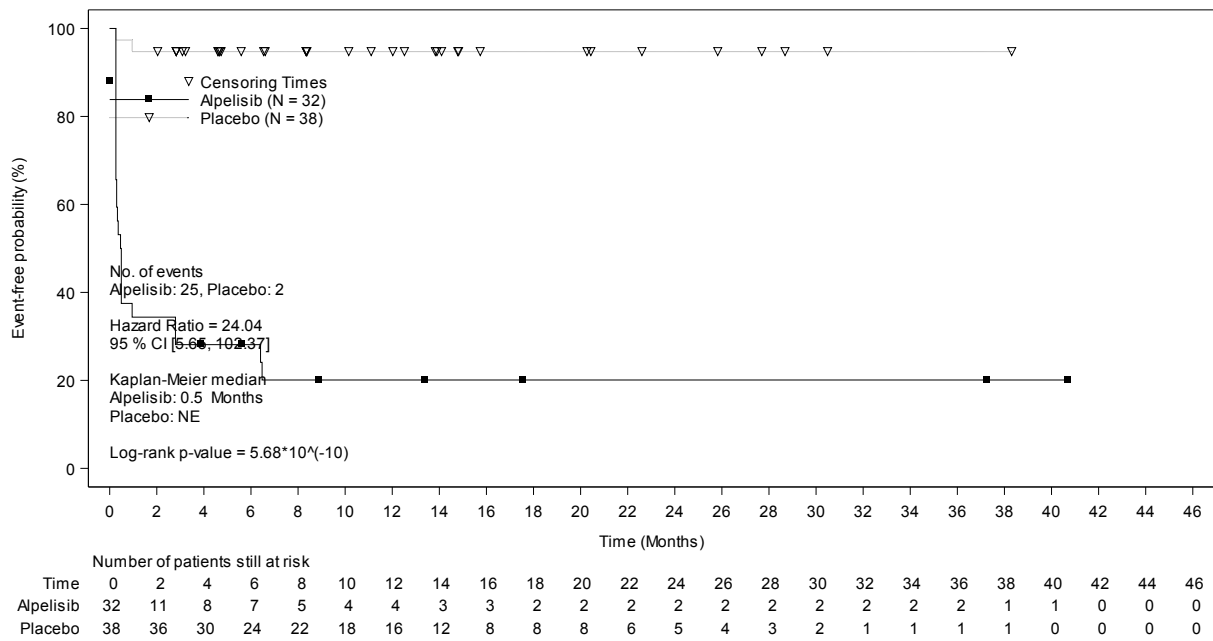


Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

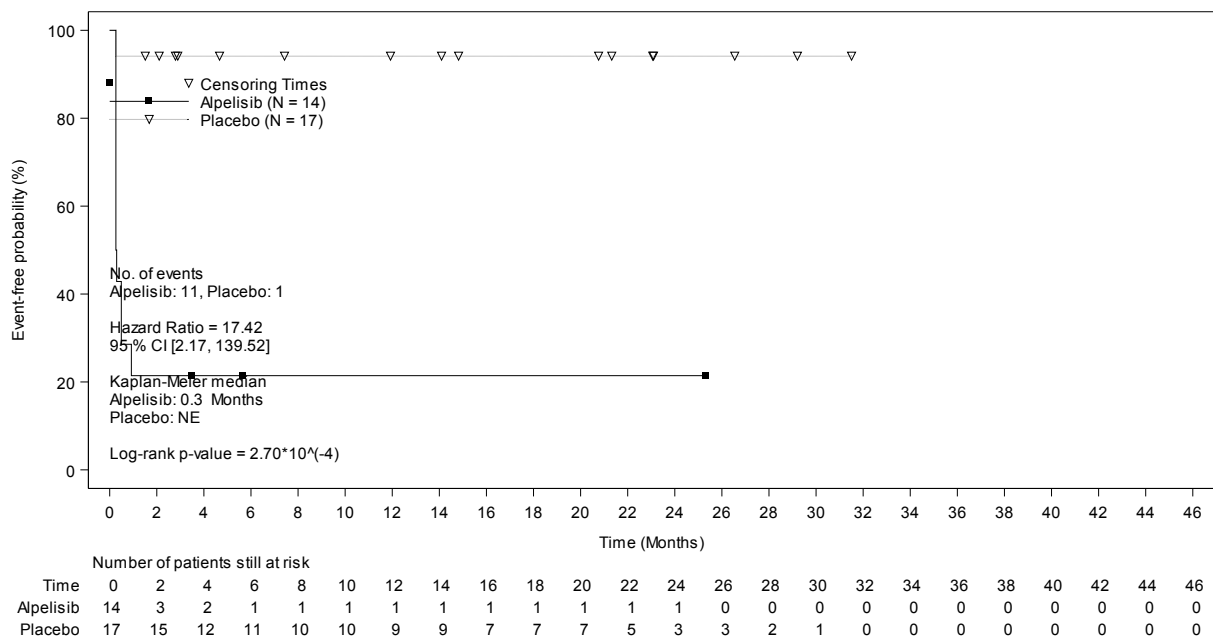


Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“, (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

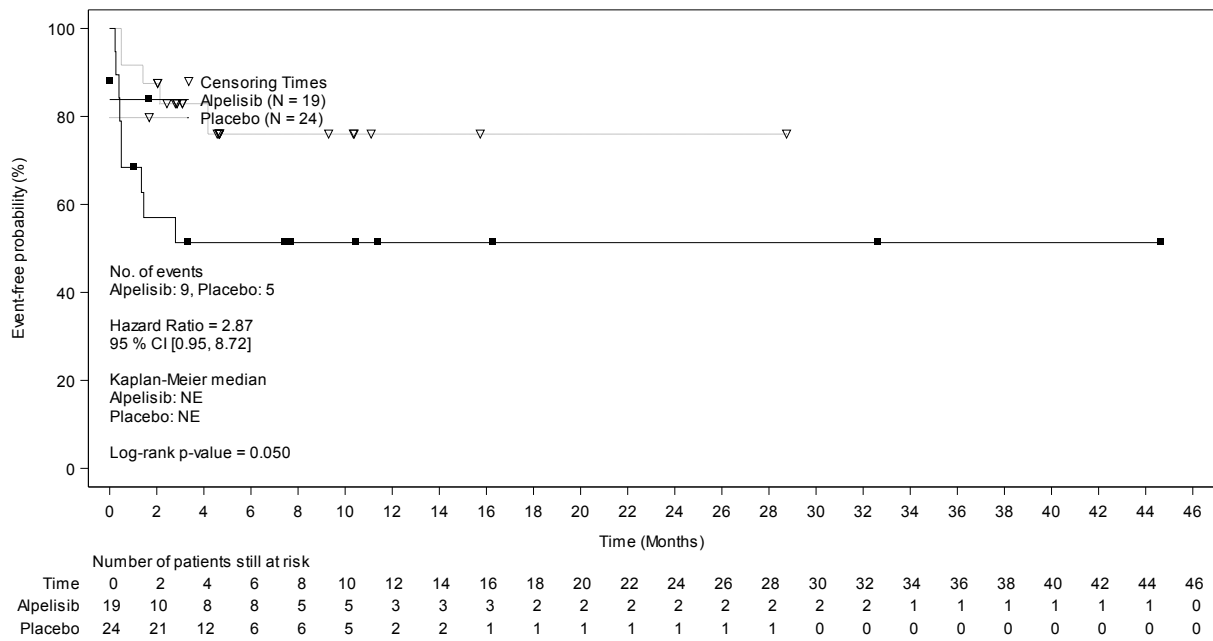


Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region Nordamerika“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

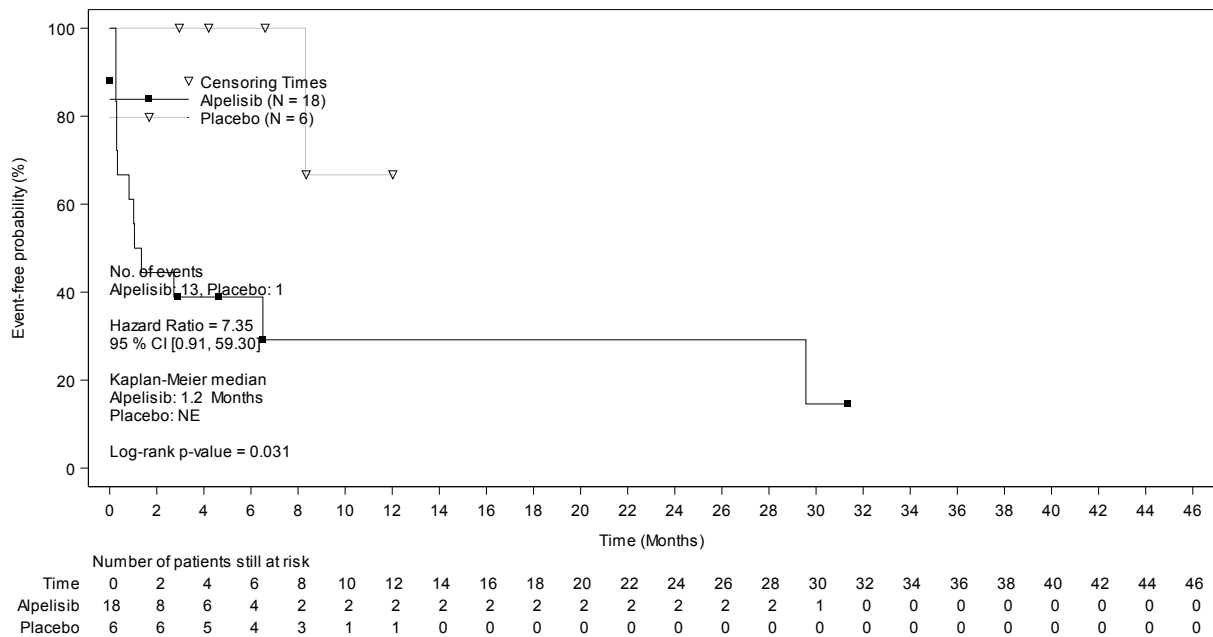


Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

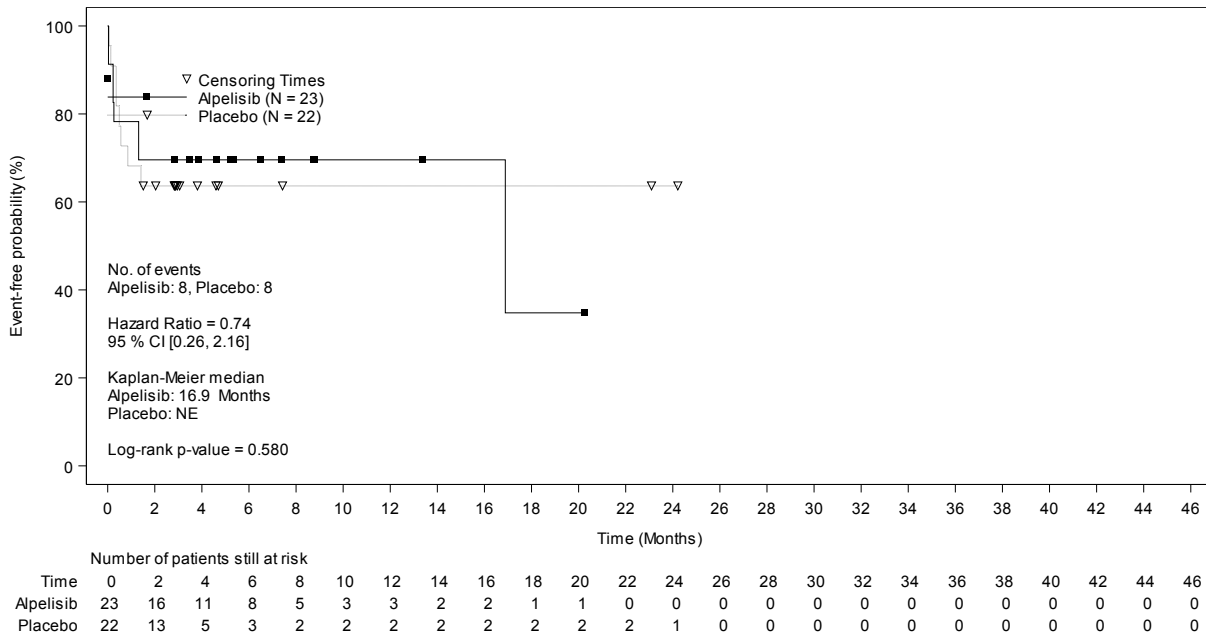


Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

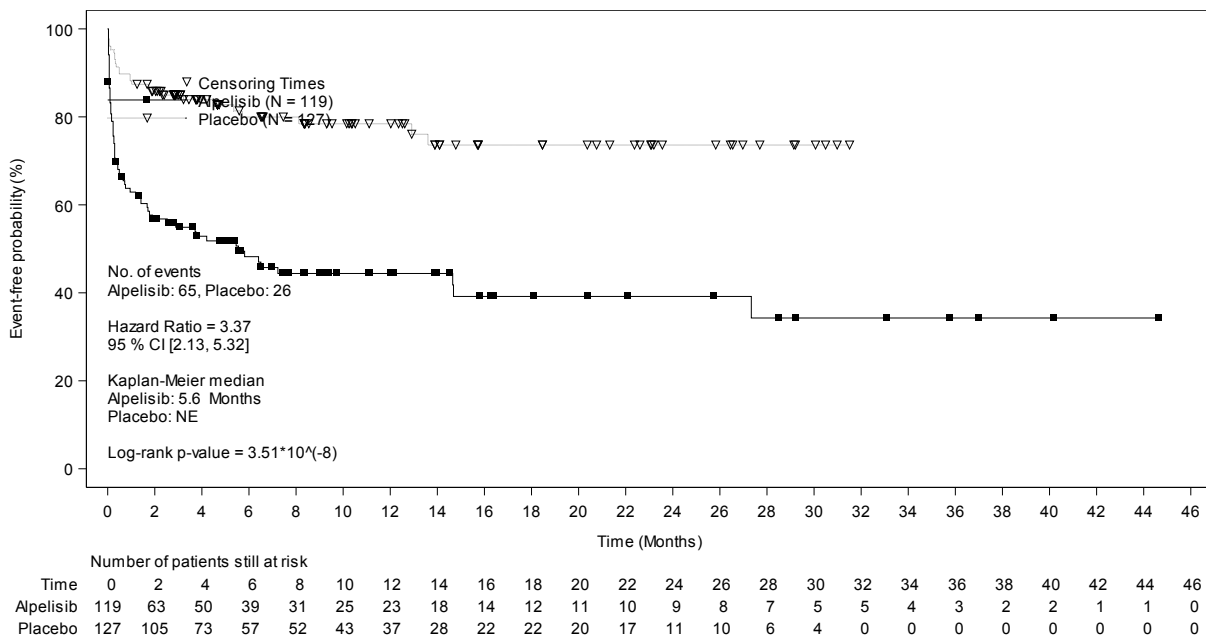


Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

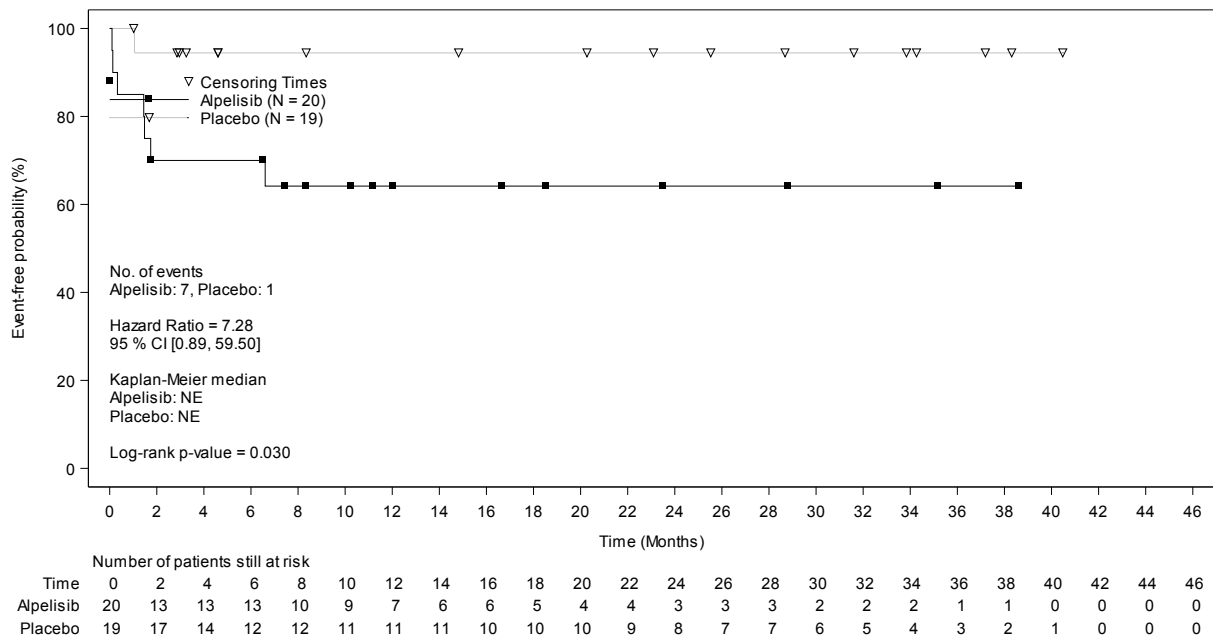


Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

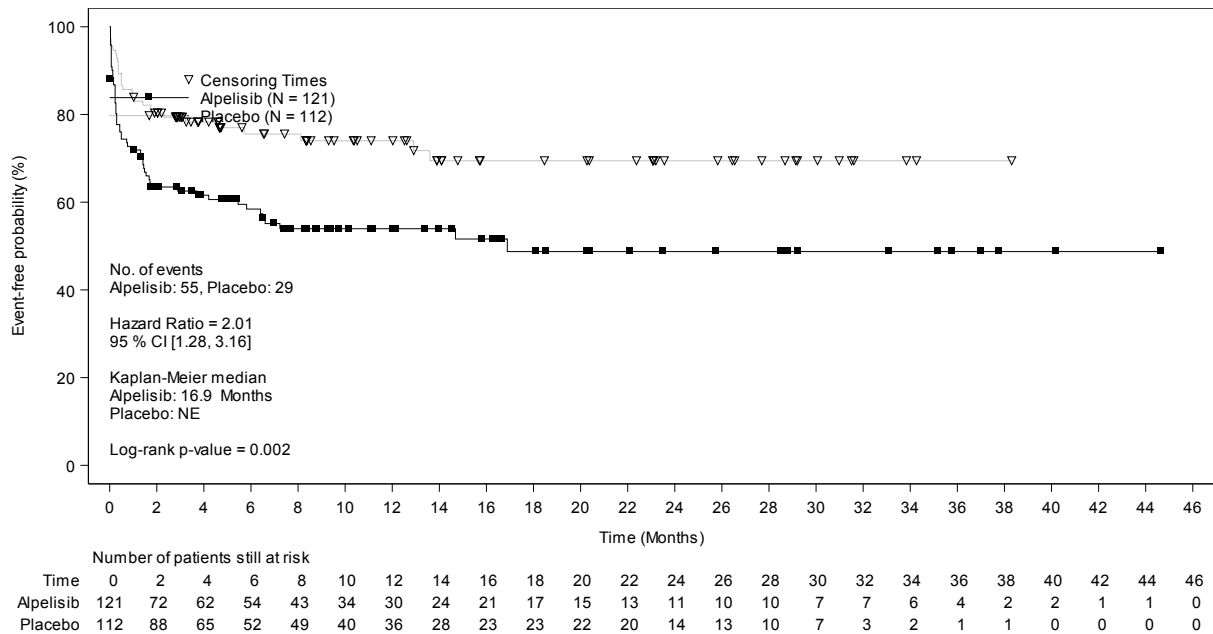


Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „< 3 Metastasen“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

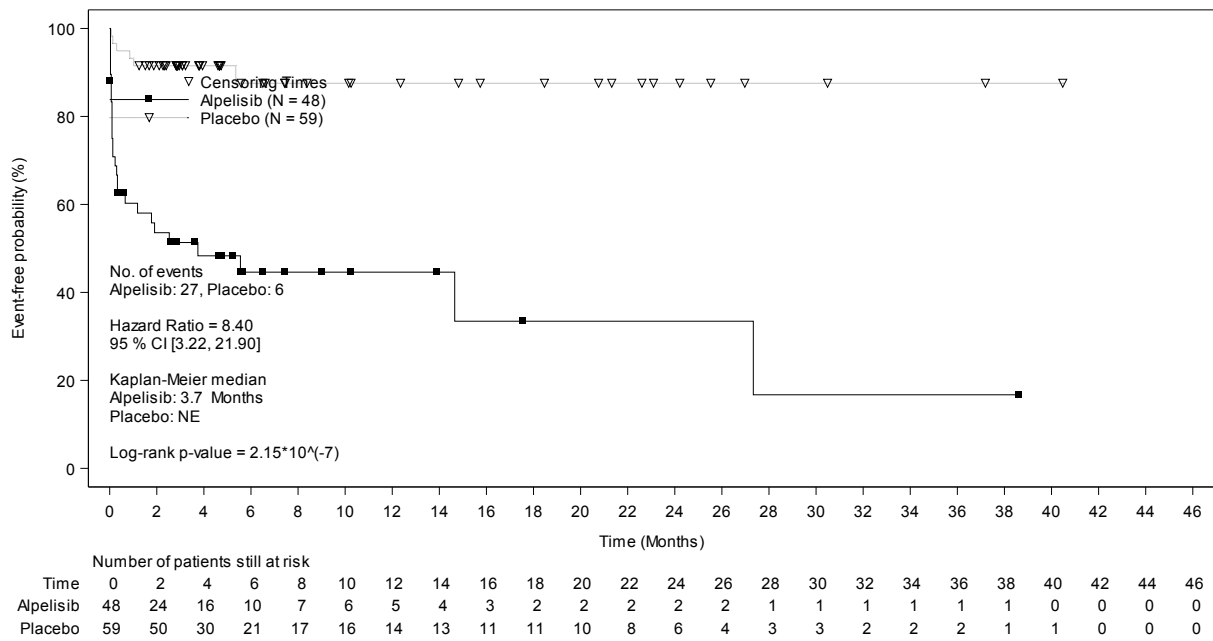


Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „ ≥ 3 Metastasen“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

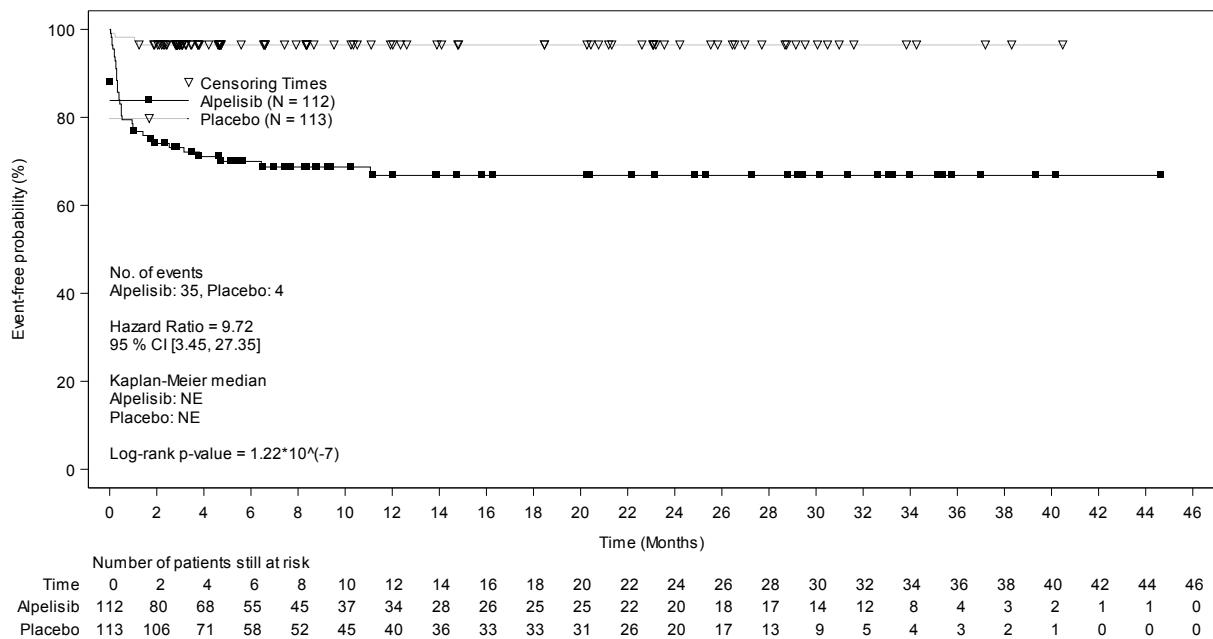


Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 0“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

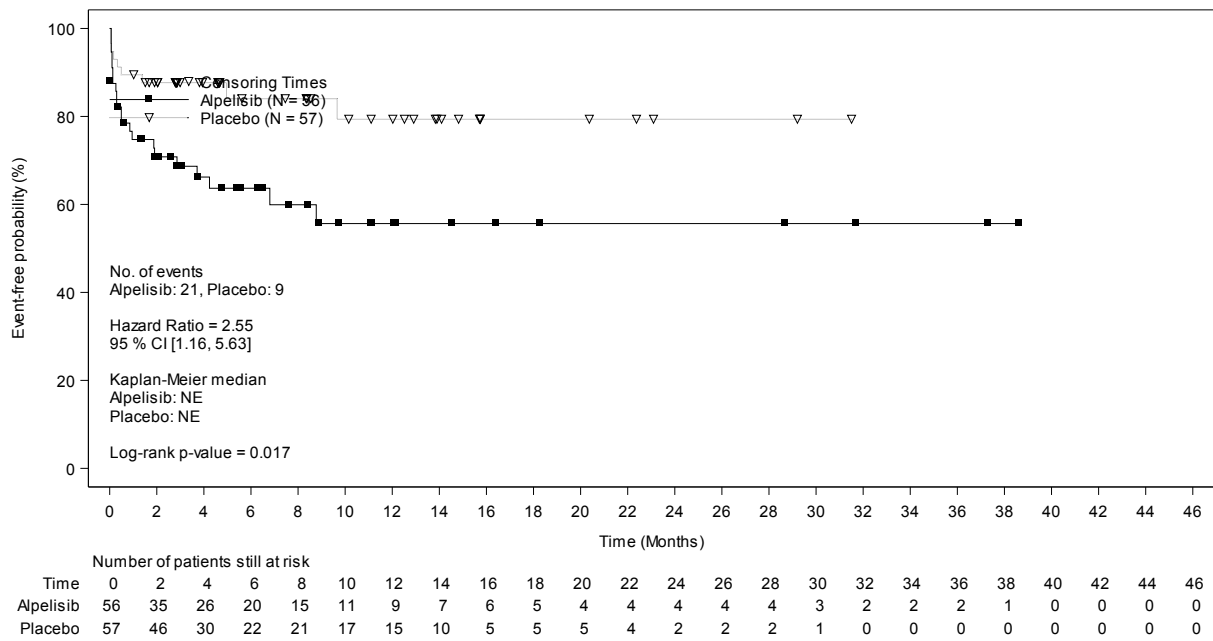


Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Baseline-ECOG-PS = 1“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

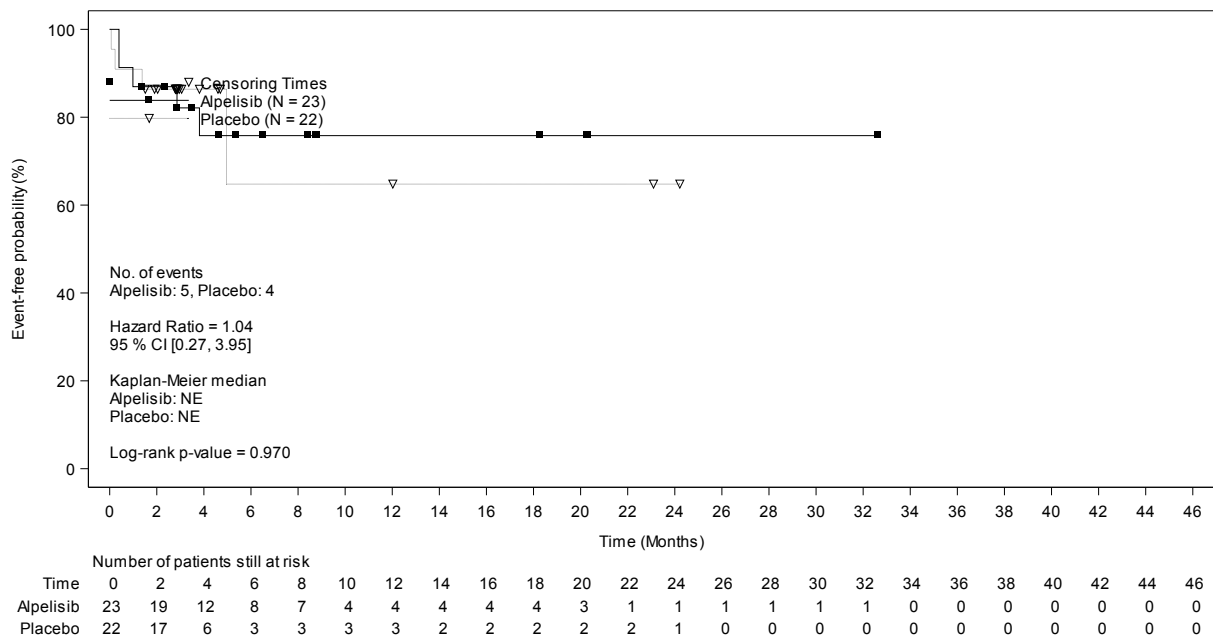


Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

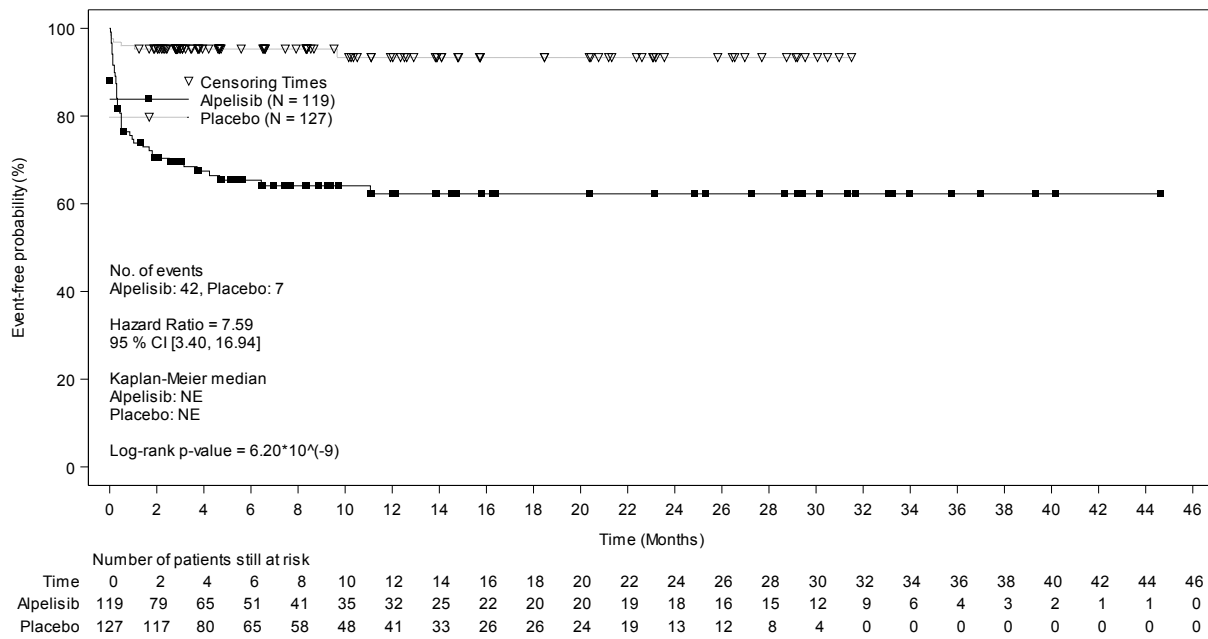


Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

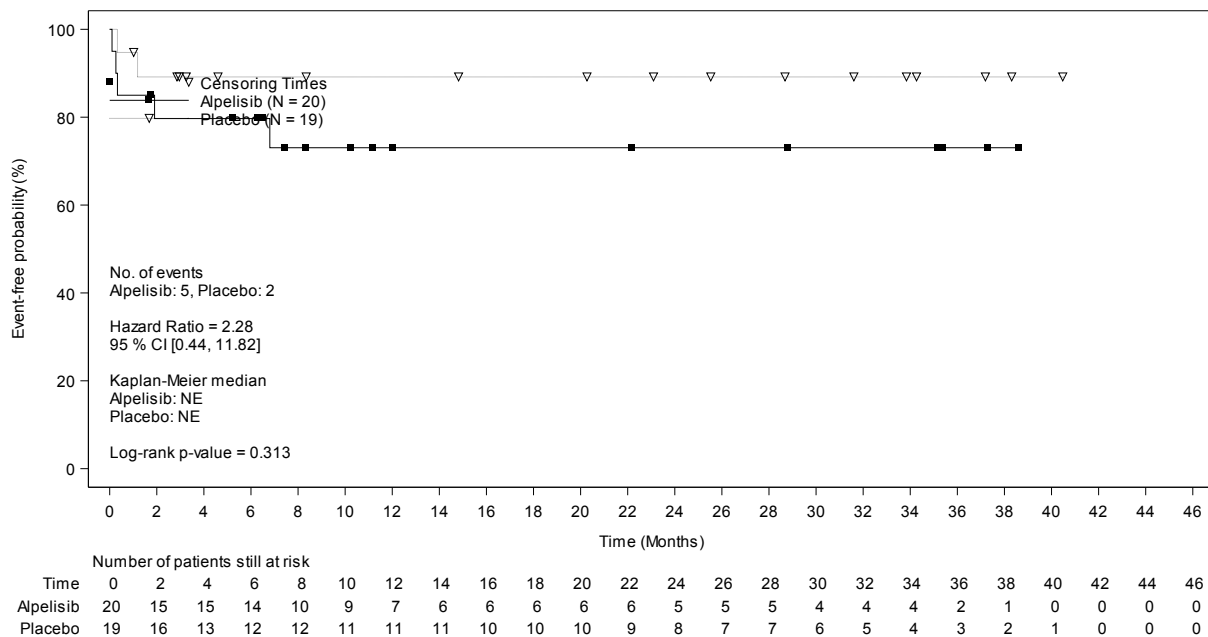


Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Appetitabnahme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

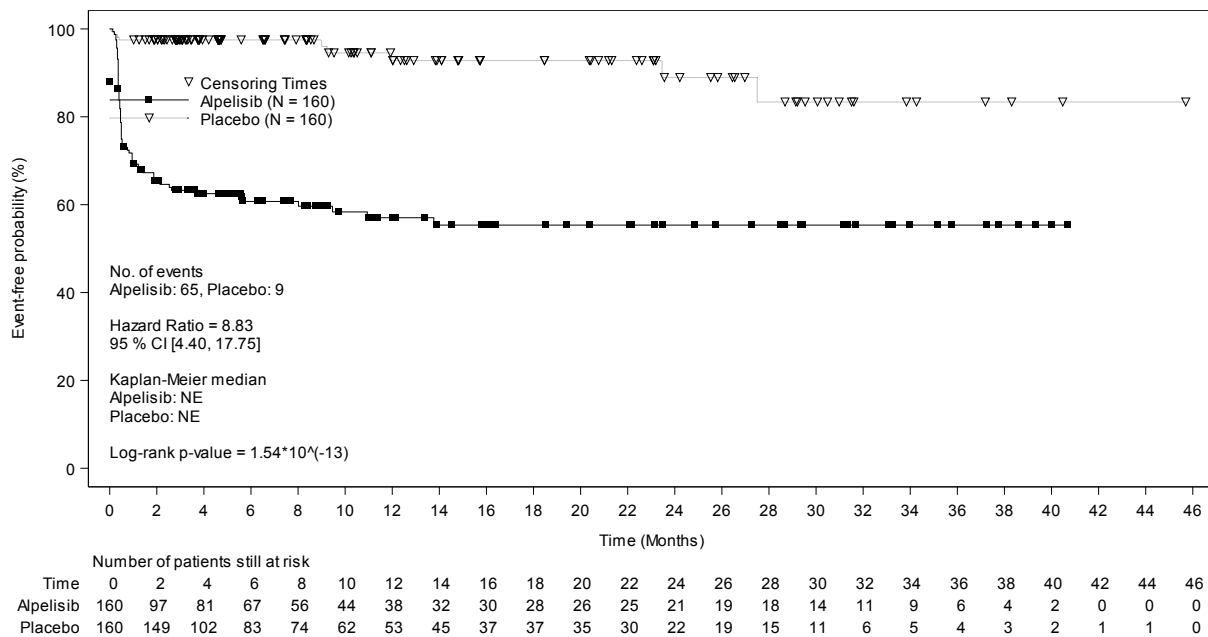


Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

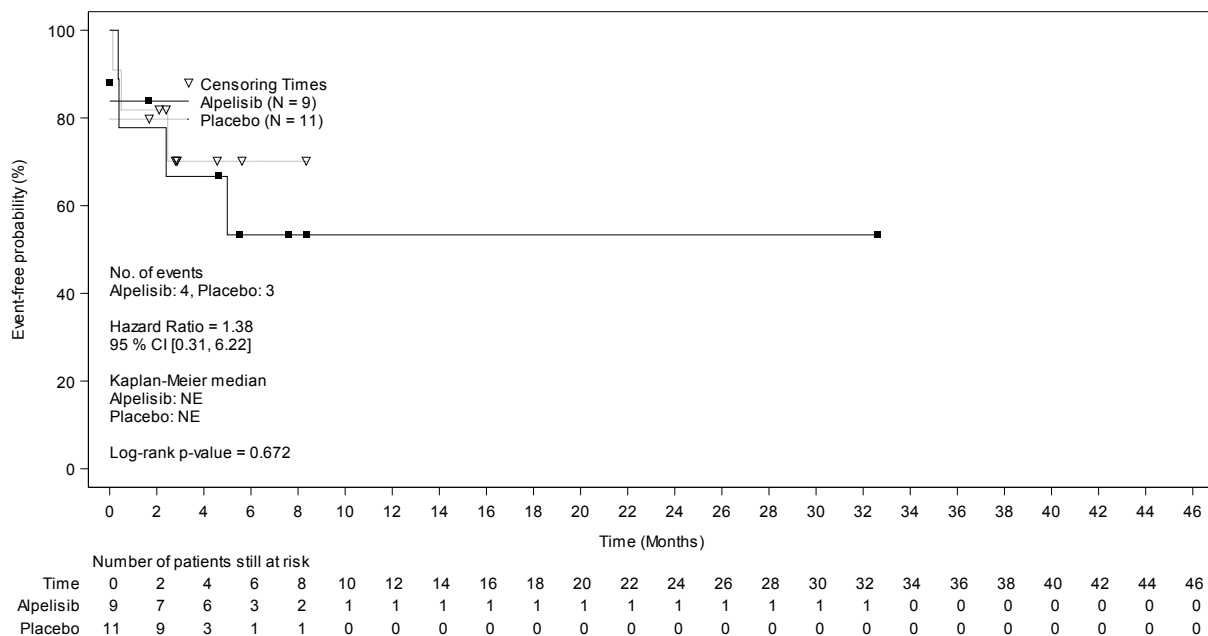


Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

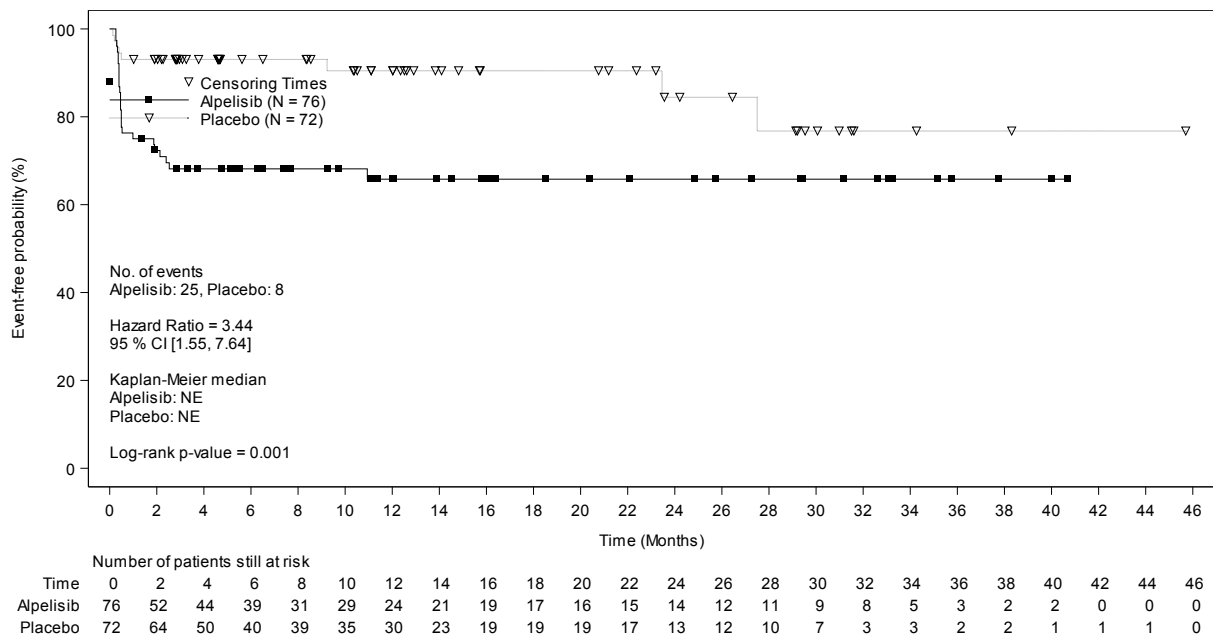


Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

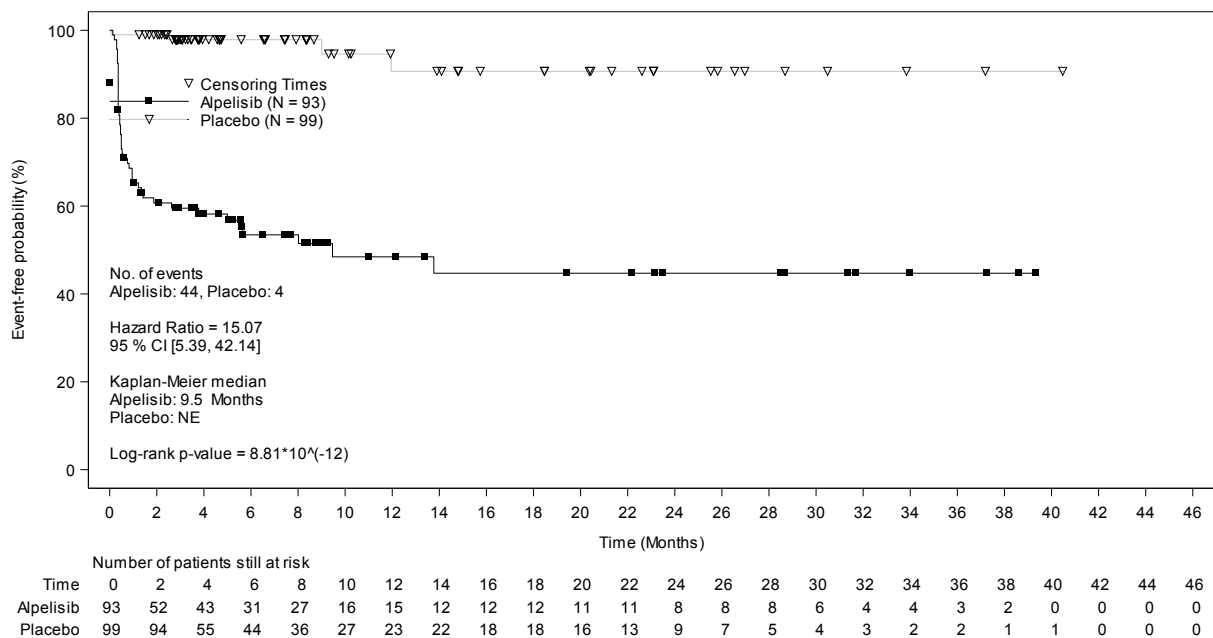


Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Exanthem/Hautausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

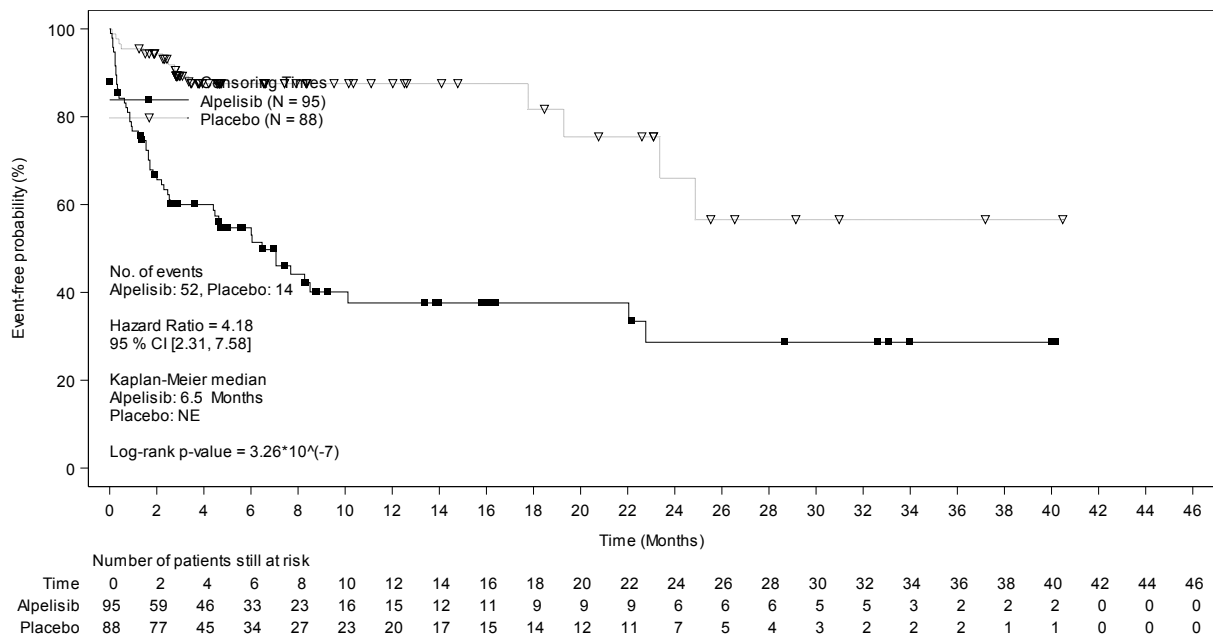


Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 65 Jahre“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

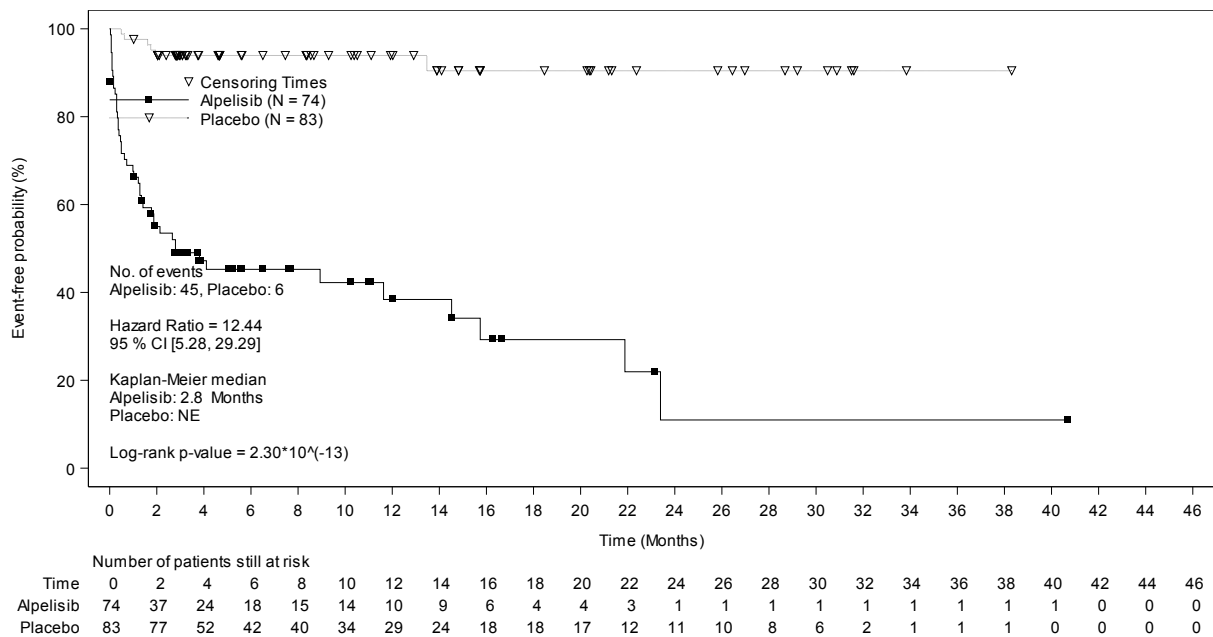


Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 65 Jahre“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

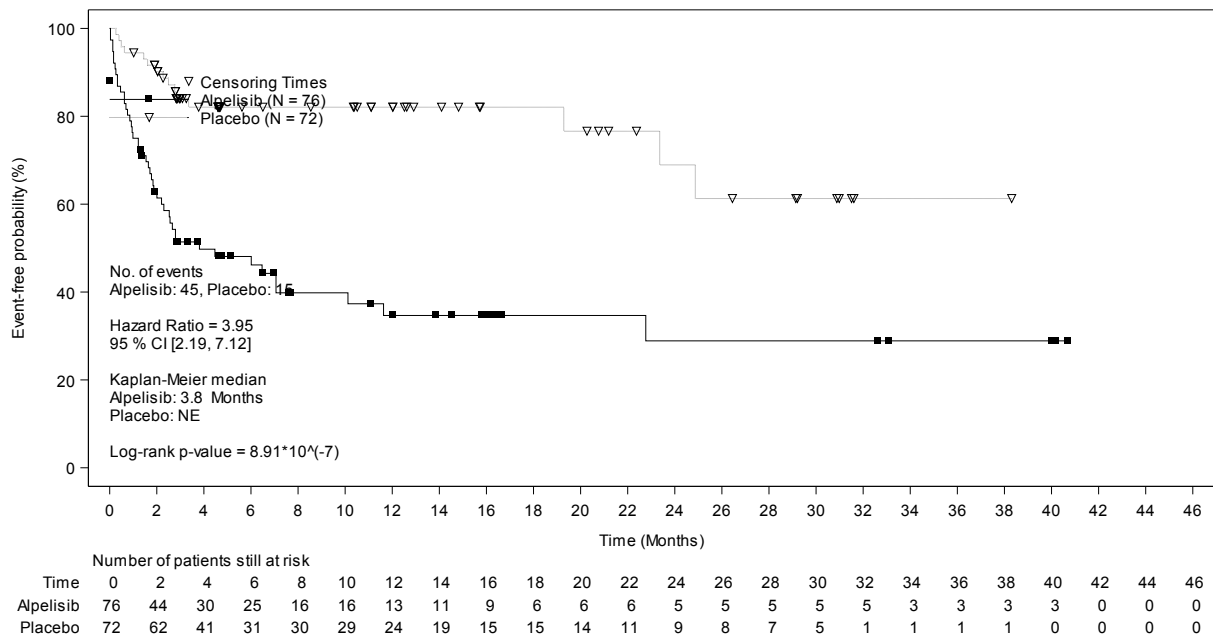


Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

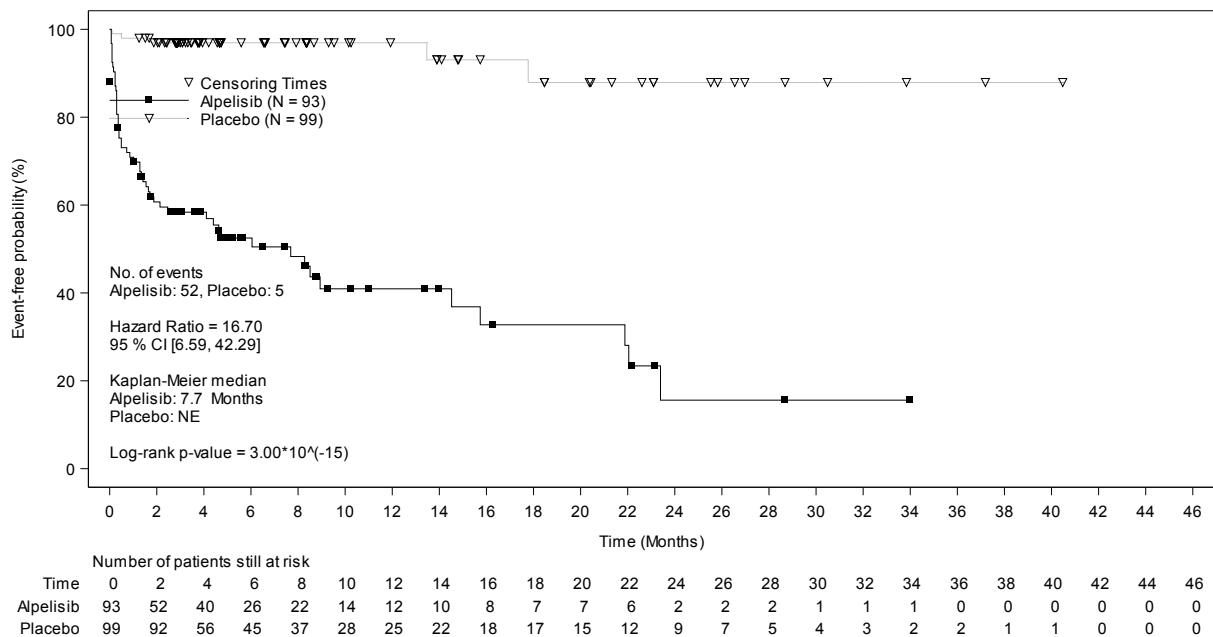


Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Viszerale Erkrankung: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

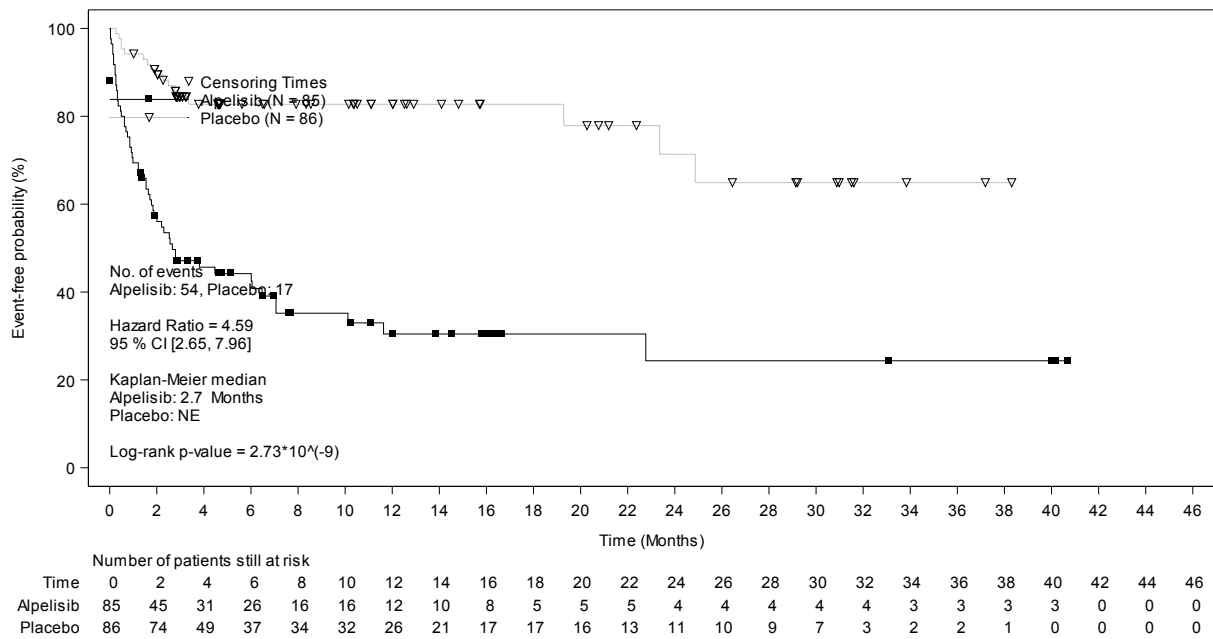


Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

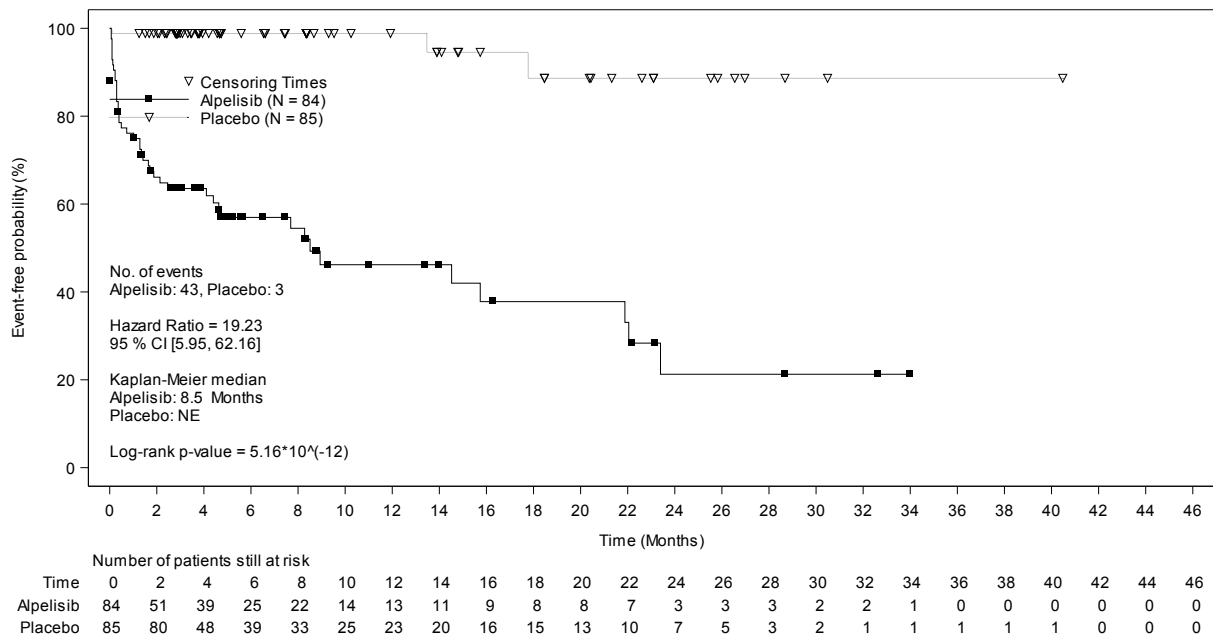


Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

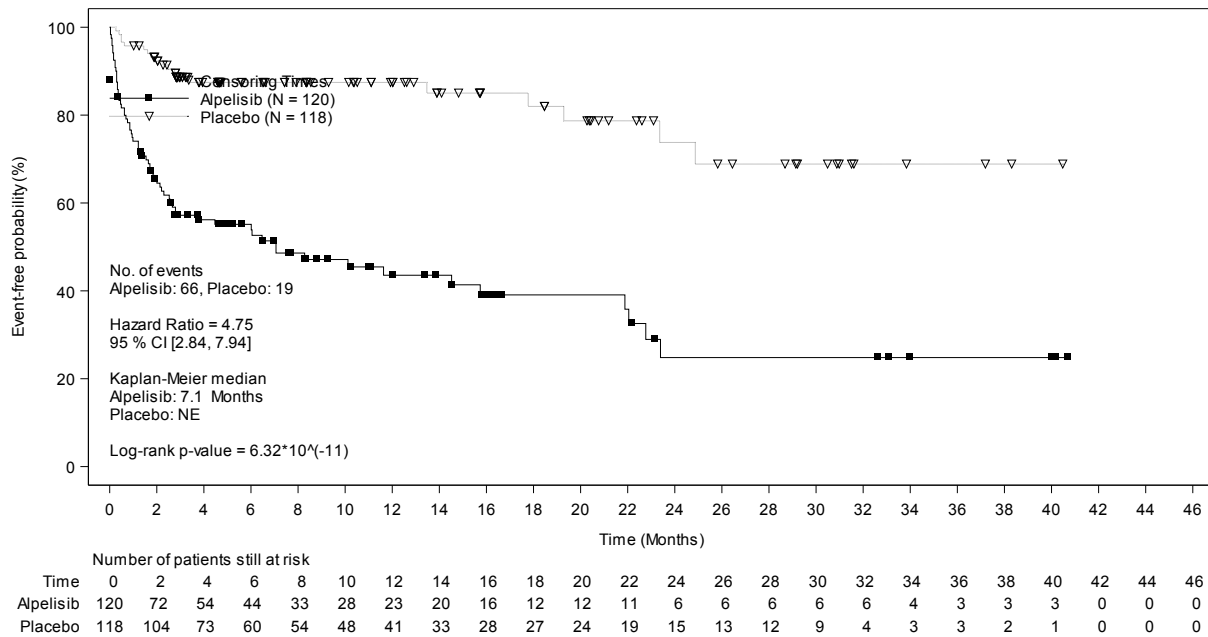


Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lebermetastasen: nein“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

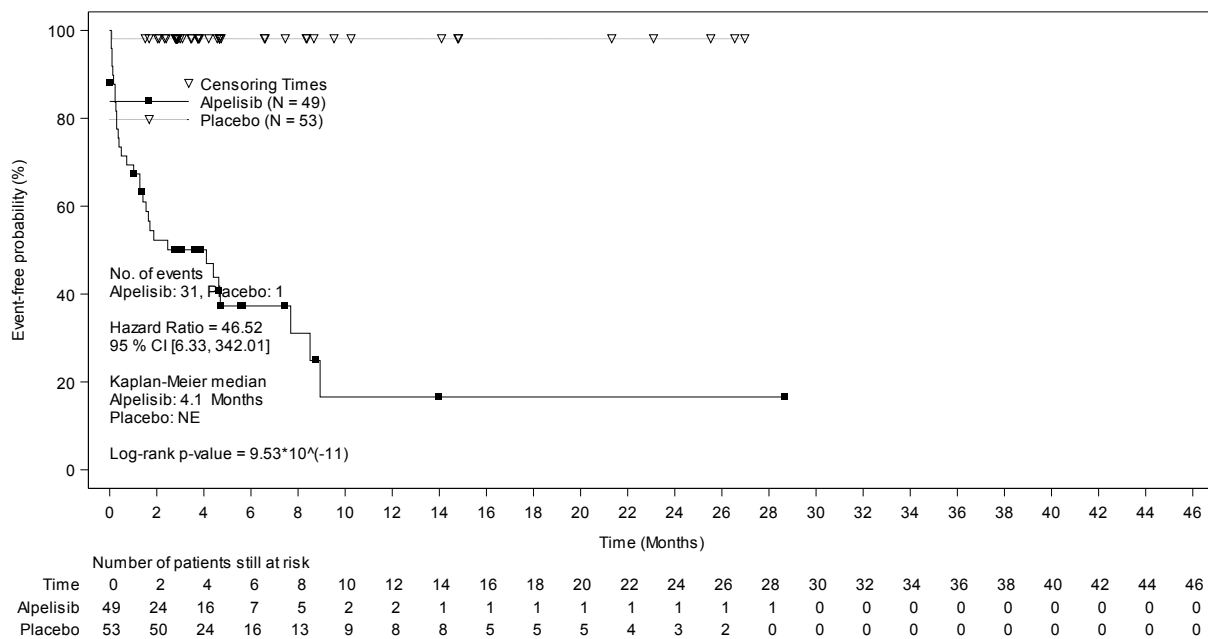


Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse: PT Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Lebermetastasen: ja“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

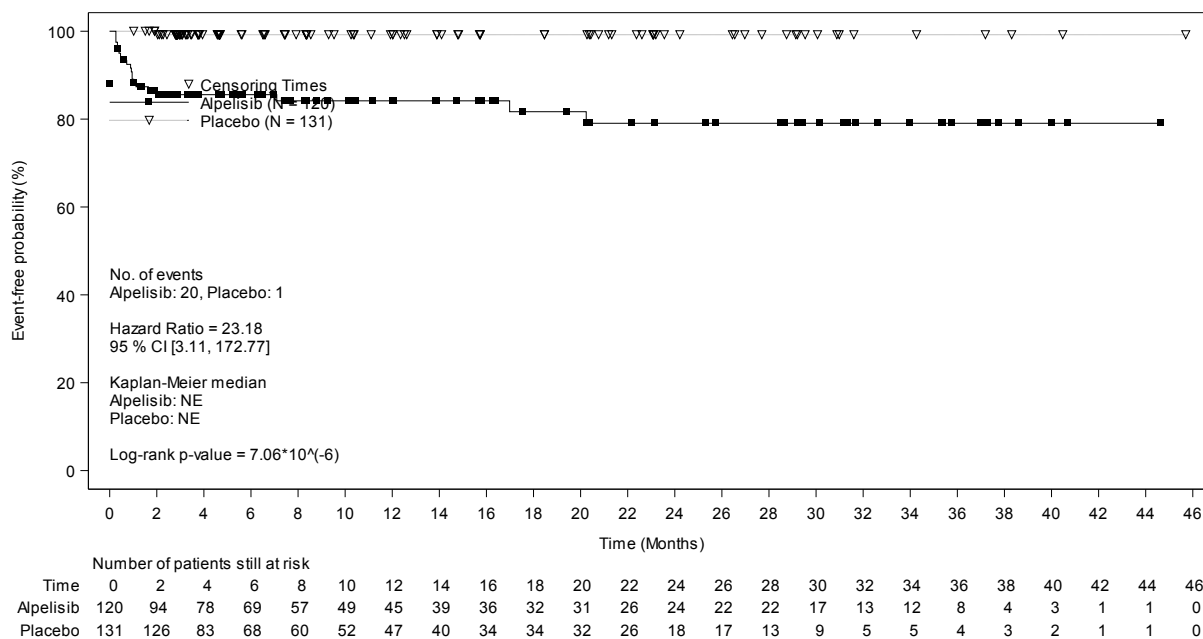


Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteron-Rezeptor-Status: positiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

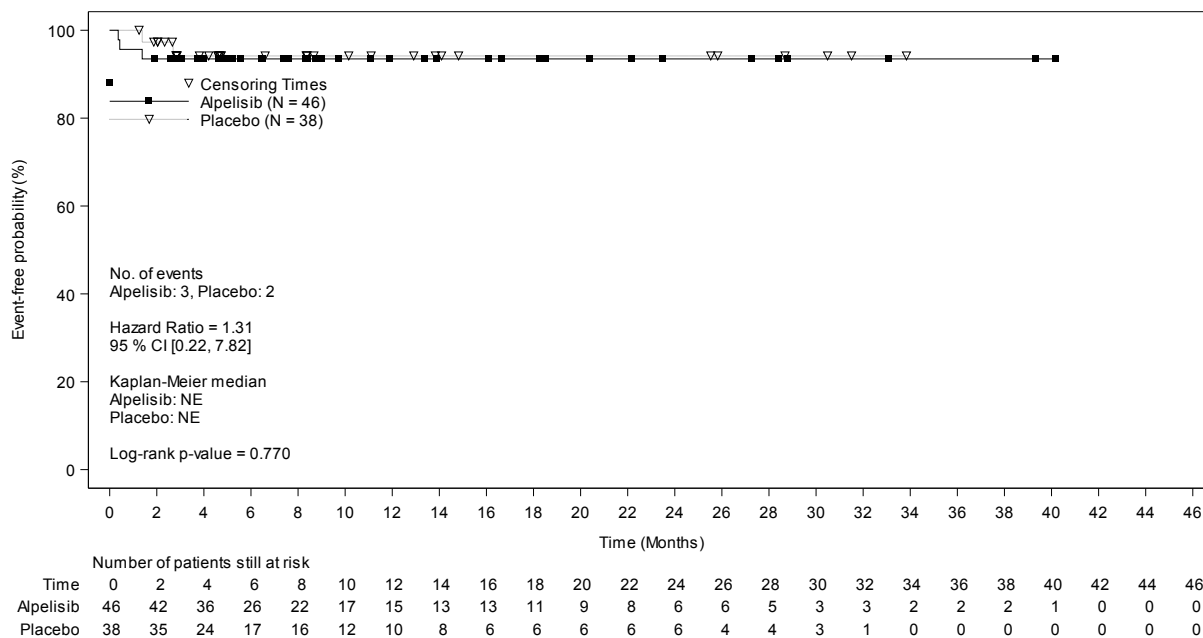


Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Progesteron-Rezeptor-Status: negativ“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

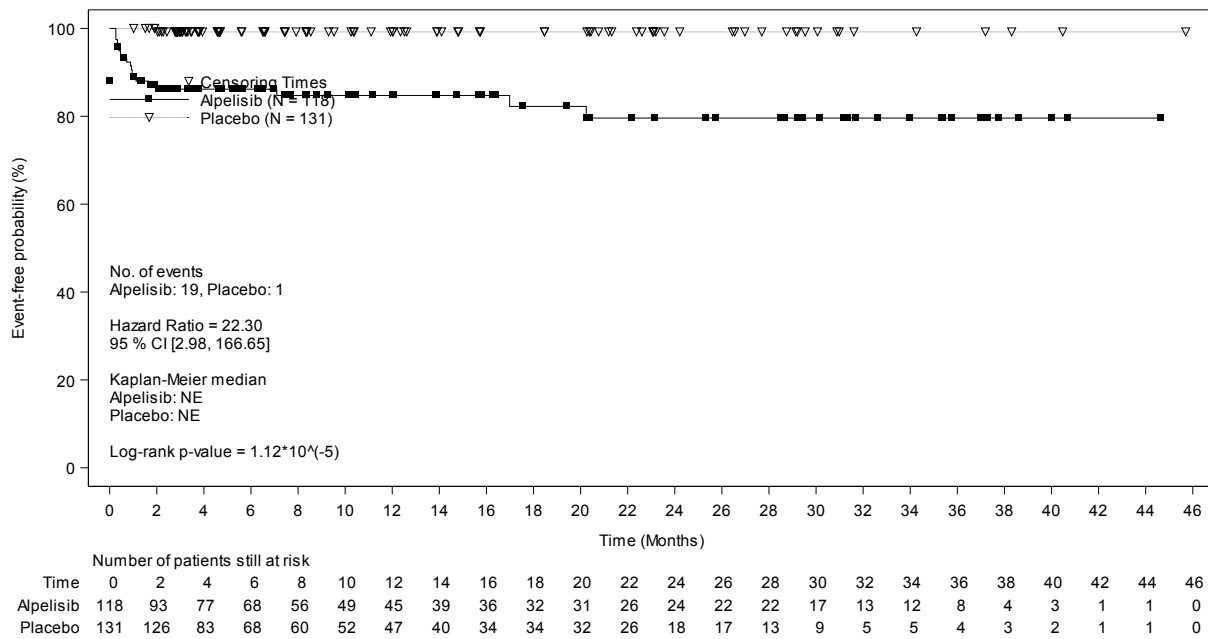


Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status: beide positiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

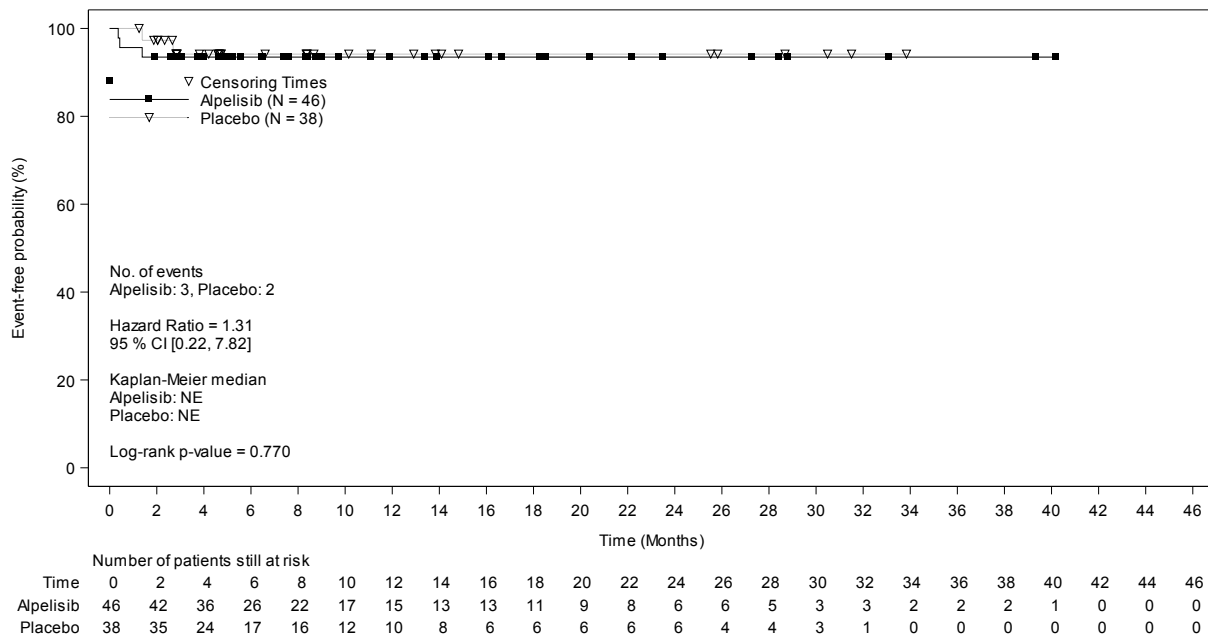


Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status: positiv/negativ oder negativ/positiv“ (Datenschnitt 30. Sept. 2019)

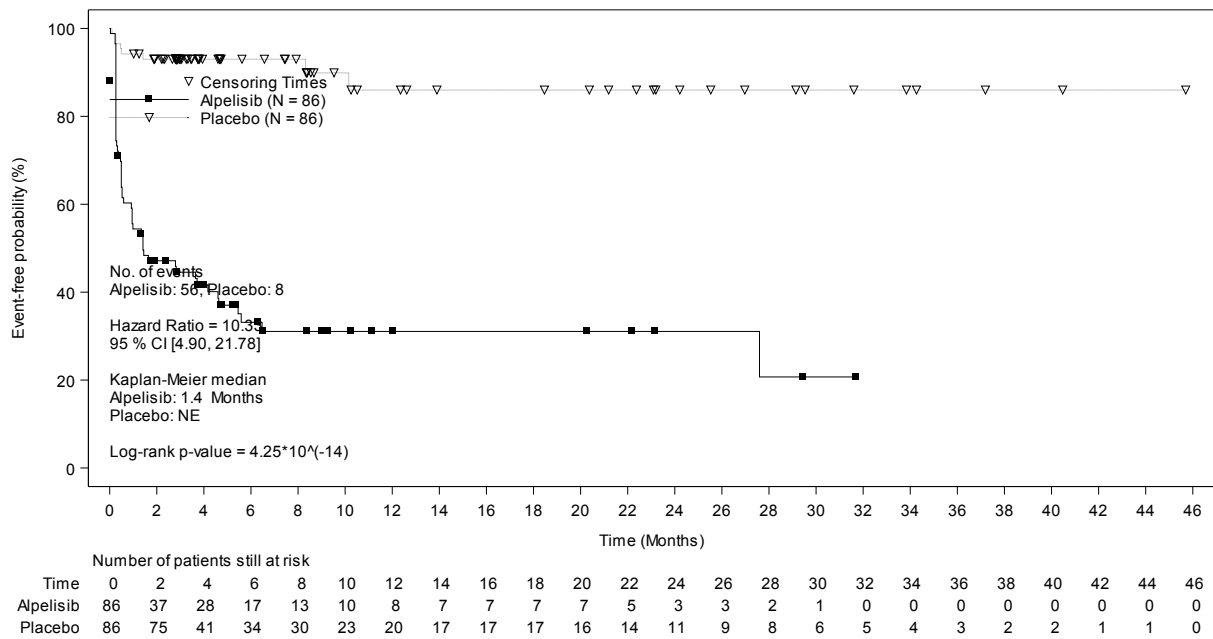


Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Europa“ (Datenschnitt 30. September 2019)

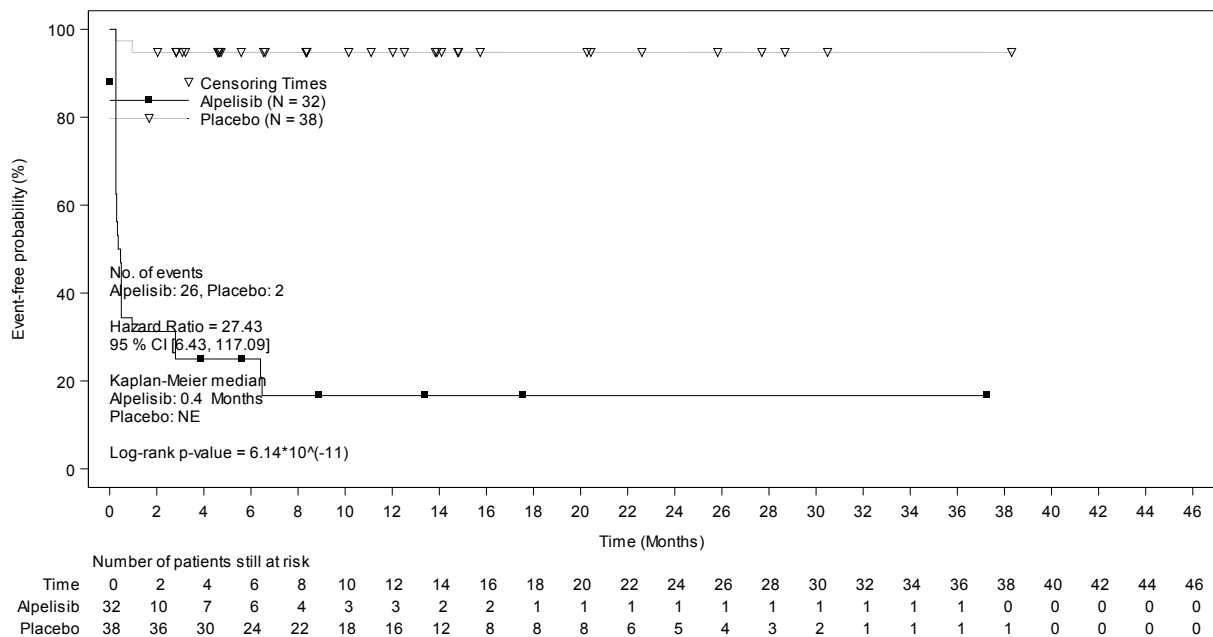


Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Asien“ (Datenschnitt 30. September 2019)

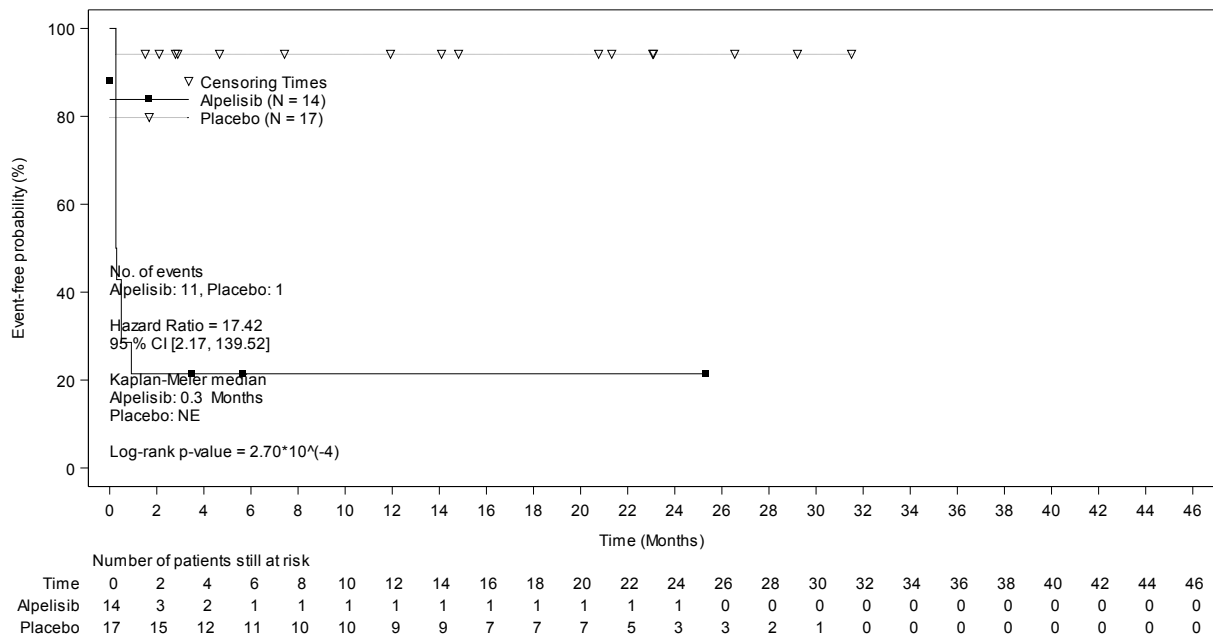


Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Lateinamerika“ (Datenschnitt 30. September 2019)

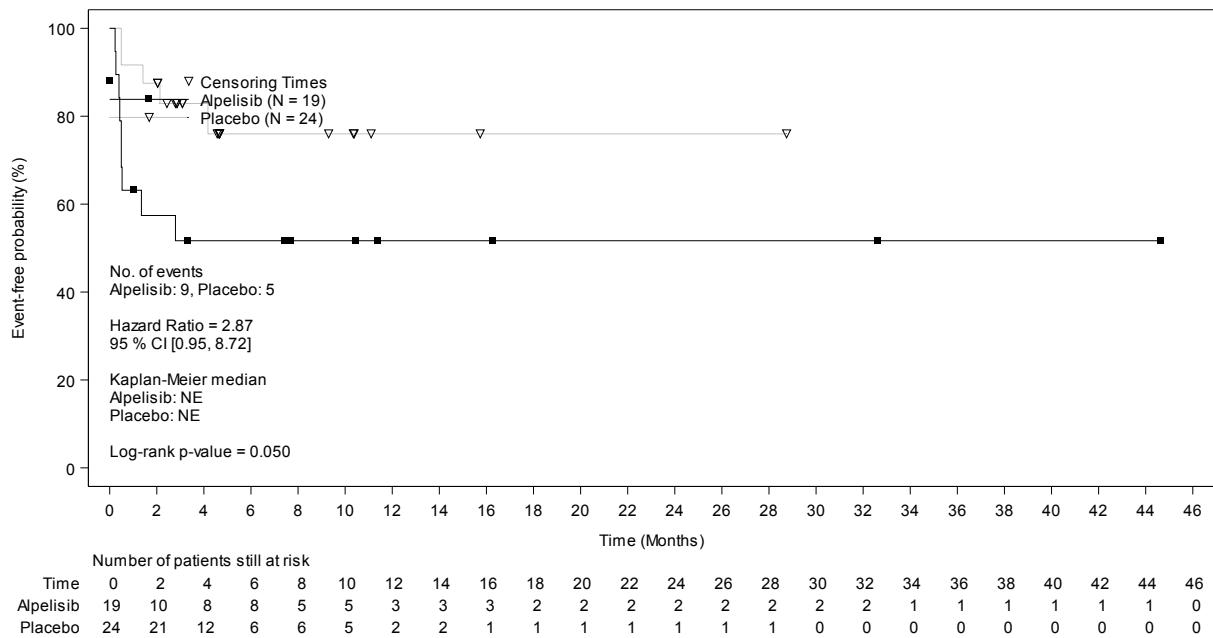


Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Nordamerika“ (Datenschnitt 30. September 2019)

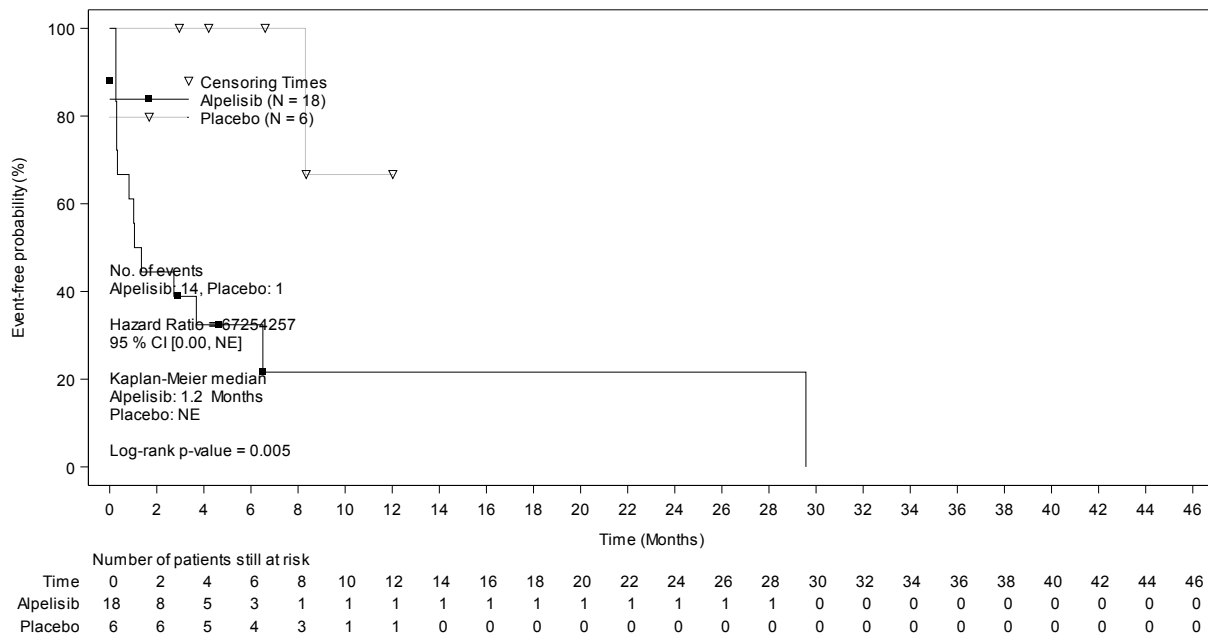


Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region: Andere“ (Datenschnitt 30. September 2019)

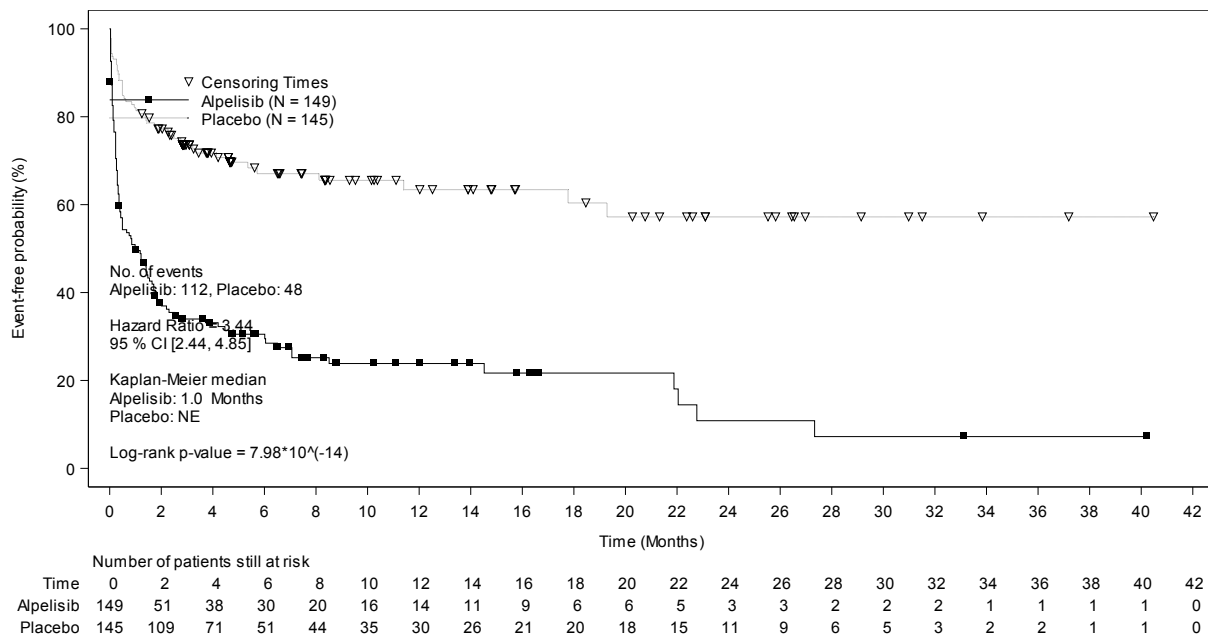


Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter < 75 Jahre“ (Datenschnitt 30. September 2019)

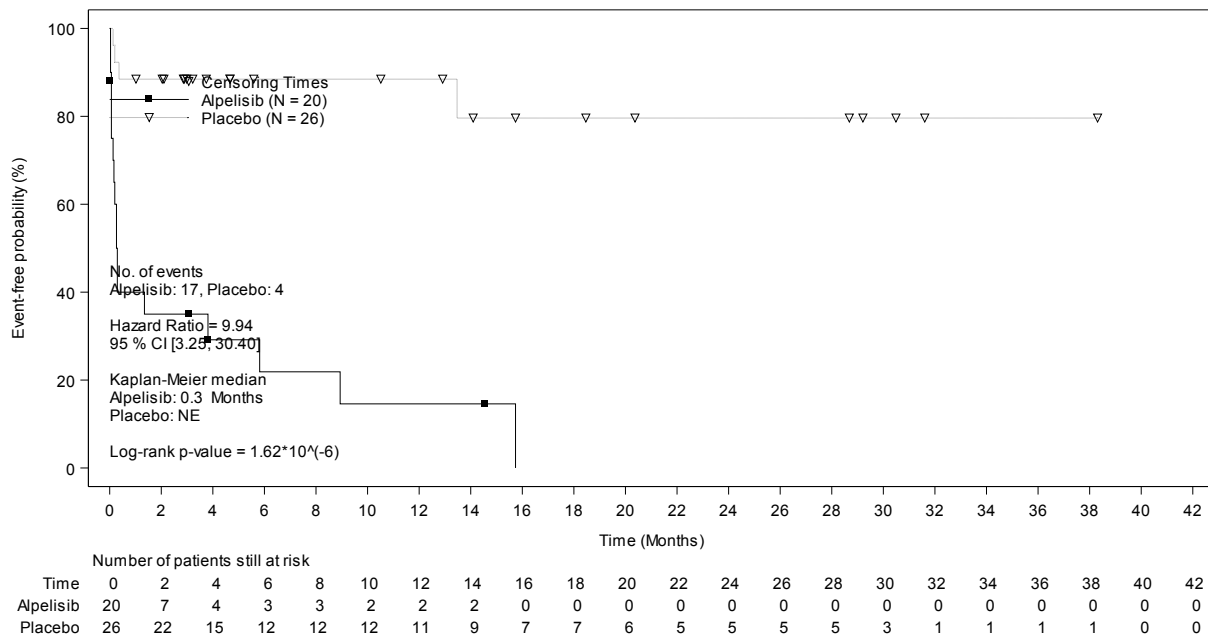


Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter ≥ 75 Jahre“ (Datenschnitt 30. September 2019)

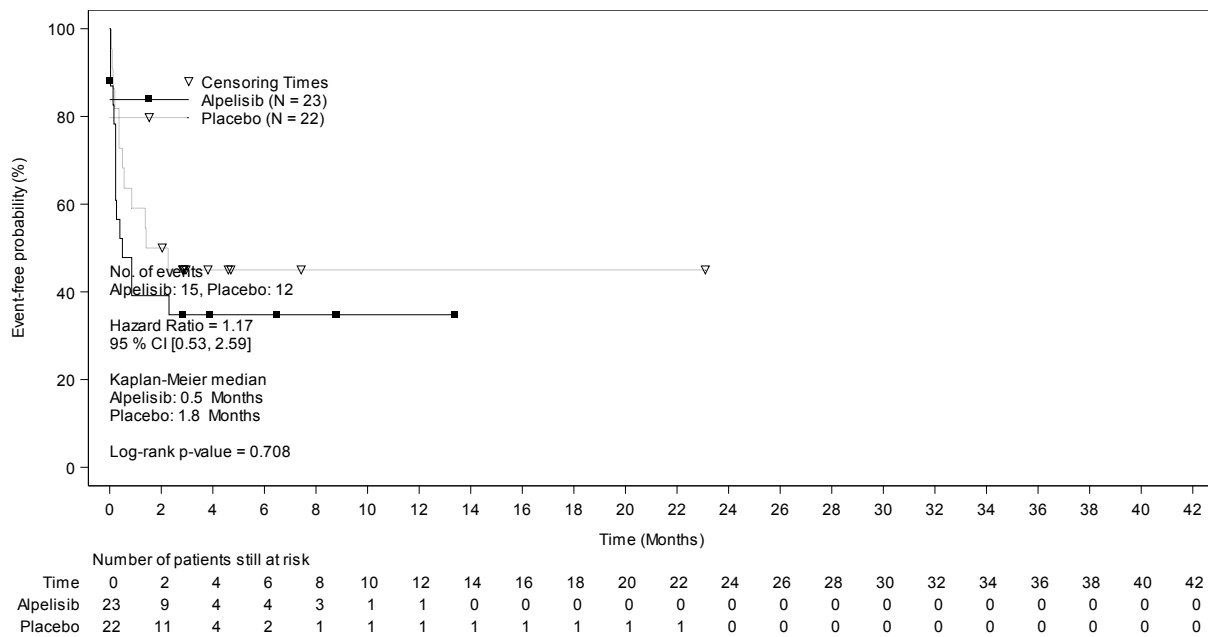


Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Primäre endokrine Resistenz“ (Datenschnitt 30. September 2019)

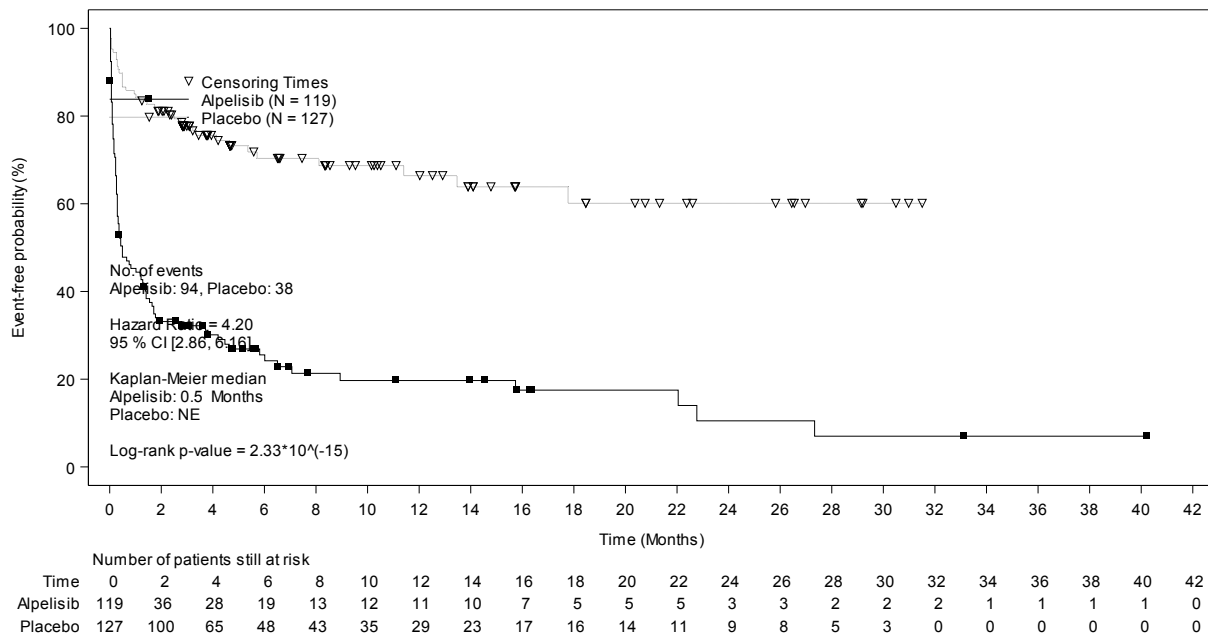


Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Sekundäre Resistenz“ (Datenschnitt 30. September 2019)

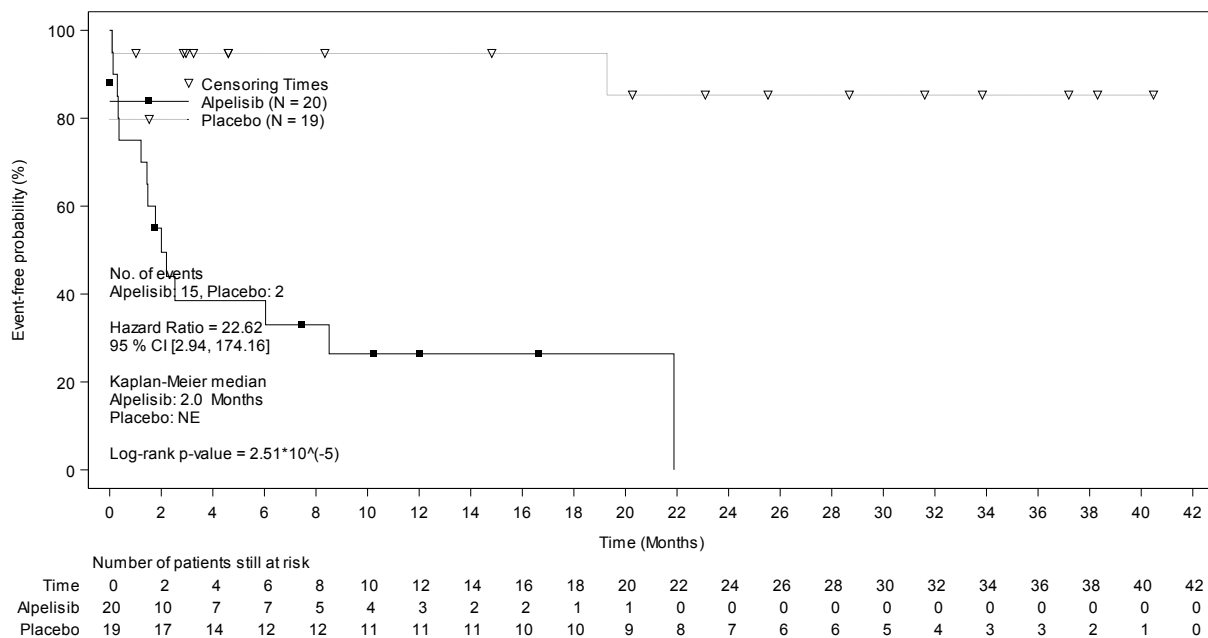


Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokrin-sensitiv“ (Datenschnitt 30. September 2019)

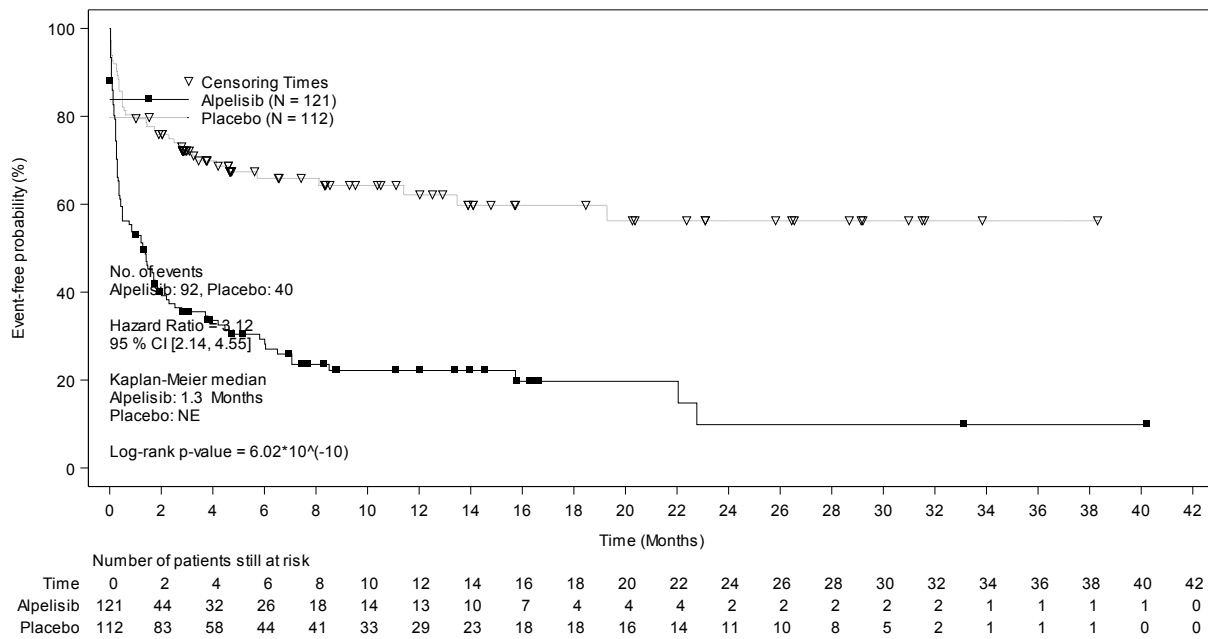


Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Anzahl Metastasen-Lokalisationen < 3“ (Datenschnitt 30. September 2019)

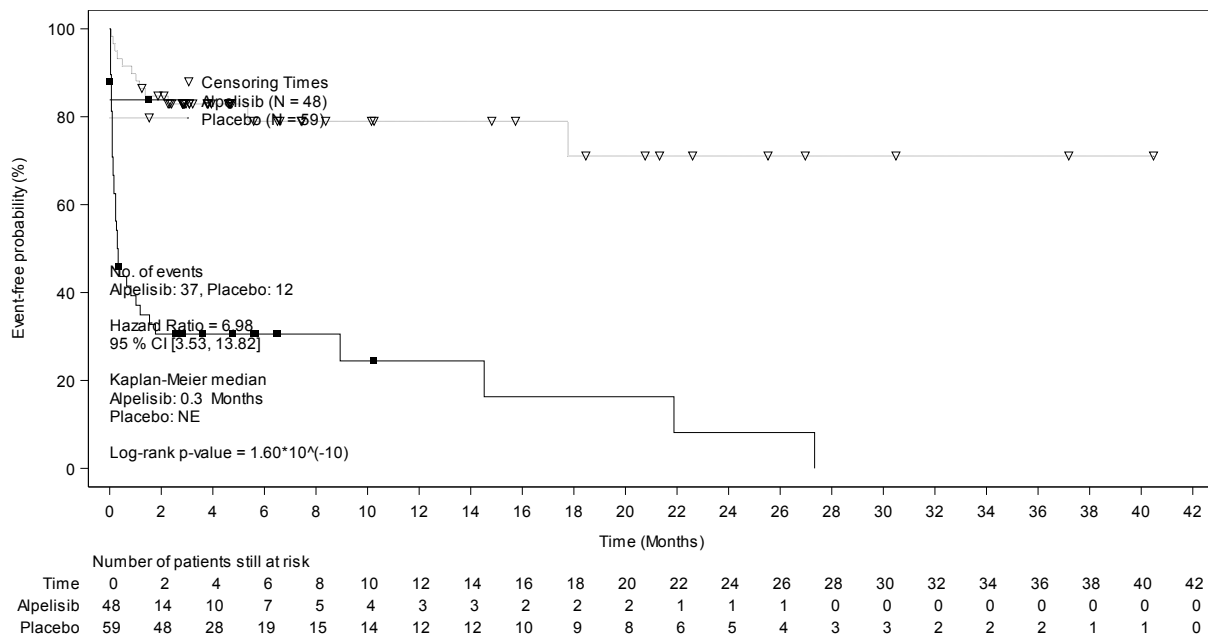


Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Anzahl Metastasen-Lokalisationen ≥ 3“ (Datenschnitt 30. September 2019)

4.3.1.3.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu Merkmalen mit signifikantem Interaktionsterm

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA- Test p- Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Gesamtüberleben						
Lungen- und/ oder Leber- metastasen	2. Datenschnitt 30. Sept. 2019					
	0,031	ja	36/84 (42,9)	56/86 (65,1)	0,57 [0,38; 0,88]	0,010
		nein	33/85 (38,8)	28/86 (32,6)	1,17 [0,71; 1,94]	0,53
	3. Datenschnitt 23. April 2020					
	0,124 [§]	ja	47/84 (56,0)	58/86 (67,4)	0,68 [0,46; 1,00]	0,051
		nein	40/85 (47,1)	36/86 (41,9)	1,18 [0,74; 1,86]	0,485
Progressionsfreies Überleben (PFS)						
Vorherige Chemo- therapie	0,020	Adjuvant	55/78 (70,5)	69/84 (82,1)	0,57 [0,40; 0,82]	0,002
		Neoadjuvant	14/24 (58,3)	19/22 (86,4)	0,34 [0,16; 0,71]	0,002
		Keine	54/67 (80,6)	59/65 (90,8)	1,01 [0,69; 1,47]	0,96
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**[‡]: EORTC QLQ-C30 Fatigue						
Lungen- und/ oder Leber- metastasen	0,023	ja	20/84 (23,8)	28/86 (32,6)	0,61 [0,34; 1,10]	0,092
		nein	40/85 (47,1)	23/86 (26,7)	1,56 [0,93; 2,61]	0,094
Viszerale Erkrankung	0,036	ja	24/93 (25,8)	32/100 (32,0)	0,68 [0,39; 1,17]	0,150
		nein	36/76 (47,4)	19/72 (26,4)	1,57 [0,90; 2,75]	0,123
Lungen- metastasen	0,038	ja	11/57 (19,3)	22/68 (32,4)	0,55 [0,27; 1,15]	0,108
		nein	49/112 (43,8)	29/104 (27,9)	1,33 [0,84; 2,12]	0,240
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**[‡]: EORTC QLQ-C30 Schmerzen						
Baseline- ECOG-PS	0,002	0	29/112 (25,9)	15/113 (13,3)	1,55 [0,84; 2,94]	0,155
		1	11/56 (19,6)	23/58 (39,7)	0,34 [0,15; 0,74]	0,005
Endokriner Status und Therapielinie	0,033	Erstlinie, endokrin resistent	10/68(14,7)	19/70 (27,1)	0,44 [0,20; 0,95]	0,031
		Erstlinie, Endokrin sensitiv	5/20 (25,0)	1/19 (5,3)	3,12 [0,35; 28,17]	0,286
		Zweitlinie, Progress nach (neo-) adjuvanter Therapie und	4/24 (16,7)	7/23 (30,4)	0,52 [0,12; 2,29]	0,388

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA- Test P- Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
		unter Erstlinie bei Metastasen				
		Zweitlinie, Progress nach Therapie bei Metastasen	13/41 (31,7)	9/45 (20,0)	1,44 [0,60; 3,46]	0,420
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Obstipation						
Baseline- ECOG-PS	0,025	0	5/112(4,5)	2/113 (1,8)	2,23 [0,43; 11,52]	0,326
		1	1/56 (1,8)	9/58 (15,5)	0,10 [0,01; 0,78]	0,007
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Appetitverlust						
Lungen- metastasen	0,014	ja	3/57 (5,3)	10/68 (14,7)	0,38 [0,10; 1,39]	0,127
		nein	9/112 (8,0)	1/104 (1,0)	7,21 [0,91; 57,00]	0,029
Progesteron- Rezeptorstatus	0,027	Positiv	9/120 (7,5)	4/132 (3,0)	2,26 [0,69; 7,34]	0,165
		Negativ	3/46 (6,5)	7/38 (18,4)	0,37 [0,09; 1,49]	0,137
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,025	Beide positiv	9/118 (7,6)	4/132 (3,0)	2,32 [0,71; 7,54]	0,151
		Positiv/negativ	3/46 (6,5)	7/38 (18,4)	0,37 [0,09; 1,49]	0,137
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Stärkster Schmerz						
Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	0,039	Nein	42/160 (26,3)	29/161 (18,0)	1,22 [0,76; 1,96]	0,415
		Ja	1/9 (11,1)	4/11 (36,4)	0,16 [0,02; 1,43]	0,063
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index						
Baseline- ECOG-PS	0,007	0	40/112 (35,7)	22/113 (19,5)	1,52 [0,90; 2,57]	0,102
		1	17/56 (30,4)	24/58 (41,1)	0,51 [0,26; 1,01]	0,050
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index						
Baseline- ECOG-PS	0,005	0	37/112 (33,0)	23/113 (20,4)	1,37 [0,81; 2,31]	0,219
		1	9/56 (16,1)	19/58 (32,8)	0,44 [0,19; 1,01]	0,043
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands**: EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium						
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,013	ja	15/60 (25,0)	19/62 (30,6)	0,48 [0,24; 0,98]	0,040
		nein	49/109 (45,0)	39/110 (35,5)	1,25 [0,82; 1,92]	0,318
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands**: EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium						
Vorherige Chemo- therapie	0,024	Adjuvant	19/78 (24,4)	29/84 (34,5)	0,56 [0,31; 1,01]	0,047
		Neoadjuvant	9/24 (37,5)	8/22 (36,4)	0,45 [0,15; 1,32]	0,135
		Keine	27/67 (40,3)	19/65 (29,2)	1,81 [0,98; 3,35]	0,059

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA- Test p- Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,008	ja	12/60 (20,0)	19/62 (30,6)	0,35 [0,16; 0,75]	0,005
		nein	43/109 (39,4)	37/110 (33,6)	1,15 [0,74; 1,80]	0,545
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30						
Körperliche Funktion						
Baseline- ECOG-PS	0,029	0	35/112 (31,3)	27/113 (23,9)	1,05 [0,64; 1,75]	0,835
		1	15/56 (26,8)	25/58 (43,1)	0,51 [0,26; 0,99]	0,043
Lungen- und/ oder Leber- metastasen	0,041	ja	18/84 (21,4)	31/85 (36,0)	0,50 [0,28; 0,90]	0,018
		nein	32/85 (37,6)	22/86 (25,6)	1,11 [0,64; 1,91]	0,697
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,039	ja	11/60 (18,3)	16/62 (25,8)	0,39 [0,17; 0,88]	0,020
		nein	39/109 (35,8)	37/110 (33,6)	1,07 [0,68; 1,67]	0,773
Endokriner Status und Therapielinie	0,030	Erstlinie, endokrin resistent	21/68 (30,9)	25/70 (35,7)	0,67 [0,38; 1,21]	0,185
		Erstlinie, Endokrin sensitiv	7/20 (35,0)	3/19 (15,8)	1,94 [0,50; 7,59]	0,331
		Zweitlinie, Progress nach (neo-) adjuvanter Therapie und unter Erstlinie bei Metastasen	2/24 (8,3)	10/23 (43,5)	0,09 [0,01; 0,84]	0,013
		Zweitlinie, Progress nach Therapie bei Metastasen	16/41 (39,0)	12/45 (26,7)	1,47 [0,68; 3,20]	0,325
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30						
Rollenfunktion						
Baseline- ECOG-PS	0,002	0	42/112 (37,5)	26/113 (23,0)	1,39 [0,85; 2,28]	0,179
		1	17/56 (30,4)	30/58 (51,7)	0,44 [0,23; 0,83]	0,009
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30						
Emotionale Funktion						
Baseline- ECOG-PS	0,021	0	43/112 (38,4)	25/113 (22,1)	1,41 [0,86; 2,31]	0,173
		1	17/56 (30,4)	25/58 (43,1)	0,54 [0,27; 1,05]	0,059
Lungen- metastasen	0,012	ja	11/57 (19,3)	24/68 (35,3)	0,49 [0,24; 0,99]	0,043
		nein	50/112 (44,6)	26/104 (25,0)	1,33 [0,82; 2,14]	0,251

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA- Test P- Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis						
Nur Knochen- metastasen	0,008	ja	42/42 (100)	33/35 (94,3)	1,49 [0,93; 2,40]	0,091
		nein	126/127 (99,2)	121/136 (89,0)	2,96 [2,23; 3,93]	<0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Erkrankungen des Nervensystems						
Ethnie	0,015	Weiß	51/117 (43,6)	29/108 (26,9)	1,51 [0,95; 2,39]	0,074
		Asiatisch	18/34 (52,9)	6/40 (15,0)	5,02 [1,94; 13,01]	<0,001
		Schwarz/afro- amerikisch	1/1 (100)	3/3 (100)	k. A.	k. A.
		Andere	5/17 (29,4)	10/20 (50,0)	0,55 [0,18; 1,70]	0,293
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Psychiatrische Störungen						
Nur Knochen- metastasen	0,029	ja	10/42 (23,8)	9/35 (25,7)	0,78 [0,32; 1,93]	0,595
		nein	25/127 (19,7)	9/136 (6,6)	2,97 [1,37; 6,45]	0,004
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Augenerkrankungen						
Lungen- metastasen	0,040	ja	6/57 (10,5)	8/68 (11,8)	0,76 [0,26; 2,22]	0,620
		nein	24/112 (21,4)	6/103 (5,8)	3,62 [1,48; 8,86]	0,003
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Baseline- ECOG-PS	0,026	0	79/112 (70,5)	52/113 (46,0)	2,06 [1,45; 2,93]	<0,001
		1	31/56 (55,4)	30/57 (52,6)	1,14 [0,67; 1,92]	0,626
PIK3CA- Mutation	0,035	E542K	8/20 (40,0)	16/29 (55,4)	0,75 [0,32; 1,78]	0,517
		E545X	31/45 (68,9)	20/43 (46,5)	2,04 [1,15; 3,61]	0,012
		H1047X	63/92 (68,5)	37/80 (46,3)	1,97 [1,30; 3,00]	0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Untersuchungen						
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,036	Primär resistent	10/23 (43,5)	10/22 (45,5)	0,84 [0,33; 2,18]	0,715
		Sekundär resistent	68/119 (57,1)	30/127 (23,6)	2,98 [1,94; 4,60]	<0,001
		Sensitiv	11/20 (55,0)	3/19 (15,8)	4,41 [1,21; 16,01]	0,014
Progesteron- Rezeptorstatus	0,047	Positiv	61/120 (50,8)	37/131 (28,2)	2,01 [1,33; 3,04]	<0,001
		Negativ	30/46 (65,2)	6/38 (15,8)	5,77 [2,35; 14,14]	<0,001
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,047	Beide positiv	60/118 (50,8)	37/131 (28,2)	2,01 [1,33; 3,04]	<0,001
		Positiv/negativ	30/46 (65,2)	6/38 (15,8)	5,77 [2,35; 14,14]	<0,001

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA- Test p- Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Alter	0,038	< 75 Jahre	119/149 (79,9)	42/145 (29,0)	4,64 [3,24; 6,64]	<0,001
		≥ 75 Jahre	18/20 (90,0)	4/26 (15,4)	25,54 [5,76; 113,37]	<0,001
Region	0,002	Europa	64/86 (74,4)	22/86 (25,6)	4,67 [2,85; 7,64]	<0,001
		Asien	31/32 (96,9)	6/38 (15,8)	14,60 [5,91; 36,11]	<0,001
		Lateinamerika	11/14 (78,6)	3/17 (17,6)	6,40 [1,71; 23,97]	0,002
		Nordamerika	16/19 (84,2)	13/24 (54,2)	2,25 [1,01; 5,01]	0,040
		Andere	15/18 (83,3)	2/6 (33,3)	8,45 [1,07; 67,00]	0,017
Vorherige Therapie mit Tamoxifen	0,034	ja	43/60 (71,7)	18/61 (29,5)	3,26 [1,88; 5,67]	<0,001
		nein	94/109 (86,2)	28/110 (25,5)	7,49 [4,82; 11,64]	<0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Hyperglykämie						
Region	0,042	Europa	55/86 (64,0)	6/86 (7,0)	13,99 [5,99; 32,65]	<0,001
		Asien	25/32 (78,1)	2/38 (5,3)	24,04 [5,65; 102,37]	<0,001
		Lateinamerika	11/14 (78,6)	1/17 (5,9)	17,42 [2,17; 139,52]	<0,001
		Nordamerika	9/19 (47,4)	5/24 (20,8)	2,87 [0,95; 8,72]	0,0504
		Andere	13/18 (72,2)	1/6 (16,7)	7,35 [0,91; 59,30]	0,031
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Übelkeit						
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,033	Primär resistent	8/23 (34,8)	8/22 (36,4)	0,74 [0,26; 2,16]	0,580
		Sekundär resistent	65/119 (54,6)	26/127 (20,5)	3,37 [2,13; 5,32]	<0,001
		Sensitiv	7/20 (35,0)	1/19 (5,3)	7,28 [0,89; 59,50]	0,030
Anzahl Metastasen- Lokalisationen	0,006	< 3	55/121 (45,5)	29/112 (25,9)	2,01 [1,28; 3,16]	0,002
		≥ 3	27/48 (56,3)	6/59 (10,2)	8,40 [3,22; 21,90]	<0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Appetitabnahme						
Baseline- ECOG-PS	0,048	0	35/112 (31,3)	4/113 (3,5)	9,64 [3,43; 27,15]	<0,001
		1	21/56 (37,5)	9/57 (15,8)	2,55 [1,16; 5,64]	0,017
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,042	Primär resistent	5/23 (21,7)	4/22 (18,2)	1,04 [0,27; 3,95]	0,970
		Sekundär resistent	42/119 (35,3)	7/127 (5,5)	7,59 [3,40; 16,94]	<0,001
		Sensitiv	5/20 (25,0)	2/19 (10,5)	2,28 [0,44; 11,82]	0,313

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA- Test p- Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Exanthem/Hautausschlag						
Vorherige Therapie mit CDK4/6- Inhibitor	0,036	ja	4/9 (44,4)	3/11 (27,3)	1,38 [0,31; 6,22]	0,672
		nein	65/160 (40,6)	9/160 (5,6)	8,83 [4,40; 17,75]	<0,001
Viszerale Erkrankung	0,024	ja	44/93 (47,3)	4/99 (4,0)	15,07 [5,39; 42,14]	<0,001
		nein	25/76 (32,9)	8/72 (11,1)	3,44 [1,55; 7,64]	0,001
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Diarrhoe						
Alter	0,025	< 65 Jahre	52/95 (54,7)	14/88 (15,9)	4,18 [2,31; 7,58]	<0,001
		≥ 65 Jahre	45/74 (60,8)	6/83 (7,2)	12,44 [5,28; 29,29]	<0,001
Viszerale Erkrankung	0,010	ja	52/93 (55,9)	5/99 (5,1)	16,70 [6,59; 42,29]	<0,001
		nein	45/76 (59,2)	15/72 (20,8)	3,95 [2,19; 7,12]	<0,001
Lungen- und/ oder Leber- metastasen	0,029	ja	43/84 (51,2)	3/85 (3,5)	19,23 [5,95; 62,16]	<0,001
		nein	54/85 (63,5)	17/86 (19,8)	4,59 [2,65; 7,96]	<0,001
Leber- metastasen	0,022	ja	31/49 (63,3)	1/53 (1,9)	46,52 [6,33; 342,01]	<0,001
		nein	66/120 (55,0)	19/118 (16,1)	4,75 [2,84; 7,94]	<0,001
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Progesteron- Rezeptorstatus	0,031	Positiv	20/120 (16,7)	1/131 (0,8)	23,18 [3,11; 172,77]	<0,001
		Negativ	3/46 (6,5)	2/38 (5,3)	1,31 [0,22; 7,82]	0,770
Östrogen- und Progesteron- Rezeptorstatus	0,033	Beide positiv	19/118 (16,1)	1/131 (0,8)	22,30 [2,98; 166,65]	<0,001
		Positiv/negativ	3/46 (6,5)	2/38 (5,3)	1,31 [0,22; 7,82]	0,770
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Hyperglykämie						
Region	0,046	Europa	56/86 (65,1)	8/86 (9,3)	10,33 [4,90; 21,78]	<0,001
		Asien	26/32 (81,3)	2/38 (5,3)	27,43 [6,43; 117,09]	<0,001
		Lateinamerika	11/14 (78,6)	1/17 (5,9)	17,42 [2,17; 139,52]	<0,001
		Nordamerika	9/19 (47,4)	5/24 (20,8)	2,87 [0,95; 8,72]	0,0504
		Andere	14/18 (77,8)	1/6 (16,7)	n.i.	0,005
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse: Gastrointestinale Toxizität						
Alter	0,036	< 75 Jahre	112/149 (75,2)	48/145 (33,1)	3,44 [2,44; 4,85]	<0,001
		≥ 75 Jahre	17/20 (85,0)	4/26 (15,4)	9,94 [3,25; 30,40]	<0,001

Endpunkt [‡] Merkmal Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA- Test p- Wert*	Subgruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [‡]
Endokrin- resistent vs. - sensitiv	0,012	Primär resistent	15/23 (65,2)	12/22 (54,5)	1,17 [0,53; 2,59]	0,708
		Sekundär resistent	94/119 (79,0)	38/127 (29,9)	4,20 [2,86; 6,16]	<0,001
		Sensitiv	15/20 (75,0)	2/19 (10,5)	22,62 [2,94; 174,16]	<0,001
Anzahl Metastasen- Lokalisationen	0,032	< 3	92/121 (76,0)	40/112 [35,7]	3,12 [2,14; 4,55]	<0,001
		≥ 3	37/48 (77,1)	12/59 (20,3)	6,98 [3,53; 13,82]	<0,001

* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

** Eine Zunahme (EORTC QLQ-C30) oder Abnahme (EQ-5D VAS) des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.

† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Logrank-Test und Cox-Regressionsmodell jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).

‡ Dargestellt sind Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu Merkmalen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05.

§3. Datenschnitt trotz fehlender Signifikanz im IA-Test eingefügt, um die Veränderungen gegenüber dem 2. Datenschnitt darzustellen.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar; SOC, System Organ Class

Die Ergebnisse der in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.7 dargestellten Subgruppenanalysen, bei denen ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ vorlag, lassen sich wie folgt zusammenfassen (vgl. Tabelle 4-117):

Lungen- und/oder Lebermetastasen

Das Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) war neben „CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein)“ ein im Studiendesign vorab definierter Stratifizierungsfaktor. Subgruppenanalysen zu diesen Stratifizierungsfaktoren waren a priori geplant, sofern in der PFS-Primäranalyse ein signifikanter Vorteil für Alpelisib + Fulvestrant gefunden wird.

Zum Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen“ zeigten sich beim zweiten Datenschnitt Effektmodifikationen bei den Wirksamkeitsendpunkten Gesamtüberleben ($p = 0,031$), Krankheitssymptomatik Fatigue ($p = 0,023$) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität Skala Körperliche Funktion ($p = 0,041$).

Die daraufhin durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben für Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben unter Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant bei einer um 43 % verringerten Mortalität (HR 0,57 [0,38; 0,88], $p = 0,010$). Diese Signifikanz bestätigte sich jedoch nicht beim dritten Datenschnitt (HR 0,68 [0,46; 1,00], $p = 0,051$). Bei Patientinnen ohne Metastasen in der Lunge oder in der Leber hatte die Alpelisib + Fulvestrant-Therapie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (HR 1,17 [0,71; 1,94], $p = 0,53$).

Bei der Fatigue-Krankheitssymptomatik zeigten sich in den Subgruppenanalysen keine statistischen Signifikanzen (Lungen- und/oder Lebermetastasen „ja“: HR 0,61 [0,34; 1,10], $p = 0,092$; Lungen- und/oder Lebermetastasen „nein“: HR 1,56 [0,93; 2,61], $p = 0,094$). Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der körperlichen Funktionsskala war bei Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm signifikant gegenüber dem Placebo + Fulvestrant-Arm verzögert (HR 0,50 [0,28; 0,90], $p = 0,018$), während dies auf Patientinnen, die weder Lungen- noch Lebermetastasen hatten, nicht zutraf (HR 1,11 [0,64; 1,91], $p = 0,697$).

Bei der Verträglichkeit wurden Effektmodifikationen beim zweiten und dritten Datenschnitt zum PT „Diarrhoe“ ($p = 0,029$) und beim dritten Datenschnitt zum PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ ($p = 0,036$; siehe Anhang 4-G) festgestellt. Allerdings kam die in der Subgruppe mit Lungen- und/oder Lebermetastasen zum PT „Diarrhoe“ berechnete hohe HR (19,23 [5,95; 62,16], $p < 0,001$) vor allem durch eine geringe Ereignisrate von 3,5 % (3/85) im Vergleichsarm zustande, während bei Patientinnen ohne Lungen- oder Lebermetastasen im Vergleichsarm deutlich mehr PT-Diarrhoe-Ereignisse auftraten (17/86; 19,8 %), so dass eine geringere HR von 4,59 ([2,65; 7,96]; $p < 0,001$) resultierte. Beim PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ hatten Patientinnen ohne Lungen- und/oder Lebermetastasen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm im Vergleich zum Placebo + Fulvestrant-Arm mehr Ereignisse (15,3 % versus 2,3 %; HR 6,14 [1,38; 27,23], $p = 0,006$), während sich bei Patientinnen mit

Lungen- und/oder Lebermetastasen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte (Ereignisrate jeweils 7,1 %) (Ergebnisse zum 3. Datenschnitt; siehe Anhang 4-G).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts beim Gesamtüberleben, bei der Fatigue-Krankheitssymptomatik und in der körperlichen Funktionskala zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gefundenen Effektmodifikationen durch das Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen“ sind für die Nutzenbewertung potentiell relevant und von klinischer Bedeutung. Die Daten zum Gesamtüberleben waren jedoch beim zweiten Datenschnitt noch unreif. Da sich der signifikante Vorteil für Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen beim dritten Datenschnitt nicht bestätigen ließ (siehe Tabelle 4-110), erfolgt bei der hier vorliegenden Nutzenbewertung keine weitergehende Berücksichtigung der Subgruppenanalysen zum Merkmal „Lungen- und/oder Lebermetastasen“.

Anzahl Metastasenlokalisationen

Bei Patientinnen mit ≥ 3 Metastasenlokalisationen war die HR bzgl. der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis „PT Übelkeit“ höher als bei Patientinnen mit weniger als drei Metastasenlokalisationen (HR 8,40 [3,22; 21,90], $p < 0,001$ vs. HR 2,01 [1,28; 3,16], $p = 0,002$; Interaktionstest: $p = 0,006$). Hierzu passend war der Interaktionstest auch beim AESI „Gastrointestinale Toxizität“ signifikant ($p = 0,032$), wobei erneut Patientinnen mit ≥ 3 Metastasenlokalisationen eine höhere HR hatten (HR 6,98 [3,53; 13,82], $p < 0,001$ vs. HR 3,12 [2,14; 4,55], $p < 0,001$).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Da zum Subgruppenmerkmal „Anzahl der Metastasenlokalisationen“ lediglich in *post hoc*-Analysen zum PT Übelkeit und zu den hiermit verbundenen weiteren Endpunkt „Gastrointestinale Toxizität“ Interaktionstests mit p -Werten $< 0,05$ gefunden wurden, werden diese im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt (erwartetes Phänomen im Rahmen des multiplen Testens).

Lebermetastasen

Zum Merkmal „Lebermetastasen“ war nur einer von 80 dargestellten Interaktionstests signifikant (PT Diarrhoe: $p = 0,022$), wobei eine geringe Ereignisrate im Placebo + Fulvestrant-Arm der Subgruppe mit Lebermetastasen (1/53; 1,9 %) die hohe HR von 46,52 [6,33; 342,01] erklärt.

Bedeutung des statistisch signifikanten Interaktionstests und der Subgruppenanalysen

Eine weitergehende Berücksichtigung des einzigen signifikanten Interaktionstests beim Merkmal Lebermetastasen ist in dieser Nutzenbewertung nicht notwendig (erwartetes Phänomen im Rahmen des multiplen Testens).

Lungenmetastasen

Beim Merkmal „Lungenmetastasen“ waren beim zweiten Datenschnitt die Interaktionstests zu den Krankheitssymptomen Fatigue ($p = 0,038$) sowie Appetitverlust ($p = 0,014$), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität emotionale Funktion ($p = 0,012$) und zum SOC Augenerkrankungen ($p = 0,040$) signifikant. Der dritte Datenschnitt ergab zusätzlich für die Rollenfunktion einen signifikanten Interaktionstest ($p = 0,037$). Die Subgruppenanalysen zeigten für Patientinnen mit Lungenmetastasen die folgenden HR: Krankheitssymptom Fatigue 0,55 [0,27; 1,15] ($p = 0,108$), Krankheitssymptom Appetitverlust 0,38 [0,10; 1,39] ($p = 0,127$), gesundheitsbezogene Lebensqualität emotionale Funktion 0,49 [0,24; 0,99] ($p = 0,043$) und SOC Augenerkrankungen 0,76 [0,26; 2,22] ($p = 0,629$), jeweils zweiter Datenschnitt, sowie Rollenfunktion beim dritten Datenschnitt 0,54 [0,28; 1,07] ($p = 0,072$) (siehe Anhang 4-G). In der Subgruppe der Patientinnen ohne Lungenmetastasen waren die entsprechenden HR jeweils ungünstiger für die Alpelisib + Fulvestrant-Therapie: Krankheitssymptom Fatigue 1,33 [0,84; 2,12] ($p = 0,240$), Krankheitssymptom Appetitverlust 7,21 [0,91; 57,00] ($p = 0,029$), gesundheitsbezogene Lebensqualität emotionale Funktion 1,33 [0,82; 2,14] ($p = 0,251$) und SOC Augenerkrankungen 3,62 [1,48; 8,86] ($p = 0,003$), jeweils zweiter Datenschnitt, sowie Rollenfunktion beim dritten Datenschnitt 1,21 [0,77; 1,92] ($p = 0,415$) (siehe Anhang 4-G).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die Interaktionstests zum Merkmal „Lungenmetastasen“ zeigen bei vier PRO-Endpunkten und einem Verträglichkeitsendpunkt Effektmodifikationen an. Die nachfolgend durchgeführten Analysen ergeben für jede Subgruppe nur bei jeweils einem PRO-Endpunkt abweichend von der Gesamtpopulation einen signifikanten Vorteil bzw. Nachteil für den Alpelisib + Fulvestrant-Arm. Daher werden diese als nicht bedeutsam für diese Nutzenbewertung eingestuft.

Viszerale Erkrankung

Beim Merkmal „viszerale Erkrankung“ waren vier Interaktionstests signifikant: Fatigue-Krankheitssymptomatik ($p = 0,036$), PT Exanthem/Hautausschlag ($p = 0,024$), PT Diarrhoe ($p = 0,010$) und PT Aspartat-Aminotransferase erhöht ($p = 0,036$; Ergebnis zum 3. Datenschnitt, siehe Anhang 4-G). Die Subgruppenanalysen zeigten bzgl. Fatigue jeweils keine Signifikanz (viszerale Erkrankung „ja“: HR 0,68 [0,39; 1,17], $p = 0,150$; viszerale Erkrankung „nein“: HR 1,57 [0,90; 2,75], $p = 0,123$). Bei den unerwünschten Ereignissen nach PT waren die Ergebnisse aus der Perspektive des Alpelisib + Fulvestrant-Arms für die Subgruppe mit viszeraler Erkrankung bzgl. Exanthem/Hautausschlag (HR: 15,07 [5,39; 42,14], $p < 0,001$ / HR: 3,44 [1,55; 7,64], $p = 0,001$) und Diarrhoe (HR: 16,70 [6,59; 42,29], $p < 0,001$ / HR: 3,95 [2,19; 7,12], $p < 0,001$) ungünstiger und bzgl. „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ vorteilhafter (HR: 0,94 [0,33; 2,73], $p = 0,916$ / HR: 11,09 [1,44; 85,15], $p = 0,005$; Ergebnisse zum 3. Datenschnitt, siehe Anhang 4-G).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die Interaktionstests zum Merkmal „viszerale Erkrankung“ ergaben lediglich bei einem PRO-Endpunkt einen p-Wert $< 0,05$, ohne dass jedoch die beiden Subgruppenanalysen eine Signifikanz zeigten. Bei den drei PTs mit signifikantem Interaktionsterm waren die HR bei Patientinnen mit viszeraler Erkrankung zweimal höher und einmal geringer als bei den Patientinnen ohne viszerale Erkrankung. Die signifikanten Interaktionstests sind hinsichtlich ihrer Anzahl in Anbetracht der *post hoc* durchgeführten Analysen als zu erwartendes Phänomen des multiplen Testens einzuordnen und ohne Relevanz für die Nutzenbewertung.

Knochenmetastasen

Zum Merkmal „nur Knochenmetastasen“ wurden bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ($p = 0,008$) und bei der SOC Psychiatrische Störungen ($p = 0,029$) signifikante Interaktionen festgestellt. In den Subgruppenanalysen zeigte sich jeweils für Patientinnen, die nur Knochenmetastasen hatten, kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: HR: 1,49 [0,93; 2,40], $p = 0,091$; SOC Psychiatrische Störungen: HR: 0,78 [0,32; 1,93], $p = 0,595$) im Gegensatz zu Patientinnen mit weiteren bzw. anderen Metastasenlokalisationen (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: HR: 2,96 [2,23; 3,93]; $p < 0,001$; SOC Psychiatrische Störungen: HR: 2,97 [1,37; 6,45], $p = 0,004$).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die beiden signifikanten Interaktionstests sind hinsichtlich ihrer Anzahl in Anbetracht der *post hoc* durchgeführten Analysen als zu erwartendes Phänomen des multiplen Testens einzuordnen und ohne Relevanz für die Nutzenbewertung.

Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren

Effektmodifikationen beim Merkmal vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren „ja vs. nein“ betrafen die Krankheitssymptomatik „BPI-SF stärkster Schmerz“ ($p = 0,039$) und das unerwünschte Ereignis PT Exanthem/Hautausschlag ($p = 0,036$). Die daraufhin durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben lediglich beim PT Exanthem/Hautausschlag für Patientinnen ohne CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie eine Signifikanz (HR 8,83 [4,40; 17,75]; $p < 0,001$).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Wenngleich das Merkmal „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor“ ein im Studiendesign definierter Stratifizierungsfaktor mit a priori geplanten Subgruppenanalysen war, sind die beiden Signifikanzen zu den Interaktionstests ohne Relevanz: Aufgrund der geringen Fallzahlen von lediglich 9 und 11 mit CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelten Patientinnen ist von Zufallsbefunden auszugehen, zumal die Interaktionstests zu den verwandten Endpunkten „BPI-SF Schmerz-Schweregrad-Index“ ($p = 0,360$) und „BPI-SF Schmerz-Interferenz-Index“ ($p = 0,132$) sowie AESI „Exanthem/Hautausschlag“ ($p = 0,237$) jeweils unauffällig waren.

Baseline-ECOG-PS

Zum Merkmal „Baseline-ECOG-PS“ zeigten sich Effektmodifikationen bei vier Endpunkten zur Krankheitssymptomatik, bei drei Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie beim PT „Appetitabnahme“ (Tabelle 4-118) und außerdem beim PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (siehe Auswertung zum dritten Datenschnitt im Anhang 4-G, da beim zweiten Datenschnitt zu diesem PT noch kein signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation).

Die Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ergaben bei den Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 bzgl. EORTC QLQ-C30 Schmerzen (HR: 0,34 [0,15; 0,74]; $p = 0,005$), EORTC QLQ-C30 Obstipation (HR: 0,10 [0,01; 0,78]; $p = 0,007$) und Schmerz-Interferenz-Index (HR: 0,44 [0,19; 1,01]; $p = 0,043$) jeweils einen signifikanten Vorteil für die mit Alpelisib + Fulvestrant behandelten Patientinnen im Vergleich zum Placebo + Fulvestrant-Arm. Bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 0 zeigten sich jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-118).

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren die Skalen zur körperlichen Funktion (HR: 0,51 [0,26; 0,99]; $p = 0,043$) und zur Rollenfunktion (HR: 0,44 [0,23; 0,83]; $p = 0,009$) jeweils signifikant und zur emotionalen Funktion (HR: 0,54 [0,27; 1,05]; $p = 0,059$) tendenziell bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 zugunsten von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant verbessert, während bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 0 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festzustellen waren (Tabelle 4-118).

Die zur Verträglichkeit beim Merkmal „Baseline-ECOG-PS“ festgestellten signifikanten p -Werte zum Interaktionstest bzgl. SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und PT „Appetitabnahme“ ($p = 0,026$ und $p = 0,048$; weitere Daten in Tabelle 4-118) sowie PT „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ ($p = 0,013$; weitere Daten in Anhang 4-G zum 3. Datenschnitt) führten aus der Perspektive des Alpelisib + Fulvestrant-Arms erneut zu besseren Ergebnissen für die Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 als für die Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 0.

Tabelle 4-118: Übersicht zu Subgruppenanalysen bzgl. des Merkmals Baseline-ECOG-PS

Endpunkt [‡] Merkmal 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Sub- gruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [†]
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Schmerzen						
Baseline- ECOG-PS	0,002	0	29/112 (25,9)	15/113 (13,3)	1,55 [0,84; 2,94]	0,155
		1	11/56 (19,6)	23/58 (39,7)	0,34 [0,15; 0,74]	0,005
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik**: EORTC QLQ-C30 Obstipation						
Baseline- ECOG-PS	0,025	0	5/112(4,5)	2/113 (1,8)	2,23 [0,43; 11,52]	0,326
		1	1/56 (1,8)	9/58 (15,5)	0,10 [0,01; 0,78]	0,007
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Schweregrad-Index						
Baseline- ECOG-PS	0,007	0	40/112 (35,7)	22/113 (19,5)	1,52 [0,90; 2,57]	0,102
		1	17/56 (30,4)	24/58 (41,1)	0,51 [0,26; 1,01]	0,050
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik: BPI-SF: Schmerz-Interferenz-Index						
Baseline- ECOG-PS	0,005	0	37/112 (33,0)	23/113 (20,4)	1,37 [0,81; 2,31]	0,219
		1	9/56 (16,1)	19/58 (32,8)	0,44 [0,19; 1,01]	0,043
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion						
Baseline- ECOG-PS	0,029	0	35/112 (31,3)	27/113 (23,9)	1,05 [0,64; 1,75]	0,835
		1	15/56 (26,8)	25/58 (43,1)	0,51 [0,26; 0,99]	0,043
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion						
Baseline- ECOG-PS	0,002	0	42/112 (37,5)	26/113 (23,0)	1,39 [0,85; 2,28]	0,179
		1	17/56 (30,4)	30/58 (51,7)	0,44 [0,23; 0,83]	0,009
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**: EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion						
Baseline- ECOG-PS	0,021	0	43/112 (38,4)	25/113 (22,1)	1,41 [0,86; 2,31]	0,173
		1	17/56 (30,4)	25/58 (43,1)	0,54 [0,27; 1,05]	0,059
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Baseline- ECOG-PS	0,026	0	79/112 (70,5)	52 /113(46,0)	2,06 [1,45; 2,93]	<0,001
		1	31/56 (55,4)	30/57 (52,6)	1,14 [0,67; 1,92]	0,626
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: PT Appetitabnahme						
Baseline- ECOG-PS	0,048	0	35 /112(31,3)	4/113 (3,5)	9,64 [3,43; 27,15]	<0,001
		1	21/56 (37,5)	9/57 (15,8)	2,55 [1,16; 5,64]	0,017
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable						

Endpunkt [‡] Merkmal 2. Datenschnitt 30. Sept. 2019	IA-Test p-Wert*	Sub- gruppe	Alpelisib + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Placebo + Fulvestrant Anzahl Ereignisse/ Pat. (Anteil %) in Subgruppe	Alpelisib vs. Placebo HR [95%-KI] [†]	p- Wert [‡]
<p>** Eine Zunahme (EORTC QLQ-C30) des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder wenn es sich um den zuletzt erhobenen Wert handelte. Todesfälle wurden nicht als Ereignisse gezählt.</p> <p>† HR und das dazugehörige 95 %-KI für Alpelisib versus Placebo basierend auf Wald-Test zum Cox-Regressionsmodell; p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test. Logrank-Test und Cox-Regressionsmodell jeweils stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).</p> <p>‡ Dargestellt sind Ergebnisse aus Subgruppenanalysen, bei denen ein Interaktions-p-Wert < 0,05.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class</p>						

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die in Tabelle 4-118 zusammengefassten konsistenten Effektmodifikationen und signifikanten Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Morbidität (Krankheitssymptomatik) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen, dass Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 besonders von der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie profitieren. Die bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 0 nicht nachweisbaren Effekte der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie auf die PRO können durch die bei diesen Patientinnen zu Therapiebeginn noch nicht oder nur schwach ausgeprägte Symptomatik erklärt werden.

Die aufgrund von signifikanten Interaktionstests zu den Verträglichkeitsendpunkten „SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „PT Appetitabnahme“ und „PT Aspartat-Aminotransferase“ durchgeführten Subgruppenanalysen ergeben ebenfalls für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 vorteilhaftere Ergebnisse beim Vergleich von Alpelisib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant als in der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 0“.

Die statistisch signifikanten Interaktionstests und die Analysen zur Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ sind dementsprechend für die vorliegende Nutzenbewertung relevant und zu berücksichtigen.

Progesteron-Rezeptorstatus bzw. Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus

Die Interaktionstests zum „Progesteron-Rezeptorstatus“ und „Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus“ waren jeweils bei identischen Endpunkten signifikant. Die Signifikanzen zur Krankheitssymptomatik EORTC QLQ-C30 Appetitverlust ($p = 0,027$ bzw. $0,025$) gingen jeweils mit keinen signifikanten Ergebnissen in den Subgruppen einher („positiv“ bzw. „beide positiv“ $p = 0,165$ bzw. $p = 0,151$ und „negativ“ bzw. „positiv/negativ“ jeweils $p = 0,137$). Die

beiden signifikanten Interaktionstests zu den Verträglichkeitsendpunkten „SOC Untersuchungen“ (jeweils $p = 0,047$) sowie „SOC schwerwiegende Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ($p = 0,031$ bzw. $0,033$) zeigen ebenfalls keinen klinisch relevanten Unterschied an: Bei der „SOC Untersuchungen“ war im Falle eines positiven Rezeptorstatus die HR etwas geringer als bei einem negativen Rezeptorstatus (HR: 2,01 [1,33; 3,04] vs. 5,77 [2,35; 14,14], jeweils $p < 0,001$). Bei der „SOC schwerwiegende Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ war zwar in der Subgruppe mit negativem Rezeptorstatus im Gegensatz zur Subgruppe mit positivem Rezeptorstatus kein signifikanter Unterschied zwischen Alpelisib + Fulvestrant und Placebo + Fulvestrant nachweisbar (HR 1,31 [0,22; 7,82], $p = 0,770$), dieses vorteilhafte Ergebnis wird jedoch als Zufallsbefund eingestuft, während bei positivem Rezeptorstatus das aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von Alpelisib zu erwartende Ergebnis festgestellt wurde (HR 23,18 [3,11; 172,77], HR: 22,30 [2,98; 166,65], jeweils $p < 0,001$).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die bei drei Endpunkten festgestellten Signifikanzen zu Interaktionstests bzgl. „Progesteron-Rezeptorstatus“ und „Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus“ sind ohne Relevanz, da diese im Rahmen des Zufallsprinzips bei den zahlreichen *post hoc*-Analysen zu erwarten waren.

Vorherige Tamoxifen-Therapie

Die Interaktionstests zum Merkmal „vorherige Tamoxifen-Therapie“ ergaben bzgl. der Wirksamkeit bei den Endpunkten zum „EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium“ ($p = 0,013$), „EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium“ ($p = 0,008$) und „gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion“ ($p = 0,039$) Signifikanzen. In der Subgruppe der Patientinnen mit Tamoxifen-Vortherapie wurden mit der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie jeweils signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo + Fulvestrant erzielt (EQ-5D VAS: 7 Punkte-Kriterium HR: 0,48 [0,24; 0,98], $p = 0,040$; EQ-5D VAS: 10 Punkte-Kriterium HR: 0,35 [0,16; 0,75], $p = 0,005$; EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion: 0,39 [0,17; 0,88]; $p = 0,020$), während bei Patientinnen ohne Tamoxifen-Vortherapie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festzustellen waren ($p = 0,318$; $p = 0,545$; $p = 0,773$).

Bei der „SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ($p = 0,034$ im Interaktionstest) waren in beiden Subgruppen signifikante Unterschied zwischen Alpelisib + Fulvestrant und Placebo + Fulvestrant nachweisbar (Tamoxifen-Vortherapie: HR 3,26 [1,88; 5,67], $p < 0,001$; keine Tamoxifen-Vortherapie: HR 7,49 [4,82; 11,64], $p < 0,001$).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die bei vier Endpunkten festgestellten Signifikanzen zu Interaktionstests bzgl. „vorherige Tamoxifen-Therapie“ sind ohne Relevanz, da diese im Rahmen des Zufallsprinzips bei den zahlreichen *post hoc*-Analysen zu erwarten waren.

Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren

Beim Merkmal „vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren“ waren die Interaktionstests zur Krankheitssymptomatik „BPI-SF stärkster Schmerz“ ($p = 0,039$) und zum PT Exanthem/Hautausschlag ($p = 0,036$) statistisch signifikant. Bzgl. „BPI-SF stärkster Schmerz“ war in keiner der beiden Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen festzustellen. Beim PT Exanthem/Hautausschlag kann die in der Subgruppe der Patientinnen mit CDK4/6-Vortherapie fehlende Signifikanz ($p = 0,672$) mit der geringen Fallzahl ($n = 9$ bzw. $n = 11$) und Ereigniszahl ($n = 1$ versus $n = 4$) erklärt werden.

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die bei zwei Endpunkten festgestellten Signifikanzen zu Interaktionstests bzgl. des Merkmals „vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren“ sind ohne Relevanz, da diese im Rahmen des Zufallsprinzips bei den zahlreichen *post hoc*-Analysen zu erwarten waren und zudem die Subgruppen mit CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie geringe Fallzahlen hatten.

Vorherige Chemotherapie

Die Interaktionstests zum Merkmal „vorherige Chemotherapie“ waren bzgl. der Endpunkte PFS ($p = 0,020$) und Gesundheitszustand EQ-5D VAS 10 Punkte-Kriterium ($p = 0,024$) signifikant.

Die a priori geplanten Subgruppenanalysen zum PFS ergaben bzgl. der vorherigen Chemotherapien jeweils signifikante Vorteile für die Alpelisib + Fulvestrant-Therapie (adjuvant: HR: 0,57 [0,40; 0,82], neoadjuvant: HR: 0,34 [0,16; 0,71], jeweils $p = 0,002$). Dagegen zeigte sich in der Subgruppe, die keine (neo-)adjuvante Chemotherapie erhalten hatte, kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bzgl. des PFS (HR: 1,01 [0,69; 1,47], $p = 0,96$). Die Ereignisrate in der Subgruppe ohne vorherige Chemotherapie war jedoch im Alpelisib + Fulvestrant-Arm mit 80,6 % (54/67) versus 90,8 % (59/65) im Placebo + Fulvestrant-Arm tendenziell geringer.

Die Subgruppenanalysen zur Verschlechterung des Gesundheitszustands „EQ-5D VAS 10 Punkte-Kriterium“ zeigten ebenfalls bessere Ergebnisse für den Alpelisib + Fulvestrant-Arm bei einer vorherigen (neo-)adjuvanten Chemotherapie, wengleich beim zweiten Datenschnitt nur eine grenzwertige bzw. keine Signifikanz erreicht wurde (adjuvant: HR: 0,56 [0,31; 1,01], $p = 0,047$; neoadjuvant: HR: 0,45 [0,15; 1,32], $p = 0,135$) und beim dritten Datenschnitt jeweils keine Signifikanz mehr vorlag ($p = 0,059$ und $p = 0,135$) (siehe Anhang 4-G). Die HR zur Subgruppe ohne Chemotherapie in der Vorgeschichte lag bei 1,81 [0,98; 3,35], $p = 0,059$. Der Interaktionstest zum „EQ-5D VAS 7 Punkte-Kriterium“ war beim Merkmal „vorherige Chemotherapie“ nicht signifikant ($p = 0,058$).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die zum Merkmal „vorherige Chemotherapie“ signifikanten Interaktionstests bei den Endpunkten „PFS“ und „EQ-5D VAS (10 Punkte-Kriterium)“ werden als Zufallsbefunde

eingestuft. Die beim 10 Punkte-Kriterium zum EQ-5D VAS festgestellte Interaktion zeigte sich nicht beim 7 Punkte-Kriterium zum EQ-5D VAS.

Endokriner Status und Therapielinie

Die Interaktionstests zum Merkmal „endokriner Status und Therapielinie“ waren beim zweiten Datenschnitt bzgl. der Endpunkte „Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik EORTC QLQ-C30 Schmerzen“ ($p = 0,033$) und „Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion“ ($p = 0,030$) signifikant.

Die daraufhin durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten bei der Krankheitssymptomatik lediglich für Patientinnen mit Erstlinientherapie im metastasierten Stadium und endokriner Resistenz eine Signifikanz (HR: 0,44 [0,20; 0,95], $p = 0,031$). Beim Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte für Patientinnen mit „Zweitlinientherapie, Progress nach (neo)adjuvanter Therapie und unter Erstlinie bei Metastasen“ eine Signifikanz ermittelt werden (HR: 0,09 [0,01; 0,84], $p = 0,013$).

Beim dritten Datenschnitt war der Interaktionstest bzgl. EORTC QLQ-C30 Schmerzen nicht mehr signifikant ($p = 0,106$, siehe Anhang 4-G).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitt beim Merkmal „endokriner Status und Therapielinie“ nur noch bei einem Endpunkt festgestellte Signifikanz zum Interaktionstest ist ohne Relevanz, da diese im Rahmen des Zufallsprinzips bei den zahlreichen *post hoc*-Analysen zu erwarten war.

Endokriner Status

Die Interaktionstests zum Merkmal „endokriner Status“ waren bei vier Endpunkten zur Verträglichkeit signifikant (SOC Untersuchungen $p = 0,036$; PT Übelkeit $p = 0,033$; PT Appetitabnahme $p = 0,042$ und AESI Gastrointestinale Toxizität $p = 0,012$). Die Subgruppenanalysen zeigten für Patientinnen mit primärer Resistenz entgegen der Gesamtpopulation bei den vier o. g. Endpunkten zur Verträglichkeit jeweils keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Dies ist jedoch am ehesten auf die geringen Fallzahlen in der Subgruppe „primär resistent“ zurückzuführen ($n = 23$ im Alpelisib + Fulvestrant-Arm, $n = 22$ im Placebo + Fulvestrant-Arm).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die bei vier Verträglichkeits-Endpunkten festgestellten Signifikanzen zu Interaktionstests bzgl. des Merkmals „endokriner Status“ sind ohne Relevanz, da diese im Rahmen des Zufallsprinzips bei den zahlreichen *post hoc*-Analysen zu erwarten waren.

Alter

Die Interaktionstests zu den Merkmalen „Alter < 65 / ≥ 65 Jahre“ bzw. „Alter < 75 / ≥ 75 Jahre“ waren bei einem Endpunkt (PT Diarrhoe, $p = 0,025$) bzw. zwei Endpunkten (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, $p = 0,038$, AESI Gastrointestinale Toxizität, $p = 0,036$) signifikant. Alle Subgruppenanalysen zu diesen Verträglichkeitsendpunkten führten in Analogie zur Gesamtpopulation zu signifikant schlechteren Ergebnissen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm versus Placebo + Fulvestrant (jeweils $p < 0,001$).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die bei drei Verträglichkeits-Endpunkten festgestellten Signifikanzen zu Interaktionstests bzgl. des Alters sind ohne Relevanz, da die nachfolgenden Subgruppenanalysen jeweils signifikante p -Werte ergaben, die mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar waren.

Ethnie

Die Interaktionstests zum Merkmal „Ethnie“ waren in der Verträglichkeitskategorie bei einem Endpunkt (SOC Erkrankungen des Nervensystems, $p = 0,018$) signifikant. Die Subgruppenanalyse „Ethnie Asiatisch“ führte in Analogie zur Gesamtpopulation bei jedoch deutliche höherer HR zu signifikant erhöhten Ereignisraten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm im Vergleich zum Placebo + Fulvestrant-Arm (HR 5,02 [1,94; 13,01], $p < 0,001$), während kein signifikanter Unterschied für die Ethnien „Weiß“ (HR: 1,51 [0,95; 2,39], $p = 0,074$) und – bei kleiner Fallzahl ($n = 17$ vs. $n = 20$) – „Andere“ (HR: 0,55 [0,18; 1,70], $p = 0,293$) gefunden wurde. Bei einer Fallzahl von $n = 1$ vs. $n = 3$ sind die Ergebnisse zur Subgruppe „Schwarz/afroamerikanisch“ ohne Aussagekraft.

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die zum Merkmal „Ethnie“ bei einem Verträglichkeits-Endpunkt festgestellte Signifikanz im Interaktionstest ist ohne Relevanz für diese Nutzenbewertung, da diese im Rahmen des Zufallsprinzips bei den zahlreichen *post hoc*-Analysen zu erwarten war.

Region

Die Interaktionstests zum Merkmal „Region“ waren bei drei Hyperglykämie-assoziierten Endpunkten (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, $p = 0,002$; PT Hyperglykämie, $p = 0,042$; AESI Hyperglykämie, $p = 0,046$) signifikant. Alle Subgruppenanalysen führten in Analogie zur Gesamtpopulation zu erhöhten Ereignisraten im Alpelisib + Fulvestrant-Arm versus Placebo + Fulvestrant.

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die bzgl. des Merkmals „Region“ bei drei Hyperglykämie-assoziierten Endpunkten festgestellten Signifikanzen zum Interaktionstest sind ohne Relevanz, da diese bei den zahlreichen *post hoc*-Analysen im Rahmen des Zufallsprinzips zu erwarten waren.

PIK3CA-Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X

Die Interaktionstests zum Merkmal „PIK3CA-Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X“ waren bei der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ signifikant ($p = 0,035$). Die Subgruppenanalyse zeigten für Patientinnen mit der PIK3CA-Mutation E542K entgegen der Gesamtpopulation bei dieser SOC keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,75 [0,32; 1,78], $p = 0,517$).

Bedeutung der statistisch signifikanten Interaktionstests und Subgruppenanalysen

Die bei einem Verträglichkeits-Endpunkt festgestellte Signifikanz zu Interaktionstests bzgl. des Merkmals „PIK3CA-Mutation E542K vs. E545X vs. H1047X“ ist ohne Relevanz, da diese im Rahmen des Zufallsprinzips bei den zahlreichen *post hoc*-Analysen zu erwarten war.

Merkmale ohne signifikante Interaktionstests

Bzgl. der folgenden potentiellen Effektmodifikatoren wurde in keinem der durchgeführten Interaktionstests eine Signifikanz ($p < 0,05$) gefunden:

- Erste vs. zweite Therapielinie im fortgeschrittenen Stadium
- PIK3CA-Mutation nach Lokalisation: Exon 9 vs. Exon 20
- Verlust der PTEN-Expression ja vs. nein

Zusammenfassung

Die bei Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen festgestellten signifikanten Vorteile der Alpelisib + Fulvestrant-Kombinationstherapie beim Gesamtüberleben (HR 0,57; 95 %-KI [0,38; 0,88], $p = 0,010$) und bei der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der körperlichen Funktionsskala (HR 0,50 [0,28; 0,90], $p = 0,018$) sind hervorzuheben, da das Merkmal Lungen- und/oder Lebermetastasen ein im Studiendesign vorab definierter Stratifizierungsfaktor war und die Subgruppenanalysen hierzu für den Fall einer Signifikanz bei der PFS-Primäranalyse a priori geplant waren. Dennoch wird im Rahmen dieser Nutzenbewertung auf das bei Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen signifikante Ergebnis zum Gesamtüberleben nicht näher eingegangen, da sich die Signifikanz beim dritten Datenschnitt nicht bestätigte.

Bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 zeigten sich bzgl. der PRO sieben signifikante Interaktionstests und vorteilhafte Effektmodifikationen für Alpelisib + Fulvestrant sowohl zur Morbidität (Krankheitssymptomatik) als auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Subgruppenanalysen ergaben signifikante Vorteile für den Alpelisib + Fulvestrant-Arm im Vergleich zum Placebo + Fulvestrant-Arm bei sechs PRO-Endpunkten unter Einbeziehung des Endpunkts „Krankheitssymptomatik EORTC QLQ-C30 Dyspnoe“, bei dem der Interaktionstest nicht signifikant war. Dementsprechend profitieren Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 besonders von der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie. Die medizinisch plausible

Erklärung für diesbezügliche Unterschiede im Vergleich zu Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 0 liegt darin, dass sich ein Ansprechen auf Alpelisib + Fulvestrant bei einer zu Therapiebeginn stärker ausgeprägten Krankheitssymptomatik durch die entsprechend schlechteren PRO-Ausgangswerte besser auf die PRO auswirken kann. Demzufolge wird ein Zusatznutzen für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 abgeleitet.

Die übrigen 17 signifikanten Interaktionstests zu den bei 21 Merkmalen (ohne „Baseline-ECOG-PS 1“) getesteten 21 Wirksamkeitsendpunkten repräsentieren lediglich 3,9 % (17/441) der überwiegend *post hoc* durchgeführten restlichen Analysen. Daher sind diese als zu erwartendes Phänomen des multiplen Testens einzuordnen und ohne Relevanz für die Nutzenbewertung.

Bei den Gesamtraten zu den unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zum Abbruch führenden unerwünschten Ereignissen lag bei den insgesamt 88 Interaktionstests (22 Merkmale mit je 4 Tests) lediglich ein p-Wert unter 0,05 (1,1 %). Zu dem betreffenden Merkmal „Art der Metastasen: nur Knochen“ war in keiner der beiden Subgruppen ein im Vergleich zur Gesamtpopulation gegenläufiger Trend festzustellen.

Bei den übrigen 63 beim zweiten Datenschnitt bzgl. einer möglichen Effektmodifikation bei 22 Merkmalen untersuchten Endpunkten zur Verträglichkeit (UE, schwere UE, schwerwiegende UE und AESI) waren lediglich 28 von 1.386 Interaktionstests (2,0 %) signifikant. Zur Verträglichkeit lässt sich keine für diese Nutzenbewertung relevante Effektmodifikation durch eines der 22 untersuchten Merkmale ableiten.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung sind aus den genannten Gründen von den Subgruppenanalysen die Ergebnisse zu Patientinnen mit einem Baseline-ECOG-PS 1 weitergehend zu berücksichtigen und werden zur Bewertung des Zusatznutzens von Alpelisib + Fulvestrant neben den Ergebnissen zur Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-119: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie / Untersuchung	Studienbezeichnung und Quellen
SOLAR-1	SOLAR-1 <ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [32] • Studienprotokoll [33] • Publikationen [88], [14] • Studienregistereinträge [89-93]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-121: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-130: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie SOLAR-1, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen Brustkrebs mit oder ohne PIK3CA-Mutation bei Progression nach oder unter Aromatase-Hemmer-Therapie untersucht wurden. Damit wurde die Studie bzgl. der Kohorte mit PIK3CA-Mutation – abgesehen von den mit CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelten Patientinnen – innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Alpelisib durchgeführt. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Recherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). Auch die Suchen in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register sowie über das ICTRP Search Portal, die AMIS-Datenbank, die Datenbank der EMA „Clinical Date“ und die Website des G-BA ergaben keine weiteren laufenden oder abgeschlossenen RCTs mit Alpelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.3.1.1.3).

Evidenzstufe

Bei der Studie SOLAR-1 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib). Da Studien dieser Art die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen sie bevorzugt für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Studienqualität

Insgesamt weist die Studie SOLAR-1 eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz war adäquat, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt, sowohl Arzt als auch Patientin waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher als „niedrig“ und die Studienqualität als „hoch“ einzustufen. Es lassen sich prinzipiell Aussagen mit hoher Aussagesicherheit ableiten.

Validität der Endpunkte

Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant. Die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren. Insgesamt ist die Validität der herangezogenen Endpunkte somit als „hoch“ einzustufen.

Weitere endpunktspezifische Aspekte

Neben allgemeinen, endpunktübergreifenden Aspekten können auch endpunktspezifische Unsicherheiten zur Einschränkung der Ergebnissicherheit führen. Für die abschließende Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde deshalb zusätzlich das Verzerrungspotenzial

auf Endpunktebene berücksichtigt und – sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen – im Folgenden dargestellt. Da ein niedriges Verzerrungspotenzial keine Herabstufung der Ergebnissicherheit bedingt, werden ausschließlich Endpunkte betrachtet, bei denen das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wurde:

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Da die Fragebögen zur Krankheitssymptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurden und diese im Alpelisib + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Placebo + Fulvestrant-Arm, kommt es zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (EORTC QLQ-C30: 7,9 vs. 3,8 Monate; BPI-SF: 7,6 vs. 3,7 Monate; EQ-5D VAS: 6,2 vs. 3,6 Monate in der Gesamtpopulation bzw. EORTC QLQ-C30: 5,6 vs. 3,7 Monate; BPI-SF: 5,6 vs. 3,5 Monate; EQ-5D VAS: 3,9 vs. 2,4 Monate in der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, wie z. B. krankheitsbedingte Symptome durch das Fortschreiten der Erkrankung, nicht erfasst wurden. Aufgrund der früheren Progression im Placebo + Fulvestrant-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Alpelisib + Fulvestrant ausgegangen werden.

In diesem Nutzendossier wird eine gegenüber dem Studienbericht modifizierte („modified“) Analyse zugrunde gelegt, bei der anhaltende Verschlechterungen des Scores um den festgelegten absoluten (Studienbericht: prozentualen) Schwellenwert als Ereignis gewertet und Todesfälle nicht als Verschlechterung gezählt wurden. Dies entspricht der Vorgehensweise des IQWiG in einer kürzlich zu Ribociclib durchgeführten Nutzenbewertung [6].

In der Gesamtschau ist von einer reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auszugehen. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Alpelisib führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit.

Verträglichkeit

Da die mediane Beobachtungsdauer zur Verträglichkeit im Alpelisib + Fulvestrant-Arm aufgrund der längeren progressionsfreien Zeit relevant mit 8,9 Monaten versus 6,5 Monaten in der Gesamtpopulation und 7,5 Monaten versus 4,7 Monaten in der Subgruppe „Baseline-ECOG-PS 1“ jeweils über der im Placebo + Fulvestrant-Arm lag, ist eine Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ anzunehmen. Daher ist aufgrund einer möglichen Verzerrung der Hazard Ratios durch informative Zensierungen von einer reduzierten Aussagesicherheit auszugehen.

Fazit

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe und der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie im Vergleich zur Fulvestrant-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzustufen. Endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen für einige Operationalisierungen der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Verträglichkeit vor. Da sich mögliche Verzerrungen der Ergebnisse jedoch in allen Fällen zuungunsten von Alpelisib auswirken, führt dies eher zu einer Unterschätzung des Vorteils bzw. einer Überschätzung des Nachteils durch Alpelisib. Insgesamt ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie SOLAR-1, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen Brustkrebs bei Fortschreiten der Erkrankung nach oder unter einer Aromatasehemmer-Therapie evaluiert wurden. In die Studie wurden sowohl Patientinnen eingeschlossen, deren Brustkrebs eine PIK3CA-Mutation hatte, als auch Patientinnen ohne diese Mutation. Die Zulassung von Alpelisib umfasst ausschließlich Patientinnen, deren Brustkrebs eine PIK3CA-Mutation hat. Daher werden nur Ergebnisse zu dieser Teilpopulation der SOLAR-1-Studie dargestellt und analysiert.

Wie ausführlich in Abschnitt 4.4.1 dargestellt, ist die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte insgesamt als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Darüber hinaus können die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patientinnen mit weißer Hautfarbe eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patientinnen behandelt wurden (Europa, Nordamerika), hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Monotherapie mit Fulvestrant, im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt:

Mortalität

Die Ergebnisse der Studie SOLAR-1 zum Gesamtüberleben waren beim zweiten Datenschnitt noch unreif mit 69 Sterbefällen (40,8 %) im Alpelisib + Fulvestrant-Arm (n = 169) und 84 Sterbefällen (48,8 %) im Vergleichsarm (n = 172). Bei einer Reduktion des Sterberisikos um 23 % wurde keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht (HR: 0,77 [0,56; 1,06]; p = 0,11). Das mediane Gesamtüberleben war im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber dem Vergleichsarm um 9,4 Monate verlängert (40,6 vs. 31,2 Monate). Der dritte Datenschnitt ergab bzgl. des Medians zum Gesamtüberleben eine Differenz von 7,9 Monaten (39,3 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm versus 31,4 Monate im Placebo + Fulvestrant-Arm; HR: 0,86 [0,64; 1,15], p = 0,30) bei Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 36 Monaten von 54,8 % im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 45,3 % im Placebo-Arm.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS ist der primäre Endpunkt der SOLAR-1-Studie und ist als eigenständiger Endpunkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

So ergibt sich die Patienten- und Therapierelevanz des Endpunktes unter anderem direkt aus den Maßnahmen, die als unmittelbare Konsequenz der Progression getroffen werden müssen (z. B. die Beendigung der Behandlung). Mit dieser Begründung hat der G-BA auch eine Veränderung von Laborwerten der CTCAE-Grade 3/4, die für die Patienten ebenfalls nicht unmittelbar spürbar ist, als patientenrelevant eingestuft [4]. In den Bewertungsverfahren zu Ribociclib haben IQWiG und G-BA unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, uneingeschränkt für die Bewertung herangezogen, obwohl diese maßgeblich durch veränderte Laborwerte bestimmt waren und somit die therapeutische Konsequenz (Therapieabbruch) auf Basis eines nicht spürbaren Ereignisses (veränderter Laborparameter) getroffen wird [5-7]. In Analogie hierzu muss somit auch eine radiologisch gemessene Progression, die in der Praxis aufgrund der Leitlinienempfehlung zum Therapiewechsel so gut wie immer in einem Therapieabbruch resultiert, als bewertungsrelevant angesehen werden.

Die Patientenrelevanz des PFS ergibt sich zudem aus den folgenden Zusammenhängen:

- Das PFS ist aus Sicht der Patientinnen ein relevanter Endpunkt. So stuften Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des PFS als zweitwichtigstes Behandlungsergebnis nach dem Gesamtüberleben ein [8]. Bereits das Wissen um eine drohende Krankheitsprogression kann zu Ängsten und Depressionen führen [9, 10]. Die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind somit für die Patientinnen als spürbare Linderung der Erkrankung erfahrbar.
- Patientinnen mit Erkrankungsprogression haben im Vergleich zu Patientinnen ohne Erkrankungsprogression massive Einbußen bei der Lebensqualität [11]. Die Befragung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem verlängerten PFS und einer besseren Lebensqualität [8, 12].
- Durch die mit der Bildgebung festgestellte Progression verliert die Patientin eine der wenigen (endokrin-basierten) Behandlungsoptionen. Mit jeder Therapielinie sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass eine nachfolgende antineoplastische Therapie eingeleitet werden kann [13]. Zudem nimmt die mediane Behandlungsdauer von Therapielinie zu Therapielinie ab, was als Zeichen für eine nachlassende Wirksamkeit gewertet werden kann [13].

In der SOLAR-1-Studie war das mediane PFS um 5,3 Monate von 5,7 Monaten im Vergleichsarm auf 11,0 Monate im Alpelisib + Fulvestrant-Arm signifikant verlängert. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos für Tod oder Progression unter Alpelisib + Fulvestrant um 36 % (HR: 0,64 [0,50; 0,81]; p = 0,0002).

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der Studie SOLAR-1 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über den Fragebogen BPI-SF erfasst. Bei den Zeiten bis zu einer anhaltend klinisch relevanten Verschlechterung wurden in der

Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase des Krankheitsverlaufs noch keine bzw. eine nur schwach ausgeprägte Symptomatik aufweisen. Dementsprechend wurden in der SOLAR-1-Studie bei den Subgruppenanalysen zu Patientinnen mit einem Baseline-ECOG-PS 0 bei den Endpunkten zur Krankheitssymptomatik keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt. Dagegen zeigten sich für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1, der auf eine stärker ausgeprägte Tumorsymptomatik hinweist, unter Alpelisib + Fulvestrant gegenüber dem Vergleichsarm signifikante Verbesserungen bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Schmerzen (HR: 0,34 [0,15; 0,74]; $p = 0,005$), EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (HR nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Alpelisib + Fulvestrant-Arm]; $p = 0,024$), EORTC QLQ-C30 Obstipation (HR: 0,10 [0,01; 0,78]; $p = 0,007$) und BPI-SF Schmerz-Interferenz-Index (HR: 0,44 [0,19; 1,01]; $p = 0,043$).

Gesundheitszustand

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. In der Gesamtpopulation zeigten sich bei den Zeiten bis zu einer anhaltend klinisch relevanten Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Effektmodifikationen waren ebenso wie bei der Krankheitssymptomatik durch das Merkmal Baseline-ECOG-PS festzustellen: Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 profitierten von Alpelisib + Fulvestrant durch gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verzögerte Zeiten bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der körperlichen Funktionsskala (HR 0,51 [0,26; 0,99], $p = 0,043$) und bei der Rollenfunktion (HR 0,44 [0,23; 0,83], $p = 0,009$).

Verträglichkeit

Bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Alpelisib + Fulvestrant (HR: 2,57 [2,01; 3,27]; $p < 0,001$ bzw. HR: 4,03 [2,95; 5,49]; $p < 0,001$ bzw. HR: 1,96 [1,19; 2,98]; $p < 0,001$ bzw. HR: 4,89 [2,46; 9,71]; $p < 0,001$). Diese Unterschiede waren zum einen maßgeblich durch transiente und reversible Hyperglykämien bedingt. Diese sind mit Standardmaßnahmen in der Regel oral therapierbar und verursachen als Laborbefunde bei den Patientinnen bei rechtzeitiger Therapie keine Beschwerden. Zum anderen traten häufig Hautreaktionen (Exanthem/Hautausschlag) und gastrointestinale Ereignisse auf. Auch diese sind in der Regel transient und gut behandelbar.

Die Nebenwirkungen von Alpelisib lassen sich durch ein entsprechendes Monitoring, therapeutische Maßnahmen und/oder Dosisreduktionen/-unterbrechungen gut kontrollieren [14]. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Alpelisib + Fulvestrant-Arm im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient, gut behandelbar und/oder nicht patientenrelevant eingestuft.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Therapie mit Alpelisib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant in der Gesamtpopulation zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung und bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 zu signifikanten Verbesserungen bei vier Parametern zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Schmerzen, EORTC QLQ-C30 Dyspnoe, EORTC QLQ-C30 Obstipation, BPI-SF Schmerz-Interferenz-Index). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch unerwünschte Ereignisse nicht beeinträchtigt und bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 in den Skalen zur körperlichen Funktion und zur Rollenfunktion signifikant verbessert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Phase-III-Studie SOLAR-1, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen Brustkrebs bei Fortschreiten der Erkrankung nach oder unter einer Aromatasehemmer-Therapie evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich:

Beim progressionsfreien Überleben zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Alpelisib + Fulvestrant bei einer Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 36 % gegenüber dem Vergleichsarm (HR: 0,64 [0,50; 0,81]; $p = 0,0002$). Dabei handelt es sich um eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV. Für die weiteren Morbiditäts-Endpunkte (Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation, da bei vielen Patientinnen aufgrund der fehlenden oder nur schwach ausgeprägten Symptomatik keine Verbesserungen zu erzielen waren. Dagegen zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Baseline-ECOG-PS: Bei Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 waren signifikante Vorteile für den Alpelisib + Fulvestrant-Arm bei den Parametern zur Krankheitssymptomatik EORTC QLQ-C30 Schmerzen (HR: 0,34 [0,15; 0,74];

p = 0,005), EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (HR nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Alpelisib + Fulvestrant-Arm]; p = 0,024), EORTC QLQ-C30 Obstipation (HR: 0,10 [0,01; 0,78]; p = 0,007) sowie BPI-SF Schmerz-Interferenz-Index (HR: 0,44 [0,19; 1,01]; p = 0,043) festzustellen. Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich in der Nutzenkategorie „**Morbidität**“ für die Gesamtpopulation ein **beträchtlicher Zusatznutzen** und für Patientinnen mit einem Baseline-ECOG-PS 1 ein **erheblicher Zusatznutzen** von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Nutzenkategorie Mortalität wurde in der Gesamtpopulation keine Signifikanz zugunsten von Alpelisib + Fulvestrant erreicht (Reduktion des Sterberisikos gemäß dem dritten Datenschnitt um 14 %; HR: 0,86 [0,64; 1,15]; p = 0,30). Das mediane Gesamtüberleben war im Alpelisib + Fulvestrant-Arm gegenüber dem Vergleichsarm um 7,9 Monate verlängert (39,3 vs. 31,4 Monate). Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Alpelisib plus Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Dimension „**Mortalität**“ nicht belegt.

Bei den Lebensqualitätsparametern waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation festzustellen. Auch wenn der Zusatznutzen in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ daher als nicht belegt einzustufen ist, zeigen die Ergebnisse der SOLAR-1-Studie, dass die Lebensqualität unter der Behandlung mit der Alpelisib + Fulvestrant-Kombination auf einem vergleichbaren Niveau wie unter der Fulvestrant-Monotherapie gehalten wird und somit Vorteile der Alpelisib + Fulvestrant-Therapie in der Dimension „Morbidität“ nicht mit Einbußen bei der Lebensqualität einhergehen.

Für Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 war in der körperlichen Funktionsskala (HR 0,51 [0,26; 0,99], p = 0,043) und bei der Rollenfunktion (HR 0,44 [0,23; 0,83], p = 0,009) ein Effekt nachweisbar. Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich für Patientinnen mit einem Baseline-ECOG-PS 1 in der Nutzenkategorie „**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Für die Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie „unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ ergaben sich jeweils statistisch signifikante Nachteile von Alpelisib + Fulvestrant. Diese waren maßgeblich durch transiente und reversible Hyperglykämien, gastrointestinale Störungen und Exantheme/Hautausschläge bedingt, bei denen mit prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen jeweils Reduktionen von Häufigkeit und Schwere erreicht werden können. Die unerwünschten Ereignisse führten im Vergleich zu Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar und/oder nicht patientenrelevant eingestuft und rechtfertigen daher **keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens**.

Fazit

Der Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) ergibt sich aus der Verzögerung der Krankheitsprogression. Zugleich belegen die vorgelegten Daten, dass die Nebenwirkungen von Alpelisib + Fulvestrant nicht mit einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind. In der Gesamtschau verbleiben somit überwiegend positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit für die Gesamtpopulation im Indikationsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen. Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1 profitierten von Alpelisib + Fulvestrant darüber hinaus durch signifikante Vorteile gegenüber Fulvestrant bei der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wobei hier der Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit als **erheblich** einzustufen ist.

Tabelle 4-131: Ausmaß des Zusatznutzens Alpelisib + Fulvestrant vs. Fulvestrant

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019 und 3. Datenschnitt 23. April 2020)		
Gesamtüberleben (OS)	Gesamtpopulation: <u>2. Datenschnitt:</u> Median (Monate): 40,6 vs. 31,2 HR: 0,77 [0,56; 1,06]; p = 0,11 <u>3. Datenschnitt:</u> Median (Monate): 39,3 vs. 31,4 HR: 0,86 [0,64; 1,15]; p = 0,30	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: <u>2. Datenschnitt:</u> Median (Monate): 29,6 vs. 25,2 HR: 0,73 [0,44; 1,22]; p = 0,226 <u>3. Datenschnitt:</u> Median (Monate): 29,7 vs. 25,2 HR: 0,77 [0,47; 1,23]; p = 0,271	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Gesamtpopulation: Median (Monate): 11,0 vs. 5,7 HR: 0,64 [0,50; 0,81]; p = 0,0002 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 9,2 vs. 3,7 HR: 0,59 [0,38; 0,90]; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung** Fatigue	Gesamtpopulation: Median (Monate): 27,6 vs. 25,0 HR: 1,04 [0,71; 1,52]; p = 0,873	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 12,9 HR: 0,60 [0,31; 1,16]; p = 0,117	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,83 [0,12; 5,94]; p = 0,855	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1:	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,00 [0,00; n.i.A]; p = 0,488	
Schmerzen	Gesamtpopulation: Median (Monate): 33,2 vs. n.e. HR: 0,83 [0,53; 1,31]; p = 0,427	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 35,9 vs. 9,2 HR: 0,34 [0,15; 0,74]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Dyspnoe	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,37 [0,10; 1,44]; p = 0,135	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,00 [0,00; n.i.A]; p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Schlaflosigkeit	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,78 [0,39; 1,54]; p = 0,439	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,74 [0,25; 2,14]; p = 0,571	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,01 [0,45; 2,30]; p = 0,975	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,77 [0,18; 3,31]; p = 0,724	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,49 [0,18; 1,33]; p = 0,151	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,10 [0,01; 0,78]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Diarrhoe	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,62 [0,15; 17,92]; p = 0,692	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,177	Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – Zeit bis zur Verschlechterung*** Stärkster Schmerz	Gesamtpopulation: Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 1,08 [0,68; 1,70]; p = 0,735	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 38,7 vs. 14,8 HR: 0,65 [0,29; 1,45]; p = 0,278	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz-Schweregrad-Index	Gesamtpopulation: Median (Monate): 24,9 vs. n.e. HR: 1,00 [0,68; 1,49]; p = 0,966	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 38,7 vs. 9,2 HR: 0,51 [0,26; 1,01]; p = 0,050	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz-Interferenz-Index	Gesamtpopulation: Median (Monate): 41,5 vs. n.e. HR: 0,90 [0,60; 1,37]; p = 0,639	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. 11,2 HR: 0,44 [0,19; 1,01]; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung[§] 7 Punkte-Kriterium	Gesamtpopulation: Median (Monate): 30,4 vs. 18,4 HR: 0,93 [0,65; 1,34]; p = 0,671	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 17,3 vs. 14,8 HR: 1,07 [0,55; 2,11]; p = 0,864	Zusatznutzen nicht belegt
10 Punkte-Kriterium	Gesamtpopulation: Median (Monate): 33,1 vs. 22,1 HR: 0,82 [0,56; 1,19]; p = 0,268	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 35,9 vs. 14,8 HR: 0,87 [0,43; 1,76]; p = 0,694	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ- C30) – Zeit bis zur Verschlechterung^{§§} Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Gesamtpopulation: Median (Monate): 19,4 vs. 20,0 HR: 1,04 [0,74; 1,48]; p = 0,839	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 11,5 HR: 0,68 [0,36; 1,31]; p = 0,244	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 30,4 vs. 24,9 HR: 0,77 [0,52; 1,13]; p = 0,179	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 7,5 HR: 0,51 [0,26; 0,99]; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Rollenfunktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 22,1 vs. 25,0 HR: 0,84 [0,58; 1,22]; p = 0,360	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 19,5 vs. 3,7 HR: 0,44 [0,23; 0,83]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Emotionale Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 24,9 vs. 26,9 HR: 0,99 [0,68; 1,44]; p = 0,943	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 19,5 vs. 12,0 HR: 0,54 [0,27; 1,05]; p = 0,059	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 31,9 vs. 25,6 HR: 0,83 [0,56; 1,24]; p = 0,375	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 33,1 vs. 14,3 HR: 0,61 [0,30; 1,28]; p = 0,191	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Soziale Funktion	Gesamtpopulation: Median (Monate): 30,4 vs. 30,4 HR: 1,15 [0,77; 1,71]; p = 0,517	Zusatznutzen nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,7 vs. 14,8 HR: 0,59 [0,28; 1,26]; p = 0,162	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Gesamtpopulation: Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 4,03 [2,95; 5,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 3,54 [2,13; 5,87]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Gesamtpopulation: Median (Monate): 27,3 vs. n.e. HR: 1,96 [1,29; 2,98]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 27,3 vs. n.e. HR: 2,12 [1,02; 4,43]; p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[†] führten	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,89 [2,46; 9,71]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 3,70 [1,20; 11,39]; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) Hyperglykämie	Gesamtpopulation: Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 10,96 [6,57; 18,29]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 0,5 vs. n.e. HR: 11,91 [4,98; 28,51]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Exanthem/Hautausschlag	Gesamtpopulation: Median (Monate): 1,2 vs. n.e. HR: 9,84 [5,71; 16,96]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 3,8 vs. n.e. HR: 21,25 [5,03; 89,89]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwere kutane Reaktionen	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,081	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: nicht berechnet (kein Ereignis)	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen	Gesamtpopulation: Median (Monate): 38,7 vs. n.e. HR: 4,16 [1,82; 9,52]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 3,42 [0,69; 16,99]; p = 0,109	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,73 [0,16; 19,15]; p = 0,651	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: n.i.P; p = 0,363	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gastrointestinale Toxizität	Gesamtpopulation: Median (Monate): 0,9 vs. n.e. HR: 3,97 [2,86; 5,50]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): 1,0 vs. n.e. HR: 3,13 [1,78; 5,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Endpunktkategorie Endpunkt	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Zeit bis zum ersten Ereignis; Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Pankreatitis	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,97 [0,46; 2,04]; p = 0,932	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,51 [0,12; 2,17]; p = 0,357	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Osteonekrose des Kiefers	Gesamtpopulation: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 4,39 [0,97; 19,88]; p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens[‡]
	Baseline-ECOG-PS 1: Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,62 [0,03; 11,34]; p = 0,746	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>† Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Alpelisib bzw. Placebo und/oder Fulvestrant, d. h. eine Beendigung der Fulvestrant-Behandlung unter Fortführung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung war im Rahmen der Studie ebenso gestattet wie die Beendigung der Alpelisib- bzw. Placebo-Behandlung unter Fortführung der Fulvestrant-Behandlung. Abbrüche der Studienmedikationen wegen unerwünschter Ereignisse: Alpelisib + Fulvestrant-Arm 26,0 % Alpelisib und 3,6 % Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant-Arm 5,8 % Placebo und 1,8 % Fulvestrant.</p> <p>‡ Überwiegend nicht-schwere Osteonekrose des Kiefers (CTCAE-Grad 1/2). CTCAE-Grad 3/4-Ereignisse lagen bei 4 von 11 Kieferosteonekrosen im Alpelisib + Fulvestrant-Arm vor (kein signifikanter Unterschied versus Placebo + Fulvestrant: p = 0,067). Alle 11 Osteonekrosen des Kiefers traten bei Patientinnen auf, die mit Bisphosphonaten oder Denosumab vor/nach Einleitung der Alpelisib-Therapie behandelt worden waren. Daher wurde in die Fachinformation u. a. ein Passus aufgenommen, wonach Vorsicht geboten ist, wenn Alpelisib und Bisphosphonate oder Denosumab entweder gleichzeitig oder sequenziell verwendet werden.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status ; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; n.i., nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis; n.i.A, nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Alpelisib + Fulvestrant-Arm; n.i.P, nicht sinnvoll interpretierbar, da kein Ereignis im Placebo + Fulvestrant-Arm; OS, Overall survival; PFS, Progression-free survival; SOC, System Organ Class; VAS, Visual analogue scale</p>		

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-132: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Postmenopausale Frauen und Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mamakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1).	<u>Gesamtpopulation:</u> Beträchtlich <u>Patientinnen mit Baseline-ECOG-PS 1:</u> Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²², Molenberghs 2010²³). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁴) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁵) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

²² Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²³ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁴ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁵ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Piqray®. Stand: Juli 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-010; Wirkstoff: Alpelisib. 2019.
3. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Faslodex® 250 mg Injektionslösung. Stand: April 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet). 2015 [abgerufen am 05.02.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ribociclib. 2018 [abgerufen am 25.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 918, Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2020 [abgerufen am 28.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A20-22_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant). 2019 [abgerufen am 25.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5884/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Fulvestrant_D-430_TrG.pdf.

8. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(3):603-9.

9. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results Cancer Res.* 2014;197:11-29.

10. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer.* 2004;91(3):504-11.

11. Muller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast.* 2018;37:154-60.

12. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG). Berlin, 23.03.2018 – Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Dossierbewertung A17-45 Ribociclib (Mammakarzinom). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2018;78(06):551-5.

13. iOMEDICO. Tumorregister Mammakarzinom TMK, Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben, Anzahl Behandlungslinien, Behandlungsdauer pro Linie [VERTRAULICH]. 2017.

14. Rugo HS, Andre F, Yamashita T, Cerda H, Toledano I, Stemmer SM, et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2020.

15. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019 [abgerufen am 09.12.2019]. Abrufbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0. 2017 [abgerufen am 09.12.2019]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

17. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.

18. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017 [abgerufen am 21.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: Januar 2020 (Inkraft: 05.06.2020) [abgerufen am 21.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2168/VerfO_2020-01-16_iK-2020-06-05.pdf.

20. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
21. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry. 2018 [abgerufen am 09.12.2019]. Abrufbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011 [abgerufen am 09.12.2019]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf.
23. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2012 [abgerufen am 09.12.2019]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.
24. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. 2018 [abgerufen am 14.06.2019]. Abrufbar unter: <http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs. 2011 [abgerufen am 16.01.2020]. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1309/2011-03-17-DMP-Brustkrebs-Empfehlungen%20zur%20Aktualisierung.pdf>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ribociclib. 2018 [abgerufen am 17.04.2019]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5527/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_ZD.pdf.
28. Zylka-Menhorn V. Onkologische Studien. Ringen um "optimale" Endpunkte. *Dtsch Arztebl*. 2017;114(11):A532.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 437, Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau, Abschlussbericht, A10-03. Version 1.0. 2016 [abgerufen am 05.02.2020]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet). 2016 [abgerufen am 05.02.2020].

Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf.

31. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1277-80.

32. Novartis Pharma GmbH. Clinical study report CBYL719C2301 (SOLAR-1): A Phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment [VERTRAULICH]. 2018.

33. Novartis Pharma GmbH. Oncology Clinical Protocol CBYL719C2301: SOLAR-1: A phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment [VERTRAULICH]. 2016.

34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 291, Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015 [abgerufen am 29.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A14-48_Enzalutamid-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 290, Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015 [abgerufen am 29.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-738/2015-03-30_A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 318, Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015 [abgerufen am 29.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 214, Trastuzumab Emtansin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014 [abgerufen am 16.08.2019]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf.

38. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.

39. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:106.

40. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer*. 2000;36(14):1796-807.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 674, Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung

gemäß § 35a SGB V. 2018 [abgerufen am 29.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A18-45_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

42. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.

43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 562, Daratumumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A17-40_Daratumumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). 2016 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf.

45. Costa WA, Monteiro MN, Queiroz JF, Goncalves AK. Pain and quality of life in breast cancer patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(12):758-63.

46. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore.* 1994;23(2):129-38.

47. Kumar SP. Utilization of brief pain inventory as an assessment tool for pain in patients with cancer: a focused review. *Indian J Palliat Care.* 2011;17(2):108-15.

48. Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, et al. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage.* 1999;18(3):180-7.

49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (Frühe) Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO zum Wirkstoff: Asfotase alfa. 2016 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1192/2015-12-23_Nutzenbewertung-G-BA_Asfotase%20alfa.pdf.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (Frühe) Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO zum Wirkstoff: Ixazomib. 2017 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1784/2017-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ixazomib_Aktualisierung_D-272.pdf.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Migalastat. 2016 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4076/2016-12-01_AM-RL-XII_Migalastat_D-225_TrG.pdf.

52. Mathias SD, Crosby RD, Qian Y, Chung K. Estimating minimally important differences (MID) for the worst pain rating of the brief pain inventory (BPI)-short form (SF). *J Clin Oncol.* 2010;15_suppl:6112.

53. Mathias SD, Crosby RD, Qian Y, Jiang Q, Dansey R, Chung K. Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory-Short Form. *J Support Oncol.* 2011;9(2):72-8.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). 2018 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 605, Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A17-64_Abirateronacetat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
56. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
57. Amelung VE, Mühlbacher A, Krautz, C. Gabler Wirtschaftslexikon; Stichwort EQ-5D (EuroQol). 2018 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: <https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/eq-5d-euroqol-51755/version-274910>.
58. Müller T. „Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung“ – Sichtweise des G-BA. 2017 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: <https://www.vfa-patientenportal.de/download/presentation-mueller>.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 460, Eribulin (Liposarkom) – Addendum zum Auftrag A16-31. 2016 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1672/2016-12-01_AM-RL-XII_Eribulin_nAWG_D-234_Addendum.pdf.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 313, Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-12_Fingolimod_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
61. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 353, Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1186/2015-12-28_A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
63. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
64. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(2):102-9.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). 2018 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf.

66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trametinib. 2016 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 438, Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-24. 2016 [abgerufen am 30.04.2020]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A16-56_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A16-24.pdf.
68. Aidelsburger P. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Gutachen für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. - Juli 2008. 2008 [abgerufen am 09.12.2019]. Abrufbar unter: https://www.gerechte-gesundheit.de/uploads/tx_ggmain/presentation/gutachten_2_als_pdf-File.pdf.
69. Klakow-Franck R. Die Bedeutung von Lebensqualität – für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2013 [abgerufen am 08.05.2020]. Abrufbar unter: http://www.iqwig.de/download/HS13_Klakow-Franck_Die_Bedeutung_von_Lebensqualitaet_fuer_den_G-BA.pdf.
70. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.3. AWMF-Registernummer: 032-045OL Stand: Februar 2020 [abgerufen am 28.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf.
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 509, Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017 [abgerufen am 11.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2018 [abgerufen am 11.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). 2018 [abgerufen am 11.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4878/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_TrG.pdf.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib.

2015 [abgerufen am 11.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf.

75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung). 2017 [abgerufen am 11.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_BAnz.pdf.

76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 354, Trametinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015 [abgerufen am 11.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1180/2015-12-28_A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 204, Addendum zum Auftrag A13-33 (Enzalutamid). 2014 [abgerufen am 11.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1864/2013-09-01-D-073_Enzalutamid_Addendum.pdf.

78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 149, Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012 [abgerufen am 11.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf.

79. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol. 2018;29(8):1634-57.

80. American Diabetes Association (ADA). American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2017. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S1-S135.

81. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. Lancet. 2005;365(9454):176-86.

82. Bestehorn M, Tunder R. AMNOG – Erste Erfahrungen und mögliche Auswirkungen auf die Klinische Forschung. PharmacoEcon Ger Res Artic 2013;11(1):3-11.

83. Cook DI, GebSKI VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. Med J Aust. 2004;180(6):289-91.

84. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. Lancet. 2000;355(9209):1064-9.

85. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. Ann Intern Med. 1992;116(1):78-84.

86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (Urothelkarzinom). 2018 [abgerufen am 11.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4877/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_TrG.pdf.

87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 2016 [abgerufen am 11.05.2020].

Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf.

88. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-40.

89. ClinicalTrials.gov. Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Which Progressed on or After Aromatase Inhibitor Treatment (SOLAR-1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 11.06.2020; abgerufen am 14.07.2020]. Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437318>.

90. EU Clinical Trials Register. SOLAR-1: A phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment. 2015 [abgerufen am 14.07.2020]. Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000340-42/DE>.

91. ICTRP WHO. Clinical study to determine the efficacy and safety of alpelisib and fulvestrant in men and postmenopausal women with advanced stage of breast cancer which progressed on or after the treatment of Aromatase Inhibitor. 2016 [Zuletzt aktualisiert 30.06.2020; abgerufen am 14.07.2020]. Abrufbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/06/007016>.

92. ICTRP WHO. Study assessing the efficacy and safety of alpelisib plus fulvestrant in men and postmenopausal women with advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment. 2016 [Zuletzt aktualisiert 15.06.2020; abgerufen am 14.07.2020]. Abrufbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-044-15>.

93. ICTRP WHO. Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Which Progressed on or After Aromatase Inhibitor Treatment. 2015 [Zuletzt aktualisiert 22.06.2020; abgerufen am 14.07.2020]. Abrufbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437318>.

94. Janku F, Hong DS, Fu S, Piha-Paul SA, Naing A, Falchook GS, et al. Assessing PIK3CA and PTEN in early-phase trials with PI3K/AKT/mTOR inhibitors. *Cell Rep*. 2014;6(2):377-87.

95. Baselga J, Im S-A, Iwata H, Clemons M, Ito Y, Awada A, et al. Abstract S6-01: PIK3CA status in circulating tumor DNA (ctDNA) predicts efficacy of buparlisib (BUP) plus fulvestrant (FULV) in postmenopausal women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (BC): First results from the randomized, phase III BELLE-2 trial. *Cancer Research*. 2016;76:S6-01-S6-.

96. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo H, et al. Alpelisib + fulvestrant for HR+, HER2- advanced breast cancer: Results of the Phase III SOLAR-1 trial. *European Society for Medical Oncology (ESMO), Munich*. 2018.

97. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199-212.

98. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). *Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom des Mannes*. 2016 [abgerufen am 28.05.2020]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@view/html/index.html>.

99. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J.* 2009;15(5):401-5.
100. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR); IBRANCE International non-proprietary name: palbociclib; Procedure No. EMEA/H/C/003853/0000. 2016 [abgerufen am 17.01.2019]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf.
101. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001 [abgerufen am 25.05.2020]. Abrufbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 3 (DMP Brustkrebs) und Anlage 4 (Brustkrebs Dokumentation). 2017 [abgerufen am 14.06.2019]. Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4358/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs_TrG.pdf.
103. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 491, Palbociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017 [abgerufen am 25.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf.
104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 177, Pertuzumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013 [abgerufen am 25.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-257/2013-06-27_A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
105. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 660, Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018 [abgerufen am 25.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 576, Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017 [abgerufen am 25.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2106/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-313.pdf.
107. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 664, Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018 [abgerufen am 25.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A18-37_Cabozantinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
108. Novartis Pharma GmbH. Ergebnisse der post-hoc Analysen zur Studie SOLAR-1 [VERTRAULICH]. 2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁶] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁶ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-133: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.06.2020	
Zeitsegment	1974 to 2020 June 17	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp alpelisib/	744
2	(alpelisib* or Piqray or "byl 719" or byl719* or byl-719* or "nvp byl 719" or "nvp byl719" or NVP-BYL719).mp.	938
3	1217486-61-7.rn.	661
4	or/1-3	938
5	exp breast tumor/	529983
6	((breast adj6 cancer\$) or (breast adj6 neoplasm\$) or (breast adj6 carcinoma\$) or (breast adj6 tumour\$) or (breast adj6 tumor\$) or (breast adj6 adenocarcinom\$) or (breast adj6 malignanc\$)).mp.	618203
7	((mamma\$ adj6 cancer\$) or (mamma\$ adj6 neoplasm\$) or (mamma\$ adj6 carcinoma\$) or (mamma\$ adj6 tumour\$) or (mamma\$ adj6 tumor\$) or (mamma\$ adj6 adenocarcinom\$) or (mamma\$ adj6 malignanc\$)).mp.	47617
8	or/5-7	636310
9	random:.tw.	1542543
10	placebo:.mp.	454303
11	double-blind:.tw.	209862
12	or/9-11	1796784
13	and/4,8,12	101
14	remove duplicates from 13	95

Tabelle 4-134: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.06.2020	
Zeitsegment	1946 to June 17, 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(alpelisib* or Piqray or "byl 719" or byl719* or byl-719* or "nvp byl 719" or "nvp byl719" or NVP-BYL719).mp.	181
2	1217486-61-7.rm.	0
3	or/1-2	181
4	exp Breast Neoplasms/	290987
5	((breast adj6 cancer\$) or (breast adj6 neoplasm\$) or (breast adj6 carcinoma\$) or (breast adj6 tumour\$) or (breast adj6 tumor\$) or (breast adj6 adenocarcinom\$) or (breast adj6 malignanc\$)).mp.	400404
6	((mamma\$ adj6 cancer\$) or (mamma\$ adj6 neoplasm\$) or (mamma\$ adj6 carcinoma\$) or (mamma\$ adj6 tumour\$) or (mamma\$ adj6 tumor\$) or (mamma\$ adj6 adenocarcinom\$) or (mamma\$ adj6 malignanc\$)).mp.	47456
7	or/4-6	425576
8	randomized controlled trial.pt.	507821
9	randomized.mp.	844389
10	placebo.mp.	215437
11	or/8-10	907718
12	and/3,7,11	7
13	remove duplicates from 12	6

Tabelle 4-135: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.06.2020	
Zeitsegment	1991 to May 2020	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(alpelisib* or Piqray or "byl 719" or byl719* or byl-719* or "nvp byl 719" or "nvp byl719" or NVP-BYL719).mp.	77
2	remove duplicates from 1	76

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-136: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	19.06.2020
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	Search Terms = alpelisib OR Piqray OR byl719 OR byl-719 OR nvp-by1719 OR nvp-by1-719
Treffer	56

Tabelle 4-137: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Studienregister „International Clinical Trials Registry Platform“ (ICTRP)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://www.who.int/trialsearch
Datum der Suche	19.06.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	alpelisib OR Piqray OR byl719 OR byl-719 OR nvp-by1719 OR nvp-by1-719
Treffer	123 Einträge zu 64 Treffern

Tabelle 4-138: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Studienregister „EU Clinical Trials Register“ (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	19.06.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	alpelisib OR Piqray OR "byl 719" or byl719 or byl-719 OR "nvp byl 719" OR "nvp byl719" OR NVP-BYL719
Treffer	14

Tabelle 4-139: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Arzneimittelinformationssystem AMIS

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html
Datum der Suche	24.06.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Piqray OR alpelisib OR byl 719 OR nvp-by1 719
Treffer	0

Tabelle 4-140: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Data Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	24.06.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Piqray OR alpelisib OR byl719 OR byl-719 OR nvp-byl719 OR nvp-byl-719
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	CTRI/2016/06/007016. Clinical study to determine the efficacy and safety of alpelisib and fulvestrant in men and postmenopausal women with advanced stage of breast cancer which progressed on or after the treatment of Aromatase Inhibitor A phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/06/007016 . 2016.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
2	PER-044-15. Study assessing the efficacy and safety of alpelisib plus fulvestrant in men and postmenopausal women with advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment. SOLAR-1: a phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-044-15 . 2016.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
3	EUCTR2015-000340-42-SE. A clinical study to investigate the therapeutic benefit and safety of combining alpelisib and fulvestrant in the treatment of men and postmenopausal women with advanced breast cancer whose disease came back while on or after treatment with an aromatase inhibitor	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt

	SOLAR-1: a phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment - SOLAR-1. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000340-42-SE . 2015.	
4	NCT02437318. Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Which Progressed on or After Aromatase Inhibitor Treatment A Phase III Randomized Double-blind, Placebo Controlled Study of Alpelisib in Combination With Fulvestrant for Men and Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer Which Progressed on or After Aromatase Inhibitor Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02437318 . 2015.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ClinicalTrials.gov

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	NCT04300790. MedSIR. Study to Evaluate the Effect of Metformin in the Prevention of HG in HR[+]/HER2[-] PIK3CA-mut Advanced BC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300790	E2, Intervention nicht erfüllt
2	NCT04285723. Novartis Pharmaceuticals. Retrospective Chart Review Study of Patients With PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum Who Have Received Alpelisib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04285723	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	NCT04251533. Novartis Pharmaceuticals. Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib + Nab-paclitaxel in Subjects With Advanced TNBC Who Carry Either a PIK3CA Mutation or Have PTEN Loss Without PIK3CA Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04251533	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	NCT04216472. M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). Nab-paclitaxel and Alpelisib for the Treatment of Anthracycline Refractory Triple Negative Breast Cancer With PIK3CA or PTEN Alterations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216472	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
5	NCT04208178. Novartis Pharmaceuticals. Study of Alpelisib (BYL719) in Combination With Trastuzumab and Pertuzumab as Maintenance Therapy in Patients With HER2-positive Advanced Breast Cancer With a PIK3CA Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04208178	E2, Intervention nicht erfüllt

6	NCT04085653. Novartis Pharmaceuticals. Managed Access Program (MAP) to Provide Alpelisib (BYL719) for Patients With PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04085653	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
7	NCT03941782. New Mexico Cancer Care Alliance. Compassionate Use of BYL 719 Alpelisib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941782	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
8	NCT03706573. Novartis Pharmaceuticals. Managed Access Program to Provide Alpelisib for Patients With HR+ Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706573	E5, Studientyp nicht erfüllt
9	NCT03631953. Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Combination of Alpelisib and Trametinib in Progressive Refractory Meningiomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631953	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	NCT03601507. University of Arizona National Cancer Institute (NCI). Alpelisib in Treating Participants With Transorally Resectable HPV-Associated Stage I-IVA Oropharyngeal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601507	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	NCT03439046. Novartis Pharmaceuticals. Study of the Molecular Features of Postmenopausal Women With HR+ HER2-negative aBC on First-line Treatment With Ribociclib and Letrozole and, in Patients With a PIK3CA Mutation, on Second-line Treatment With Alpelisib Plus Fulvestrant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439046	E5, Studientyp nicht erfüllt
12	NCT03386162. UNICANCER. SAFIR PI3K A Phase II Randomized Trial Comparing Alpelisib and Fulvestrant Versus Chemotherapy as Maintenance Therapy in Patients With PIK3CA Mutated Advanced Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386162	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
13	NCT03207529. M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). Alpelisib and Enzalutamide in Treating Patients With Androgen Receptor and PTEN Positive Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207529	E2, Intervention nicht erfüllt

14	NCT03138070. Lawson Health Research Institute. A Window of Opportunity Study to Assess the Modulation of Biomarkers in Head and Neck Squamous Cell Cancer (HNSCC) By Preoperative Treatment With BYL719. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138070	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	NCT03056755. Novartis Pharmaceuticals. Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant or Letrozole, Based on Prior Endocrine Therapy, in Patients With PIK3CA Mutation With Advanced Breast Cancer Who Have Progressed on or After Prior Treatments. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056755	E5, Studientyp nicht erfüllt
16	NCT02734615. Novartis Pharmaceuticals. Phase I/Ib Trial of LSZ102 Single Agent or LSZ102 + LEE011 or LSZ102 + BYL719 in ER+ Breast Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734615	E2, Intervention nicht erfüllt
17	NCT02624557. Novartis Pharmaceuticals. Pharmacokinetic Study of Alpelisib in Subjects With Hepatic Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624557	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	NCT02620839. Pamela Munster University of California, San Francisco. Phase Ib Study of Alpelisib With Cisplatin in Patients With HPV+ Solid Tumor Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620839	E2, Intervention nicht erfüllt
19	NCT02550743. howard safran Brown University Lifespan Pharmaceuticals Corporation. BrUOG 302:BYL719, Capecitabine and Radiation for Rectal Cancer: A Brown University Oncology Research Group Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02550743	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	NCT02537223. University Health Network, Toronto Pharmaceuticals. Phase I Study of BYL719 in Combination With Cisplatin and Radiotherapy in Patients With Squamous Cell Head and Neck Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537223	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	NCT02506556. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia Pharmaceuticals. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) Alpha iNhibition In Advanced Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506556	E2, Intervention nicht erfüllt
22	NCT02379247. Priyanka Sharma Pharmaceuticals University of Kansas Medical Center.	E2, Intervention nicht erfüllt

	BYL719 and Nab-Paclitaxel in Locally Recurrent or Metastatic HER-2 Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379247	
23	NCT02298595. Julie E. Bauman, MD, MPH University of Pittsburgh. Cetuximab, Cisplatin and BYL719 for HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298595	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	NCT02282371. Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmaceuticals. Cetuximab + BYL719 + IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) in Stage III/IVB Head and Neck Squamous Cell Cancer (HNSCC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282371	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	NCT02273219. Richard D. Carvajal Columbia University. Trial of AEB071 in Combination With BYL719 in Patients With Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273219	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
26	NCT02276027. Novartis Pharmaceuticals. A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276027	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	NCT02167854. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Open-Label Study Evaluating the Safety and Tolerability of LJM716, BYL719 and Trastuzumab in Patients With Metastatic HER2+ Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167854	E2, Intervention nicht erfüllt
28	NCT02155088. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. BYL719 in Combination With Gemcitabine and (Nab)-Paclitaxel in Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155088	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
29	NCT02145312. Yonsei University. An Open Label, Single Arm, Multicenter Phase II Study of BYL719 in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Who Failed to Respond to Platinum-based Therapy.. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145312	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

30	NCT02144038. Novartis Pharmaceuticals. Study of the Safety and Effectiveness of LGH447 and BYL719 in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02144038	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
31	NCT02088684. Novartis Pharmaceuticals. Study of LEE011 With Fulvestrant and BYL719 or BKM120 in Advanced Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088684	E2, Intervention nicht erfüllt
32	NCT02077933. Novartis Pharmaceuticals. Study of Safety and Efficacy of Alpelisib With Everolimus or Alpelisib With Everolimus and Exemestane in Advanced Breast Cancer Patients, Renal Cell Cancer and Pancreatic Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077933	E2, Intervention nicht erfüllt
33	NCT02058381. Novartis Pharmaceuticals. A Phase Ib Dose De-escalation Study With BYL719 in Premenopausal Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058381	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
34	NCT02051751. Novartis Pharmaceuticals. A Study to Evaluate the Potential Benefit of the Addition of BYL719 to Paclitaxel in the Treatment of Breast Cancer and Head-and-neck Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051751	E2, Intervention nicht erfüllt
35	NCT02038010. Northwestern University National Cancer Institute (NCI). BYL719 + T-DM1 in HER2(+) Metastatic Breast Cancer Pts Who Progress on Prior Trastuzumab & Taxane Tx. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038010	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	NCT01928459. Novartis Pharmaceuticals. Phase 1b Trial of BGJ398/BYL719 in Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928459	E5, Studientyp nicht erfüllt
37	NCT01923168. Novartis Pharmaceuticals. Study of Letrozole With or Without BYL719 or Buparlisib, for the Neoadjuvant Treatment of Postmenopausal Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01923168	E2, Intervention nicht erfüllt
38	NCT01870505. Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmaceuticals. BYL719 Plus Letrozole or Exemestane for Patients With Hormone-Receptor Positive Locally-Advanced Unresectable or Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870505	E2, Intervention nicht erfüllt

39	NCT01872260. Novartis Pharmaceuticals. Study of LEE011, BYL719 and Letrozole in Advanced ER+ Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01872260	E2, Intervention nicht erfüllt
40	NCT01822613. Novartis Pharmaceuticals. Study of Safety & Efficacy of the Combination of LJM716 & BYL719 in Patients With Previously Treated Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822613	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
41	NCT01791478. Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). BYL719 and Letrozole in Post-Menopausal Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01791478	E2, Intervention nicht erfüllt
42	NCT01735968. Novartis Pharmaceuticals. A Dose-finding Study of a Combination of Imatinib and BYL719 in the Treatment of 3rd Line GIST Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735968	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
43	NCT01719380. Array BioPharma. Study of LGX818 and Cetuximab or LGX818, BYL719, and Cetuximab in BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719380	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
44	NCT01708161. Novartis Pharmaceuticals NantCell, Inc.. A Phase Ib/II Study of the Combination of BYL719 Plus AMG 479 in Adult Patients With Selected Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708161	E2, Intervention nicht erfüllt
45	NCT01623349. Dana-Farber Cancer Institute AstraZeneca. Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623349	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
46	NCT01613950. Novartis Pharmaceuticals. PI3K Inhibitor BYL719 in Combination With the HSP90 Inhibitor AUY922 in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613950	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
47	NCT01602315. Novartis Pharmaceuticals. A Phase Ib/II Study of BYL719 and Cetuximab in Recurrent or Metastatic	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602315	
48	NCT01449058. Array BioPharma. A Phase Ib Study of MEK162 Plus BYL719 in Adult Patients With Selected Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449058	E2, Intervention nicht erfüllt
49	NCT01387321. Novartis Pharmaceuticals. A Study of BYL719 in Adult Patients With Advanced Solid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387321	E5, Studientyp nicht erfüllt
50	NCT01300962. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Pharmaceuticals. Study of BKM120 or BYL719 and Capecitabine in Patients With Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300962	E2, Intervention nicht erfüllt
51	NCT01219699. Novartis Pharmaceuticals. A Study of BYL719 in Adult Patients With Advanced Solid Malignancies, Whose Tumors Have an Alteration of the PIK3CA Gene. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219699	E5, Studientyp nicht erfüllt
52	NCT03292250. Seoul National University Hospital Korean Cancer Study Group Chungnam National University Hospital. Korean Cancer Study Group: Translational bIomarker Driven UMBrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC)]. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292250	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
53	NCT02913131. Rahul Aggarwal National Institutes of Health (NIH) National Cancer Institute (NCI) University of California, San Francisco. Hyperpolarized C-13 Pyruvate as a Biomarker in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913131	E5, Studientyp nicht erfüllt
54	NCT04330625. Duke University. Glucagon Receptor Inhibition to Enable Breast Cancer Patients to Benefit From PI3K Inhibitor Therapy (REMD-477). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330625	E5, Studientyp nicht erfüllt
55	NCT04215003. Fudan University. A Clinical Trial of Breast Cancer Neo-adjuvant Therapy Based on Molecular Pathway in FUSCC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215003	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

ICTRP

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	NCT02506556. Peter MacCallum Cancer Centre. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) Alpha iNhibition In Advanced Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506556	E2, Intervention nicht erfüllt
2	EUCTR2012-005624-15-ES. Novartis Farmacéutica. Study of safety & efficacy of the combination of LJM716 & BYL719 in patients with previously treated esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005624-15	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	EUCTR2013-001862-41-ES. Novartis Farmacéutica. A phase II randomized, double-blind placebo controlled, study of letrozole with or without BYL719 or buparlisib, for the neoadjuvant treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	EUCTR2013-001018-14-DE. Novartis Pharma Services AG. Phase 1b trial of BGJ398/BYL719 in solid tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001018-14	E2, Intervention nicht erfüllt
5	EUCTR2016-004586-67-ES. Novartis Farmacéutica. Efficacy and safety of treatment with alpelisib plus endocrine therapy in patients with HR+, HER2- negative aBC, with PIK3CA mutations, whose disease has progressed on or after CDK 4/6 treatment with an aromatase inhibitor (AI) or fulvestrant. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004586-67	E5, Studientyp nicht erfüllt
6	EUCTR2012-002138-35-ES. Array BioPharma. Study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002138-35	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
7	NCT01449058. Array BioPharma. A Phase Ib Study of MEK162 Plus BYL719 in Adult Patients With Selected	E2, Intervention nicht erfüllt

	Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01449058	
8	NCT01822613. Novartis Pharmaceuticals. Study of Safety & Efficacy of the Combination of LJM716 & BYL719 in Patients With Previously Treated Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822613	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	NCT02038010. Northwestern University. BYL719 + T-DM1 in HER2(+) Metastatic Breast Cancer Pts Who Progress on Prior Trastuzumab & Taxane Tx. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02038010	E2, Intervention nicht erfüllt
10	NCT02051751. Novartis Pharmaceuticals. A Study to Evaluate the Potential Benefit of the Addition of BYL719 to Paclitaxel in the Treatment of Breast Cancer and Head-and-neck Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02051751	E2, Intervention nicht erfüllt
11	NCT02298595. Julie E. Bauman, MD, MPH. Cetuximab, Cisplatin and BYL719 for HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02298595	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	NCT03292250. Seoul National University Hospital. Korean Cancer Study Group: Translational biomarker Driven Umbrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC)]. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03292250	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
13	EUCTR2013-004587-65-IT. Novartis Farma. Study of LEE011 with fulvestrant and BYL719 or BKM120 in advanced breast cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004587-65	E2, Intervention nicht erfüllt
14	NCT01602315. Novartis Pharmaceuticals. A Phase Ib/II Study of BYL719 and Cetuximab in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01602315	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	NCT01923168. Novartis Pharmaceuticals. Study of Letrozole With or Without BYL719 or Buparlisib, for the Neoadjuvant Treatment of Postmenopausal Women. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01923168	E2, Intervention nicht erfüllt

16	NCT02624557. Novartis Pharmaceuticals. Pharmacokinetic Study of Alpelisib in Subjects With Hepatic Impairment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624557	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	NCT02273219. Richard D. Carvajal. Trial of AEB071 in Combination With BYL719 in Patients With Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02273219	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	NCT02145312. Yonsei University. An Open Label, Single Arm, Multicenter Phase II Study of BYL719 in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Who Failed to Respond to Platinum-based Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02145312	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
19	NCT01708161. Novartis Pharmaceuticals. A Phase Ib/II Study of the Combination of BYL719 Plus AMG 479 in Adult Patients With Selected Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01708161	E2, Intervention nicht erfüllt
20	NCT02144038. Novartis Pharmaceuticals. Study of the Safety and Effectiveness of LGH447 and BYL719 in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02144038	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	NCT01387321. Novartis Pharmaceuticals. A Study of BYL719 in Adult Patients With Advanced Solid Malignancies. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01387321	E2, Intervention nicht erfüllt
22	NCT02550743. howard safran. BrUOG 302:BYL719, Capecitabine and Radiation for Rectal Cancer: A Brown University Oncology Research Group Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02550743	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
23	KCT0003443. Chungnam National University Hospital. Open/ multicenter/single arm/ phase II/ biomarker driven umbrella trial for head and neck squamous cell carcinoma. http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=12124	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	NCT02537223. University Health Network. Phase I Study of BYL719 in Combination With Cisplatin and Radiotherapy in Patients With Squamous Cell Head and Neck Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02537223	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

25	NCT03138070. Lawson Health Research Institute. A Window of Opportunity Study to Assess the Modulation of Biomarkers in Head and Neck Squamous Cell Cancer (HNSCC) By Preoperative Treatment With BYL719. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138070	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
26	NCT01300962. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. Study of BKM120 or BYL719 and Capecitabine in Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01300962	E2, Intervention nicht erfüllt
27	NCT02167854. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Open-Label Study Evaluating the Safety and Tolerability of LJM716, BYL719 and Trastuzumab in Patients With Metastatic HER2+ Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02167854	E2, Intervention nicht erfüllt
28	NCT01623349. Dana-Farber Cancer Institute. Phase I Study of the Oral PI3kinase Inhibitor BKM120 or BYL719 and the Oral PARP Inhibitor Olaparib in Patients With Recurrent Triple Negative Breast Cancer or High Grade Serous Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01623349	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
29	NCT01735968. Novartis Pharmaceuticals. A Dose-finding Study of a Combination of Imatinib and BYL719 in the Treatment of 3rd Line GIST Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01735968	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	NCT01791478. Vanderbilt-Ingram Cancer Center. BYL719 and Letrozole in Post-Menopausal Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01791478	E2, Intervention nicht erfüllt
31	EUCTR2017-000154-19-FR. UNICANCER. A phase II randomized trial comparing alpelisib and fulvestrant versus chemotherapy as maintenance therapy in patients with PIK3CA mutated advanced breast cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000154-19	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
32	NCT02282371. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Cetuximab + BYL719 + IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) in Stage III/IVB Head and Neck	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Squamous Cell Cancer (HNSCC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02282371	
33	EUCTR2016-004586-67-GB. Novartis Pharma AG. Efficacy and safety of treatment with alpelisib plus endocrine therapy in patients with HR+, HER2- negative aBC, with PIK3CA mutations, whose disease has progressed on or after prior treatments. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004586-67	E5, Studientyp nicht erfüllt
34	NCT03601507. University of Arizona. Alpelisib in Treating Participants With Transorally Resectable HPV-Associated Stage I-IVA Oropharyngeal Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03601507	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
35	NCT03941782. New Mexico Cancer Care Alliance. Compassionate Use of BYL 719 Alpelisib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03941782	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	NCT02620839. Pamela Munster. Phase Ib Study of Alpelisib With Cisplatin in Patients With HPV+ Solid Tumor Malignancies. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02620839	E2, Intervention nicht erfüllt
37	ACTRN12615000850572. Peter MacCallum Cancer Centre. A Phase II exploratory, open-label, single arm study of BYL719 monotherapy, a selective PI3K alpha inhibitor, in adult patients with advanced breast cancer progressing after first line therapy. https://anzctr.org.au/ACTRN12615000850572.aspx	E5, Studientyp nicht erfüllt
38	ACTRN12619001117101. Breast Cancer Trials. BCT 1901 (CAPTURE): Women or men with oestrogen receptor positive, HER2 negative advanced breast cancer and PIK3CA mutant circulating DNA will be randomised to evaluate treatment with alpelisib plus fulvestrant compared with capecitabine on progression free survival. https://anzctr.org.au/ACTRN12619001117101.aspx	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
39	NCT01219699. Novartis Pharmaceuticals. A Study of BYL719 in Adult Patients With Advanced Solid Malignancies, Whose Tumors Have an Alteration of the PIK3CA Gene. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01219699	E5, Studientyp nicht erfüllt

40	NCT01613950. Novartis Pharmaceuticals. PI3K Inhibitor BYL719 in Combination With the HSP90 Inhibitor AUY922 in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01613950	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
41	NCT03706573. Novartis Pharmaceuticals. Managed Access Program to Provide Alpelisib for Patients With HR+ Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03706573	E5, Studientyp nicht erfüllt
42	NCT04216472. M.D. Anderson Cancer Center. Nab-paclitaxel and Alpelisib for the Treatment of Anthracycline Refractory Triple Negative Breast Cancer With PIK3CA or PTEN Alterations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04216472	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
43	NCT02058381. Novartis Pharmaceuticals. A Phase Ib Dose De-escalation Study With BYL719 in Premenopausal Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02058381	E2, Intervention nicht erfüllt
44	NCT04300790. MedSIR. Study to Evaluate the Effect of Metformin in the Prevention of HG in HR[+]/HER2[-] PIK3CA-mut Advanced BC Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04300790	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
45	NCT02379247. Priyanka Sharma. BYL719 and Nab-Paclitaxel in Locally Recurrent or Metastatic HER-2 Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02379247	E2, Intervention nicht erfüllt
46	NCT02077933. Novartis Pharmaceuticals. Study of Safety and Efficacy of Alpelisib With Everolimus or Alpelisib With Everolimus and Exemestane in Advanced Breast Cancer Patients, Renal Cell Cancer and Pancreatic Tumors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02077933	E2, Intervention nicht erfüllt
47	NCT03386162. UNICANCER. SAFIR PI3K A Phase II Randomized Trial Comparing Alpelisib and Fulvestrant Versus Chemotherapy as Maintenance Therapy in Patients With PIK3CA Mutated Advanced Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03386162	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
48	NCT03439046. Novartis Pharmaceuticals. Study of the Molecular Features of Postmenopausal Women With HR+ HER2-negative aBC on First-line Treatment With Ribociclib	E5, Studientyp nicht erfüllt

	and Letrozole and, in Patients With a PIK3CA Mutation, on Second-line Treatment With Alpelisib Plus Fulvestrant. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439046	
49	NCT01870505. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. BYL719 Plus Letrozole or Exemestane for Patients With Hormone-Receptor Positive Locally-Advanced Unresectable or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01870505	E2, Intervention nicht erfüllt
50	NCT02276027. Novartis Pharmaceuticals. A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02276027	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
51	NCT02734615. Novartis Pharmaceuticals. Phase I/Ib Trial of LSZ102 Single Agent or LSZ102 + LEE011 or LSZ102 + BYL719 in ER+ Breast Cancers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02734615	E2, Intervention nicht erfüllt
52	NCT03631953. Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Combination of Alpelisib and Trametinib in Progressive Refractory Meningiomas. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03631953	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
53	NCT04208178. Novartis Pharmaceuticals. Study of Alpelisib (BYL719) in Combination With Trastuzumab and Pertuzumab as Maintenance Therapy in Patients With HER2-positive Advanced Breast Cancer With a PIK3CA Mutation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04208178	E2, Intervention nicht erfüllt
54	CTRI/2017/09/009687. Novartis Healthcare Pvt Ltd. To check the Efficacy and Safety of Treatment With Alpelisib (BYL719) taken along with Endocrine Therapy in Patients With HR positive, HER2-negative advanced breast cancer, With PIK3CA Mutations, Whose Disease Has Progressed on or After CDK 4/6 Treatment With an Aromatase Inhibitor or Fulvestrant. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=18246	E5, Studientyp nicht erfüllt
55	CTRI/2020/05/025147. Armed Forces Medical Research Committee. Targeted Therapy of Advanced Biliary Tract Cancers - A Phase 2 Clinical Study.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=43196	
56	NCT03207529. M.D. Anderson Cancer Center. Alpelisib and Enzalutamide in Treating Patients With Androgen Receptor and PTEN Positive Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03207529	E2, Intervention nicht erfüllt
57	NCT04085653. Novartis Pharmaceuticals. Managed Access Program (MAP) to Provide Alpelisib (BYL719) for Patients With PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04085653	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
58	NCT01872260. Novartis Pharmaceuticals. Study of LEE011, BYL719 and Letrozole in Advanced ER+ Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01872260	E2, Intervention nicht erfüllt
59	NCT02155088. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. BYL719 in Combination With Gemcitabine and (Nab)-Paclitaxel in Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02155088	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
60	NCT04251533. Novartis Pharmaceuticals. Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib + Nab-paclitaxel in Subjects With Advanced TNBC Who Carry Either a PIK3CA Mutation or Have PTEN Loss Without PIK3CA Mutation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04251533	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
61	NCT04285723. Novartis Pharmaceuticals. Retrospective Chart Review Study of Patients With PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum Who Have Received Alpelisib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04285723	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

EU-CTR

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	2019-002741-37. Novartis Pharma AG. EPIK-B2: A two part, Phase III, multicenter, randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of alpelisib (BYL719) in combination with trastuzumab and pertuzumab as maintenance therapy in patients with HER2-positive advanced breast cancer with a PIK3CA mutation.	E2, Intervention nicht erfüllt

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002741-37	
2	2011-006017-34. Novartis Pharma Services AG. A phase Ib dose escalation/randomized phase II, multicenter, open-label study of BYL719 in combination with cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006017-34	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	2016-004586-67. Novartis Farmaceutica. phase II, multicenter, open-label, two-cohort, noncomparative study to assess the efficacy and safety of alpelisib plus fulvestrant or letrozole in patients with PIK3CA mutant, hormone receptor (HR) positive, HER2-negative advanced breast cancer (aBC), who have progressed on or after prior treatments. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004586-67	E5, Studientyp nicht erfüllt
4	2019-002637-11. Novartis Pharma AG. EPIK-B3: A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of alpelisib (BYL719) in combination with nab-paclitaxel in patients with advanced triple negative breast cancer with either phosphoinositide-3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) mutation or phosphatase and tensin homolog protein (PTEN) loss without PIK3CA mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002637-11	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
5	2017-000154-19. UNICANCER. A phase II randomized trial comparing alpelisib and fulvestrant versus chemotherapy as maintenance therapy in patients with PIK3CA mutated advanced breast cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000154-19	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
6	2013-001219-57. Novartis Farmaceutica. A phase Ib/II, multicenter, study of the combination of LEE011 and BYL719 with letrozole in adult patients with advanced ER+ breast cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001219-57	E2, Intervention nicht erfüllt
7	2013-001862-41. Novartis Farmaceutica. A phase II randomized, double-blind placebo controlled, study of letrozole with or without BYL719 or buparlisib, for the	E2, Intervention nicht erfüllt

	neoadjuvant treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001862-41	
8	2013-001018-14. Novartis Pharma Services AG. A phase Ib, open-label study of oral BGJ398 in combination with oral BYL719 in adult patients with select advanced solid tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001018-14	E2, Intervention nicht erfüllt
9	2013-004587-65. Novartis Farma. A phase Ib/II study of LEE011 in combination with fulvestrant and BYL719 or BKM120 in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2 negative locally recurrent or advanced metastatic breast cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004587-65	E2, Intervention nicht erfüllt
10	2012-005624-15. Novartis Farmaceutica. A phase Ib/II, open-label study of LJM716 in combination with BYL719 compared to taxane or irinotecan in patients with previously treated esophageal squamous cell carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005624-15	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	2012-002138-35. Array BioPharma. A phase Ib/II multi-center, open-label, dose escalation study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002138-35	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	2013-004959-21. Novartis Pharma Services AG. A phase Ib/II, multi-center, study of oral LGH447 in combination with oral BYL719 in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004959-21	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
13	2012-001962-13. Novartis Farmaceutica. A phase Ib/II open-label, multi-center study of the combination of BYL719 plus AMG 479 (ganitumab) in adult patients with selected advanced solid tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001962-13	E2, Intervention nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-141 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-141 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SOLAR-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung mit Alpelisib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo und Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinom mit Progression unter oder nach einer Therapie mit einem Aromatasehemmer.</p> <p>Primäres Studienziel: Vergleich der Kombinationsbehandlung mit Alpelisib und Fulvestrant gegenüber Placebo und Fulvestrant bei PIK3CA-mutiertem fortgeschrittenen Mammakarzinom bezüglich des progressionsfreien Überlebens.</p> <p>Zentrales sekundäres Studienziel: Vergleich der Kombinationsbehandlung mit Alpelisib und Fulvestrant gegenüber Placebo und Fulvestrant bei PIK3CA-mutiertem fortgeschrittenen Mammakarzinom in Bezug auf das Gesamtüberleben.</p> <p>Weitere sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aufbau Proof-of-Concept zum Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Alpelisib und Fulvestrant bezüglich des PFS bei Patientinnen ohne PIK3CA-Mutation. - Untersuchung der beiden Behandlungsarme bezüglich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen ohne PIK3CA-Mutation - Untersuchung der beiden Behandlungsarme und Kohorten bezüglich Gesamtansprechraten und „Klinische-Nutzen-Raten“. - Untersuchung der beiden Behandlungsarme und Kohorten bezüglich Zeit bis Verschlechterung des ECOG-PS. - Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant. - Untersuchung der Änderung des Global Health Status/QoL in beiden Behandlungsarmen und Kohorten. - Charakterisierung der Pharmakokinetik von Fulvestrant und von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant. - Untersuchung der Assoziation zwischen PIK3CA-Mutationsstatus, gemessen mittels zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) bei Baseline, und PFS unter Therapie mit Alpelisib.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschreibung der Zeit bis zum Ansprechen und der Dauer des Ansprechens in den beiden Behandlungsarmen und Kohorten. - Untersuchung der Relation der Exposition zum Ansprechen. - Untersuchung von potenziellen Unterschieden bei der Nutzung von Krankenhausressourcen in den beiden Behandlungsarmen und Kohorten. - Bestimmung der molekularen Veränderungen/Charakteristika, die mit dem Therapie-Ansprechen, der Therapie-Resistenz und/oder Sicherheit assoziiert sind. - Untersuchung der potentiellen Rolle von ctDNA als Surrogatendpunkt für das Monitoring des Therapieansprechens. - Untersuchung des Nutzens von Alpelisib bezüglich Knochenläsionen. - Untersuchung des Langzeit-Nutzens im Zeitraum zwischen PFS und Gesamtüberleben, d. h. Progression in der nächsten Therapielinie (PFS2).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, internationale, multizentrische Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung von Alpelisib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo und Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit Progression unter oder nach Aromatasehemmer-Therapie.</p> <p>Randomisierung der Patientinnen im Verhältnis 1:1 (Verumarm:Placeboarm), stratifiziert nach vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie (ja vs. nein) sowie dem Vorhandensein von Lungen und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und unter Bildung von zwei Kohorten gemäß PIK3CA-Mutation (ja/nein):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionsgruppe: Alpelisib (300 mg oral qd) kontinuierlich + Fulvestrant (500 mg intramuskuläre Injektion) an Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus, anschließend an Tag 1 jedes weiteren 28-Tage-Zyklus - Kontrollgruppe: Placebo (oral qd) kontinuierlich + Fulvestrant (500 mg intramuskuläre Injektion) an Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus, anschließend an Tag 1 jedes weiteren 28-Tage-Zyklus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vier Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Screening-Phase (35 Tage) - Randomisierte Behandlungsphase - Follow-up nach Behandlungsende (für Sicherheits- und Wirksamkeits-Follow-ups) - Follow-up zum Überleben nach Behandlungsende. <p>Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Tod oder Beendigung der Studie aus jeglichem anderen Grund fortgesetzt.</p> <p>Patientinnen in der Placebo + Fulvestrant-Gruppe durften in dieser Studie nicht auf Alpelisib + Fulvestrant wechseln.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde insgesamt fünfmal geändert. Folgende wesentliche Änderungen ergaben sich:</p> <p><u>Amendment 1 vom 09.03.2016, nachdem 92 Patientinnen randomisiert worden waren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Kohorte ohne PIK3CA-Mutation als sekundäres, Proof-of-Concept-Ziel, nachdem Daten aus einer Phase 1-Studie zu Alpelisib und aus einer Phase 3-Studie zu Buparlisib, einem anderen PI3K-Inhibitor, darauf hinwiesen, dass Patientinnen mit PIK3CA-Mutation einen größeren Nutzen vom PI3K-Inhibitor haben als Patientinnen ohne PIK3CA-Mutation. Dementsprechend waren das primäre und das zentrale sekundäre Studienziel (PFS sowie Gesamtüberleben) zwischen den Behandlungsgruppen an Patientinnen mit PIK3CA-Mutation zu vergleichen. Ein Alpha von 0,5% wurde dem Gruppenvergleich in der Kohorte ohne PIK3CA-Mutation zugeordnet und ein Alpha von 2% dem Gruppenvergleich in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation, um den Gesamt-Typ-1-Fehler zu kontrollieren. - Update bzgl. Ein-/Ausschlusskriterien, Monitoring und Anleitung zum Umgang mit Hyperglykämien und Hauttoxizitäten, nachdem jüngst eine Entwicklungsprogramm-übergreifende Sicherheitsbewertung zu Alpelisib erfolgt war. - Hinzufügen einer Nüchtern-Plasmaglukose-Bestimmung am Tag 8 im Zyklus 1. - Hinzufügen von Ein-/Ausschlusskriterien und Anleitungen zur Handhabung akuter Pankreatitiden. - Hinzufügen einer EKG-Untersuchung um den erwarteten T_{max}-Zeitpunkt (2 Std.) nach der Alpelisib-Einnahme.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 2 vom 30.08.2016, nachdem 317 Patientinnen randomisiert worden waren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Modifikation der Studienpopulation: Kein Einschluss mehr von Personen, die sensitiv bzgl. einer vorherigen endokrinen Therapie waren, d. h. Rezidiv \geq 12 Monate nach Beendigung einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und ohne Therapie bei metastasierter Erkrankung. - Hinzufügen eines zweiten Kriteriums zur Aussichtslosigkeit (futility) der Bewertung der bedingten Wahrscheinlichkeit eines klinisch relevanten PFS-Ergebnisses zur Kohorte mit PIK3CA-Mutation in Anbetracht der sich verändernden Therapielandschaft. - Aktualisierung der Anleitungen zur Handhabung von Hyperglykämien und Hauttoxizitäten gemäß Empfehlungen des Safety-Advisory-Boards. <p><u>Amendment 3 vom 14.12.2016, nachdem 443 Patientinnen randomisiert worden waren (n=214 mit PIK3CA-Mutation und n=229 ohne PIK3CA-Mutation):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung bzgl. Interimsanalyse zum PFS: Statt Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) als Stopp-Grenze zur PIK3CA-mutierten Kohorte Wechsel auf die strengere Haybittle-Peto-Grenze, welche einen frühen Stopp der Studie nur im Falle einer zwingenden und überwältigenden Evidenz gegen die Null-Hypothese erlaubt. - Sicherstellung, dass das Novartis-Clinical-Team bzgl. Therapiezuordnung in beiden Kohorten bis zu dem Zeitpunkt verblindet bleibt, bei dem die PIK3CA-mutierte Kohorte entblindet werden kann. Die Verantwortung zur Durchführung der finalen PFS-Analyse (und ersten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben) in der nicht PIK3CA-mutierten Kohorte wurde vom Novartis-Clinical-Team auf eine unabhängige Statistik-Gruppe übertragen. <p><u>Amendment 4 vom 22.11.2017, nachdem die letzte Patientin mit PIK3CA-Mutation am 21.07.2017 randomisiert worden war:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schaffung einer weitergehenden Klarheit bzgl. der Anleitung zur Handhabung von Hautreaktionen und subkutanen Reaktionen. <p><u>Amendment 5 vom 28.05.2020 unter Verwendung des Cut-off-Datums zur finalen OS-Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von verschiedenen Analysen, um Auswirkungen der COVID-19-Pandemie zu untersuchen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten und Patientinnen waren nur bei Zutreffen aller Kriterien für den Studieneinschluss geeignet.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsene \geq 18 Jahre alt und unterschriebene Einwilligungserklärung. 2. Adäquates Tumorgewebe zur Analyse des PIK3CA-Mutationsstatus verfügbar (entweder archiviertes Gewebe oder neue Tumorbiopsie, vorzugsweise nach jüngster Progression oder jüngstem Rezidiv). 3. PIK3CA-Mutationsstatus bestimmt. 4. Frauen müssen postmenopausal sein definiert durch: <ol style="list-style-type: none"> a. Vorherige bilaterale Oophorektomie oder b. Alter \geq 60 Jahre oder c. Alter $<$ 60 Jahre und Amenorrhoe für mindestens 12 Monate (ohne gleichzeitige Chemotherapie, Tamoxifen, Toremifen oder ovarielle Suppression) und FSH (follikelstimulierendes Hormon)- und Östradiol-Spiegel im Normalbereich für die Postmenopause. 5. Radiologischer oder objektiver Nachweis eines Rezidivs oder einer Progression. 6. Histologisch und/oder zytologisch bestätigte Diagnose eines HR-positiven (Östrogenrezeptor und/oder Progesteronrezeptor) Brustkrebses. 7. HER2-negativer Brustkrebs, definiert durch einen negativen in situ-Hybridisierungstest oder einen Immunohistochemie (IHC)-Status von 0, 1+ oder 2+. Bei einem ICH-Status von 2+ war ein negativer in situ Hybridisierungstest (FISH, CISH oder SISH) erforderlich. 8. Die Patientinnen hatten entweder <ul style="list-style-type: none"> - einen messbaren Tumor, d. h. mindestens eine messbare Läsion nach den RECIST 1.1-Kriterien (eine im Voraus bestrahlte Läsion wurde nur dann als Zielläsion gewertet, wenn ein eindeutiges Zeichen für einen Progress nach der Bestrahlung vorlag) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - mindestens eine überwiegend lytische Knochenläsion, wenn keine messbare Läsion vorhanden war (Patientinnen ohne messbare Läsion und mit nur einer vorwiegend lytischen Knochenläsion, die vorher bestrahlt wurde, konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn ein Progress der Knochenläsion nach der Bestrahlung belegt und dokumentiert war).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Fortgeschrittener Brustkrebs (lokoregionäres Rezidiv, welches einen kurativen Behandlungsansatz nicht zuließ, oder metastasierend). Möglich waren</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis einer Progression während einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 12 Monaten ab dem Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und ohne Therapie der metastasierten Erkrankung. - ein Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis einer Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und nachfolgend Progression mit dokumentiertem Nachweis der Progression während oder nach nur einer Linie zur endokrinen Therapie der metastasierten Erkrankung. - neu diagnostizierter fortgeschrittener Brustkrebs, dann Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis einer Progression während oder nach nur einer endokrinen Therapielinie. <p>Anmerkung: Patientinnen, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten hatten und dann nach einer endokrinen Therapielinie (entweder Antiöstrogen oder Aromatasehemmer) für die metastasierte Erkrankung progredient wurden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.</p> <p>10. Patientinnen mit Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach Aromatasehemmer-Therapie (d. h. Letrozol, Anastrozol, Exemestan). Die Aromatasehemmer-Therapie musste nicht die zuletzt durchgeführte Therapie sein.</p> <p>11. ECOG-Performance-Status 0 oder 1</p> <p>12. Adäquate Knochenmark- und Organfunktion, definiert über die folgenden Laborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9 / L$ - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9 / L$ - Hämoglobin $\geq 9,0 \text{ g/dL}$ - Kalzium (korrigiert in Bezug auf Serumalbumin) und Magnesium innerhalb des Normbereichs oder \leq Grad 1 gemäß NCI-CTCAE Version 4.03, wenn dies durch den Prüfarzt als klinisch nicht relevant beurteilt wird. - Kalium innerhalb des Normbereichs oder korrigiert - International Normalized Ratio (INR) $\leq 1,5$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin-Clearance ≥ 35 ml/min gemäß Cockcroft-Gault-Formel - Sofern keine Lebermetastasen, Alanin-Aminotransferasen (ALT) und Aspartat-Aminotransferasen (AST) $\leq 2,5 \times$ ULN (upper limit of normal), bei Patientinnen mit Lebermetastasen ALT und AST $\leq 5 \times$ ULN. - Gesamtserumbilirubin $< ULN$ mit Ausnahme von Patientinnen mit Gilbert's Syndrome, die nur bei $\leq 3,0 \times ULN$ oder direktes Bilirubin $\leq 1,5 \times ULN$ eingeschlossen werden können. - Nüchtern-Blutzucker ≤ 140 mg/dl (7,7 mmol/l)* und HbA1c $\leq 6,4\%$ (beide Kriterien müssen erfüllt sein). - Serum-Amylase nüchtern $\leq 2 \times ULN$ - Serum-Lipase nüchtern $\leq ULN$ <p>* Bei Patientinnen mit Nüchtern-Blutzucker ≥ 100 mg/dl und/oder HbA1c $\geq 5,7\%$ (d. h. Grenze zum Prädiabetes) beim Screening, Empfehlung zur Lebensstiländerung gemäß ADA-Guidelines, d. h. diätetische Beratung (z. B. kleine häufige Mahlzeiten, geringer Kohlenhydratanteil, ballaststoffreich, gleichmäßige Verteilung der Kohlenhydrateinnahme über den Tag verteilt, drei kleine Mahlzeiten und zwei kleine Snacks besser als eine große Mahlzeit) und Sport treiben. Die Konsultation eines Diabetologen wird sehr empfohlen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Für die Studie geeignete Patienten und Patientinnen erfüllten keines der folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Symptomatische viszerale Erkrankung oder eine Krankheitslast, die nach bestem Ermessen des Prüfarztes gegen eine endokrine Therapie sprach. 2. Bereits eine Chemotherapie (ausgenommen neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie), eine Therapie mit Fulvestrant oder jeglichen PI3K-, mTOR- oder AKT-Inhibitor erhalten. 3. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Alpelisib, Fulvestrant oder einen der Inhaltsstoffe von Alpelisib oder Fulvestrant. 4. Entzündlicher Brustkrebs zum Zeitpunkt des Screenings. 5. Gleichzeitige andere antineoplastische Therapie. 6. Große chirurgische Eingriffe innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation oder ohne Erholung von wesentlichen Nebenwirkungen. 7. Keine Erholung von toxischen Effekten einer vorhergehenden Antikrebstherapie auf NCI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>CTCAE Version 4.03-Grad ≤ 1. Ausnahme zu diesem Kriterium: Alopezie jeden Grades.</p> <p>8. Child-Pugh-Score B oder C.</p> <p>9. Strahlentherapie ≤ 4 Wochen oder lokal begrenzte, palliative Radiotherapie ≤ 2 Wochen vor Randomisierung und keine Erholung der Nebenwirkungen mit Kausalzusammenhang zur Therapie auf Grad 1 oder besser (ausgenommen Alopezie) und/oder eine Bestrahlung von ≥ 25 % des Knochenmarks.</p> <p>10. Gleichzeitig weitere maligne Erkrankung oder maligne Erkrankung innerhalb von drei Jahren vor Randomisierung mit Ausnahme von einem ausreichend behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom oder einem kurativ resezierten Zervixkarzinom.</p> <p>11. Brustkrebs-Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) außer bei Zutreffen der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschluss der vorherigen Therapie zu den ZNS-Metastasen (einschließlich Strahlentherapie und/oder Operation) ≥ 28 Tage vor Studienbeginn und - klinisch stabiler ZNS-Tumor zum Zeitpunkt des Screenings und - keine Einnahme von Steroiden und/oder Enzym-induzierender anti-epileptischer Medikation für Gehirnetastasen. <p>12. Festgestellter Diabetes mellitus Typ I oder nicht kontrollierter Diabetes mellitus Typ II (basierend auf Nüchtern-Blutzucker und HbA1c, siehe Einschlusskriterium Nr. 12).</p> <p>13. Beeinträchtigung der gastrointestinalen Funktion oder gastrointestinale Krankheit, die die Aufnahme der Studienmedikation wesentlich beeinflussen kann (z. B. ulzerative Erkrankungen, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Malabsorptionssyndrom oder Dünndarmresektion).</p> <p>14. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) (Test nicht vorgeschrieben).</p> <p>15. Andere schwere und/oder unkontrollierte gesundheitlichen Leiden, bei dem nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie kontraindiziert ist (z. B. chronisch aktive Hepatitis, schwere Leberfunktionseinschränkung etc.).</p> <p>16. Aktuell dokumentierte Pneumonitis (das Thorax-CT, welches bei Baseline zum Zwecke der Bewertung des Tumors angefertigt wurde, sollte zur Bestätigung, dass keine relevanten pulmonalen Komplikationen vorliegen, überprüft werden).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Klinisch signifikante, unkontrollierte Herzerkrankung und/oder kardiales Ereignis einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorgeschichte einer Angina pectoris, einer Koronararterien-Bypassoperation (CABG), symptomatische Perikarditis oder Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten vor Start der Studienmedikation. - Vorgeschichte einer dokumentierten Herzinsuffizienz (New York Heart Association functional classification III-IV). - Dokumentierte Kardiomyopathie. - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 50% bestimmt durch Multiple Gated Acquisition (MUGA) Scan oder Echokardiogramm (ECHO). - Vorgeschichte jeglicher Herzrhythmusstörungen (z. B. ventrikuläre Tachykardien), vollständiger Linksschenkelblock, hochgradiger atrioventrikulärer (AV)-Block (z. B. bifaszikulärer Block, Mobitz Typ II, und AV-Block dritten Grades), supraventrikuläre, Knotenarrhythmien, Herzreizleitungsstörung in den letzten 12 Monaten. - Nicht kontrollierter Bluthochdruck definiert als systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg mit oder ohne antihypertensive Medikation. Die Einleitung oder Anpassung von Antihypertensiva vor dem Screening ist zulässig. - Long-QT-Syndrom oder familiäre Vorgeschichte von idiopathischem plötzlichen Tod oder angeborenem Long-QT-Syndrom oder Zutreffen einer der folgenden Aspekte: <ul style="list-style-type: none"> - Risikofaktoren für Torsade-de-pointes (TdP)-Tachykardie einschließlich nicht eingestellter Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, Vorgeschichte von Herzversagen oder signifikanter/ symptomatischer Bradykardie. - Begleittherapien mit bekanntem Risiko, das QT-Intervall zu verlängern oder eine TdP-Tachykardie hervorzurufen, die nicht abgebrochen oder durch alternative Medikation ersetzt werden konnten. - Bradykardie (Ruhepuls < 50 Schläge pro Minute), gemessen durch EKG (Mittelwert von drei Messungen) oder Puls. - Zum Zeitpunkt des Screenings das QTcF-Intervall durch EKG nicht bestimmbar (d. h. unlesbar oder nicht interpretierbar) oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>korrigiertes QT (QTcF) > 450 msec bei Männern und > 460 msec bei Frauen (unter Verwendung der Fridericia-Korrekturformel). Jeweils bestimmt als Mittelwert aus drei EKG-Messungen beim Screening.</p> <p>18. Einnahme eines der folgenden Substanzen ohne die Möglichkeit, diese 7 Tage vor Start der Studienbehandlung abzusetzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Substanzen mit bekanntem Risiko zur Verlängerung des QT-Intervalls oder der Gefahr, Torsade de Points (TdP) hervorzurufen. - Pflanzliche Zubereitungen/ Medikamente. <p>19. Systemische Kortikosteroide gleichzeitig oder innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studientherapie oder noch nicht vollständige Erholung von Nebenwirkungen einer solchen Behandlung.</p> <p>Anmerkung: Die Verwendung folgender Kortikosteroide war erlaubt: Einzeldosen, topische Applikationen (z. B. zur Behandlung eines Ausschlags), Inhalationspräparate (z. B. für die Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen), Augentropfen oder lokale Injektionen (z. B. intra-artikulär).</p> <p>20. Sexuell aktive Männer, sofern diese nicht sterilisiert waren (mindestens 6 Monate vor dem Screening) oder Kondome während der Medikamenteneinnahme und mindestens 8 Monate nach Stopp der Alpelisib- und/oder Fulvestrant-Medikation verwendeten, und sollten keine Kinder zeugen in dieser Phase. Ein Kondom war auch bei vasktomierten Männern zu verwenden, um eine Weitergabe des Medikaments über die Samenflüssigkeit zu verhindern.</p> <p>21. Teilnahme an einer interventionellen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss oder innerhalb von 5-Halbwertszeiten des verabreichten Prüfpräparats, je nachdem welcher Zeitraum länger war.</p> <p>22. Nicht in der Lage, Studienanweisungen und -anforderungen zu verstehen und zu befolgen.</p> <p>23. Vorgeschichte einer akuten Pankreatitis innerhalb von einem Jahr vor dem Screening oder chronische Pankreatitis in der Anamnese.</p> <p>24. Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression innerhalb von mehr als 12 Monaten ab der Beendigung einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 34 Ländern durchgeführt (Anzahl der Zentren):</p> <p>Argentinien (6), Australien (5), Belgien (7), Brasilien (8), Bulgarien (5), Chile (4), Dänemark (6), Deutschland (24), Frankreich (17), Griechenland (4), Hong Kong (1), Indien (4), Israel (5), Italien (16), Japan (14), Kanada (9), Libanon (3), Mexiko (3), Niederlande (3), Österreich (4), Peru (3), Portugal (4), Kanada (9), Republik Korea (7), Rumänien (6), Russische Föderation (5), Spanien (20), Schweden (5), Taiwan Provinz von China (3), Thailand (2), Vereinigte Arabische Emirate (1), Tschechien (5), Ungarn (5), Vereinigtes Königreich (6), Vereinigte Staaten von Amerika (USA) (55).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsgruppe:</u></p> <p>Alpelisib kontinuierlich 1x täglich 300 mg oral (z. B. 2x 50 mg und 1x 200 mg Filmtabletten).</p> <p>Fulvestrant 500 mg zur intramuskulären Injektion an Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus, anschließend an Tag 1 ± 3 Tage jedes weiteren 28-Tage-Zyklus.</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u></p> <p>Placebo kontinuierlich 1x täglich 300 mg oral (z. B. 2x 50 mg und 1x 200 mg Filmtabletten).</p> <p>Fulvestrant 500 mg zur intramuskulären Injektion an Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus, anschließend an Tag 1 ± 3 Tage jedes weiteren 28-Tage-Zyklus.</p> <p>Patientinnen erhielten die Studienmedikation in ausreichender Menge zur Selbstverabreichung bis mindestens zum nächsten Besuchstermin. Die Abgabe von Fulvestrant erfolgte entsprechend der lokalen Verschreibungsinformation und -praxis.</p> <p>Der Prüfarzt oder sein Beauftragter instruierten die Probandin oder deren Betreuer, die Anweisungen zur Einnahme der Studienmedikation gemäß dem Protokoll zu befolgen. Unbenutzte Studienmedikation war zum Ende eines jeden Zyklus an das Studienzentrum zurückzugeben.</p> <p>Patientinnen wurden angewiesen die Alpelisib- bzw. Placebo-Dosis mit einem Glas Wasser immer ungefähr zur selben Tageszeit sofort nach einer Mahlzeit (vorzugsweise morgens nach dem Frühstück) einzunehmen mit Ausnahme von Tagen, an denen eine Blutentnahme in den Kliniken geplant war, wobei die Patientinnen die Dosis zu einem späteren Zeitpunkt in der Klinik einnehmen sollten. Wenn keine Mahlzeit eingenommen wurde, sollte die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einnahme mit einem Glas Wasser sofort nach einem Snack eingenommen werden.</p> <p>Wenn eine Dosis verpasst wurde, konnte diese sofort nach Nahrungsaufnahme innerhalb von 9 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit nachgeholt werden. Nach mehr als 9 Stunden sollte die Dosis für den Tag ausgelassen und die Dosis für den nächsten Tag zur gewöhnlichen Zeit eingenommen werden.</p> <p>Die Patientinnen wurden angewiesen, die Tabletten als Ganzes herunterzuschlucken und weder zu kauen noch zu zerdrücken. Wenn es während der Behandlung zu Erbrechen kam, war keine zusätzliche Dosierung bis zur nächsten geplanten Einnahme erlaubt.</p> <p>Fulvestrant wurde gemäß Fachinformation in Form von zwei 5 ml Injektionen langsam intramuskulär ins Gesäß verabreicht, je eine Injektion in jede Gesäßhälfte.</p> <p>Bei Apelisib/Placebo waren maximal zwei Dosisreduktionen von der Apelisib-300 mg-Startdosis auf 250 mg und 200 mg zulässig. Zudem wurden zum Management unerwünschter Ereignisse Kriterien für die Unterbrechung und erneuten Beginn der Apelisib/Placebo-Therapie definiert. Nachdem die Therapie wegen Toxizität mit geringerer Dosis fortgesetzt wurde, war keine Dosissteigerung mehr erlaubt. Wenn eine Dosisunterbrechung für mehr als 28 Tage notwendig war, musste Apelisib/Placebo dauerhaft abgesetzt werden, während die Fulvestrant-Therapie fortgesetzt werden konnte.</p> <p>Eine Anpassung der Dosierung von Fulvestrant war nicht erlaubt. Wenn Fulvestrant für mehr als 35 Tage seit der letzten geplanten Injektion unterbrochen wurde, musste dies dauerhaft abgesetzt werden, während Apelisib/Placebo fortgesetzt werden konnte.</p> <p>Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Tod oder Abbruch aus jeglichem anderen Grund fortgesetzt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der	<p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS), erhoben durch Prüfarzt, bei Patientinnen mit PIK3CA-Mutation:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) - Patientinnen ohne Progression wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation zensiert. - PFS erhoben durch BIRC wurde supportiv dargestellt. <p><u>Zentrales sekundäres Studienziel:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtüberleben (overall survival, OS) in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes <p><u>Weitere sekundäre Studienziele:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 2. PFS in der Kohorte ohne PIK3CA-Mutation: <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) - Patientinnen ohne Progression wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation zensiert. 3. OS in der Kohorte ohne PIK3CA-Mutation <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes 4. Tumoransprechen (erhoben durch Prüfartz) <ol style="list-style-type: none"> a. Gesamtansprechraten (overall response rate, ORR) getrennt für die Kohorten mit und ohne PIK3CA-Mutation <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patientinnen mit einem besten Gesamtansprechen in Form von einem bestätigten kompletten (complete response, CR) oder einem partiellen Ansprechen (partial response, PR); nach RECIST 1.1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> b. Klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR) getrennt für die Kohorten mit und ohne PIK3CA-Mutation <ul style="list-style-type: none"> - Anteil an Patientinnen mit einem besten Gesamtansprechen in Form von einer bestätigten CR oder PR oder einer stabilen Erkrankung (SD) oder Non-CR/Non-PD für 24 Wochen oder länger; nach RECIST 1.1 5. Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS getrennt für die Kohorten mit und ohne PIK3CA-Mutation <ul style="list-style-type: none"> a. Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung des ECOG-PS b. Dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens eine Kategorie ohne darauffolgende Verbesserung auf oder unter den Baseline-Wert oder Tod c. Patientinnen, die bis zum Datenschnitt keine Verschlechterung zeigten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Evaluation vor Datenschnitt zensiert 6. Sicherheit/Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> - Kontinuierliche Überwachung und Klassifikation unerwünschter Ereignisse nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events) Version 4.03 bis 30 Tage nach Beendigung der Therapie mit Studienmedikation 7. Patientenberichtete Zielgrößen <ul style="list-style-type: none"> - Erhebung mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life), EQ-5D-5L (EuroQoL 5-level, Version 4) und BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) 8. Pharmakokinetik von Alpelisib, in Kombination mit Fulvestrant <ul style="list-style-type: none"> - Pharmakokinetische Konzentrationen von Alpelisib zu verschiedenen Zeitpunkten 9. Assoziation zwischen PIK3CA-Mutationsstatus, wenn dieser mittels zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) bei Baseline gemessen wurde, und PFS unter Therapie mit Alpelisib: <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Patientinnen ohne Progression wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation zensiert <p><u>Explorative Ziele:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zeit bis zum Ansprechen getrennt für die Kohorten mit und ohne PIK3CA-Mutation <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR mit anschließender Bestätigung); nach RECIST 1.1 - Patientinnen ohne bestätigtes Ansprechen wurden zum Zeitpunkt ihrer längsten Nachbeobachtungszeit zensiert 2. Dauer des Ansprechens getrennt für die Kohorten mit und ohne PIK3CA-Mutation <ul style="list-style-type: none"> - Zeit vom dokumentierten Ansprechen (PR oder CR) des Tumors bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod durch die Krebserkrankung - Tumorevaluation mittels radiologischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Tumorevaluation. - Die Auswertung erfolgte nur für Patientinnen, die eine CR oder eine PR erreichten. 3. PFS bei der nächsten Therapielinie (PFS2) für die Kohorten mit und ohne PIK3CA-Mutation, wenn genügend Daten gesammelt wurden. <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache unter der nächsten Therapielinie basierend auf Erhebung durch den Prüfarzt - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) - Patientinnen ohne Progression unter der nächsten Therapielinie wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation zensiert. <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>In der Screeningphase waren Tumorproben (archiviertes Gewebe oder neue Biopsie) so früh wie möglich höchstens 35 Tage sowie spätestens 21 Tage vor Randomisierung an das Labor von Novartis zu senden. Die Tumorproben dienten zur zentralen Bestimmung des PIK3CA-Mutationsstatus vor der Randomisierung. Weitere Screening-Untersuchungen waren innerhalb von 28 Tagen vor Behandlungsstart</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchzuführen und körperliche Untersuchungen sowie Laboruntersuchungen innerhalb von 14 Tagen vor Therapiebeginn.</p> <p>Nach Therapiestart fand eine Tumorevaluation während der ersten 18 Monate alle 8 Wochen (± 7 Tage) und anschließend alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Krankheitsprogression, Tod, Rücknahme der Einwilligung, Loss-to-Follow-up, Patienten-/ Prüfarzt-Entscheidung und beim Behandlungsende (EOT) statt.</p> <p>Weitere Angaben zu Erhebungszeitpunkten sind in die Beschreibungen zu den Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte im Abschnitt 4.3.1.3.1 integriert.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Amendment 1 vom 09.03.2016, nachdem 92 Patientinnen randomisiert worden waren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Kohorte ohne PIK3CA-Mutation wurde nur noch mit einem sekundären Proof-of-Concept-Ziel untersucht, da Daten aus einer Phase 1-Studie zu Alpelisib und aus einer Phase 3-Studie zu einem anderen PI3K-Inhibitor (Buparlisib) darauf hinwiesen, dass diese Patientinnen einen geringeren Nutzen vom PI3K-Inhibitor haben als Patientinnen mit PIK3CA-Mutation. Dementsprechend wurden das primäre Studienziel (PFS) sowie das zentrale sekundäre Studienziel (OS) anhand der Kohorte mit PIK3CA-Mutation untersucht.
7	Fallzahl	<p>Kohorte mit PIK3CA-Mutation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geplante Rekrutierungszahl: N = 340 (Alpelisib + Fulvestrant N = 170 vs. Placebo + Fulvestrant N = 170) - Tatsächliche Rekrutierungszahl: N = 341 (Alpelisib + Fulvestrant N = 169 vs. Placebo + Fulvestrant N = 172) <p>Kohorte ohne PIK3CA-Mutation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geplante Rekrutierungszahl: N = 220; (Alpelisib + Fulvestrant N = 110; Placebo + Fulvestrant N = 110) - Tatsächliche Rekrutierungszahl: N = 231; (Alpelisib + Fulvestrant N = 115 vs. Placebo + Fulvestrant N = 116)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung beruht auf der Schätzung, dass die mediane Dauer des PFS bei postmenopausalen Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, rezidierten fortgeschrittenen Brustkrebs bei Vorliegen einer PIK3CA-Mutation bei 6,5 Monaten liegt, wenn eine Fulvestrant-Therapie durchgeführt wird.</p> <p>Das Verhältnis von Patientinnen mit/ohne PIK3CA-Mutation wurde auf 40 % zu 60 % geschätzt. Nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer Simulation beträgt die mediane Dauer des PFS im Kontrollarm 7,0 Monate bei Patientinnen mit PIK3CA-Mutation und 7,4 Monaten bei Patientinnen ohne PIK3CA-Mutation. Es wurde angenommen, dass die Behandlung in der Interventionsgruppe zu einer 40 %-igen Reduktion der Hazard-Rate führen würde. Dies entspricht einer Erhöhung des medianen PFS von 7,0 auf 11,67 Monate in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation und von 7,4 auf 12,33 Monate in der Gruppe ohne PIK3CA-Mutation.</p> <p>Um in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation eine Hazard Ratio (HR) von 0,60 zu zeigen, wären auf Basis des Logrank-Tests bei einer Power von 83,8 % und einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,0 % insgesamt 243 PFS-Ereignisse erforderlich. Auf Basis von Schätzungen zur Rekrutierungsrate wurde eine Fallzahl von 340 Patientinnen, die im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, berechnet.</p> <p>In der Kohorte ohne PIK3CA-Mutation wurde eine Fallzahl von 220 Patientinnen berechnet auf Basis einer Hazard Ratio (HR) von 0,60 und insgesamt 102 PFS-Ereignissen sowie einer Randomisierung im Verhältnis 1:1.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zum primären Endpunkt PFS in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation waren 2 Zwischenanalysen und eine finale Analyse geplant:</p> <p><u>1. Zwischenanalyse zur Frage der Aussichtslosigkeit:</u> Nach ca. 97 PFS-Ereignissen anhand von ca. 271 randomisierten Patientinnen und nach ca. 19 Monaten ab Randomisierung der ersten Patientin</p> <p><u>2. Zwischenanalyse zur Frage der Überlegenheit:</u> Nach ca. 185 PFS-Ereignissen anhand von ca. 340 randomisierten Patientinnen und nach ca. 25 Monaten ab Randomisierung der ersten Patientin</p> <p><u>Finale Analyse:</u> Nach den angestrebten 243 PFS-Ereignissen anhand von ca. 340 randomisierten Patientinnen und nach ca. 32 Monaten ab Randomisierung der ersten Patientin</p> <p>Es wurde eine hierarchische Teststrategie verwendet. OS wurde nur bei einer Signifikanz bzgl. des primären Endpunkts PFS getestet (Details siehe 12b).</p> <p><u>OS-Analysen:</u> Maximal vier Analysen für das Gesamtüberleben wurden geplant: eine Analyse zum Zeitpunkt der ersten PFS-Zwischenanalyse zur Überlegenheit (etwa 66 Todesfälle nach ca. 25 Monaten ab Randomisierung der ersten Patientin), eine weitere Analyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse (etwa 101 Todesfälle nach ca. 32 Monaten ab Randomisierung der ersten Patientin), die dritte Analyse, nachdem etwa 151 Todesfälle erreicht wurden (ursprünglich erwartet ca. 45 Monate ab</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung der ersten Patientin) und eine finale Analyse, nachdem 178 Todesfälle beobachtet wurden (ursprünglich erwartet ca. 54 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten).</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <p>Der Typ I-Fehler wurde mittels eines dreistufigen gruppensequenziellen Designs kontrolliert, unter Verwendung einer „α-spending function“ nach Lan-DeMets (O’Brien-Fleming). Zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse lag der p-Wert zur Feststellung der Aussichtslosigkeit bei > 0.128 (oder $Z=1,134$). Zusätzlich zur Abbruchgrenze auf Basis der „β-spending function“ sollte das Daten-Monitoring-Komitee angeben, ob die Wahrscheinlichkeit der Beobachtung eines klinisch-relevanten Therapieeffekts auf das PFS bei der finalen Analyse unter $0,20$ liegt. Die Grenze zur Aussichtslosigkeit in Bezug auf die p-Wert-Skala bei der Zwischenanalyse wurde mit $p = 0,068$ kalkuliert, d. h. Feststellung der Aussichtslosigkeit bei einem beobachteten p-Wert $> 0,068$.</p> <p>Die Haybittle-Peto-Wirksamkeits-Abbruchgrenze für den beobachteten p-Wert zum Zeitpunkt der zweiten PFS-Zwischenanalyse zur Kohorte mit PIK3CA-Mutation lag bei $0,0001$ (oder $Z=3,719$). Außerdem war für die finale PFS-Analyse ein p-Wert von $0,0199$ ($Z=2,054$) vorgesehen, um festzustellen, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>Ein Studienabbruch war möglich, sofern eines der o.g. Kriterien erfüllt war.</p> <p>Unter der Voraussetzung, dass bzgl. des primären Endpunkts (PFS) bereits Signifikanz gezeigt wurde, konnte die Beobachtung bzgl. OS in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse unter bestimmten Voraussetzungen gestoppt werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung erfolgte mit Hilfe eines IRT (Interactive Response Technology, beinhaltet IVRS (Interactive Voice Response System) und Interactive Web Response System). Die Randomisierungsliste wurde durch den IRT-Anbieter über ein validiertes automatisches System erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in jeder der beiden Kohorten (mit/ohne PIK3CA-Mutation) im Verhältnis 1:1 und war jeweils stratifiziert nach 1. Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung in die Behandlungsarme erfolgte verdeckt, weder Patientin noch Sponsor oder Prüfpersonal waren über die Zuteilung informiert. Jeder Patientin wurde mit Hilfe des IRT eine Randomisierungsnummer zugeteilt, über die die Patientin einer der beiden Kohorten (mit/ohne PIK3CA-Mutation) und einem Behandlungsarm zugewiesen wurde und durch die die Patientin eine eindeutige Medikationsnummer erhielt, die das Behälter mit der ersten Studienmedikation identifizierte.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Bestätigung, dass die Kriterien für den Studieneinschluss erfüllt sind, wurden die Patientinnen einer der beiden Kohorten, d. h. mit/ohne PIK3CA-Mutation, zugeteilt. Der durch das von Novartis beauftragte Labor festgestellte PIK3CA-Mutationsstatus wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung weder den Prüfarzten noch den Patientinnen mitgeteilt, um jedes potentielle Bias zu vermeiden. Die Randomisierungsliste wurde durch den IRT-Anbieter erstellt (über ein validiertes System). Nach Verifizierung aller verfügbaren Anforderungen kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IRT, durch das die Patientin einem der beiden Behandlungsarme zugewiesen wurde. Die Randomisierungsnummer, welche die Patientin einer der beiden Kohorten und einem der beiden Behandlungsarme zuordnete, wurde dem Studienpersonal des Zentrums nicht mitgeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) die Patientinnen waren verblindet. b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren verblindet. c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Die Verblindung wurde durchgeführt, indem die Studienmedikation (Alpelisib oder passendes Placebo) in Verpackung, Etikettierung, Dosierungsschema und Aussehen identisch waren. Die Medikationskits wurden den Patientinnen über ihre Randomisierungsnummer zugeteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	s. 11a

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Alpelisib-Filmtabletten oder Placebo-Filmtabletten, welche äußerlich nicht unterscheidbar waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FAS (<i>Full Analysis Set</i>)-Population Auswertung aller randomisierten Patientinnen entsprechend dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip 2. Sicherheitspopulation (<i>Safety Set</i>) Auswertung aller Patientinnen, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation 3. PPS (<i>Per-Protocol Set</i>)-Population Auswertung aller Patientinnen des FAS der Kohorte <u>mit</u> PIK3CA-Mutation mit Einnahme von mindestens einer Studienmedikations-Dosis und ohne Protokollverletzungen gemäß vorab definierter Kriterien 4. PAS (<i>Pharmacokinetic Analysis Set</i>)-Population Auswertung aller Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Alpelisib/Placebo oder Fulvestrant) erhalten hatten und zu denen mindestens eine auswertbare Messung zur pharmakokinetischen Konzentration vorlag. <p><u>Statistische Methoden zur Bewertung primärer und sekundärer Zielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progressionsfreies Überleben (PFS) <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung des PFS basierend auf der lokalen radiologischen Untersuchung unter Verwendung der RECIST 1.1-Kriterien und mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Logrank-Test (Stratifizierung entsprechend der Randomisierung) und einem einseitigen Signifikanzlevel von 2,0 % in der Kohorte <u>mit</u> PIK3CA-Mutation (primärer Endpunkt) und 0,5 % in der Kohorte <u>ohne</u> PIK3CA-Mutation (sekundärer Endpunkt). - Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells, stratifiziert entsprechend der Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Zwischenanalysen und eine finale Analyse auf Basis eines gruppensequenziellen Designs (s. 12b). - Verwendung eines dreistufigen sequenziellen Designs mit Lan-DeMets (O'Brien-Fleming)-Grenze zur Kontrolle des Type-I-Fehlers. Die p-Wert-Grenze zur Feststellung einer statistischen Signifikanz bei der finalen PFS-Analyse lag bei 0,0199. - Verwendung einer Haybittle-Peto-Wirksamkeits-Abbruchgrenze von 0,0001 für den beobachteten p-Wert zum Zeitpunkt der zweiten PFS-Zwischenanalyse zur Kohorte mit PIK3CA-Mutation <p>2. Gesamtüberleben in der Kohorte <u>mit</u> PIK3CA-Mutation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Logrank-Test (Stratifizierung entsprechend der Randomisierung) und einem einseitigen Signifikanzlevel von 2,0 % - Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert entsprechend der Randomisierung - Verwendung eines dreistufigen sequenziellen Designs mit Lan-DeMets (O'Brien-Fleming)-Grenze zur Kontrolle des Type-I-Fehlers - Zwischenanalysen auf Basis eines gruppensequenziellen Designs (s. 12b) <p>3. Gesamtüberleben in der Kohorte <u>ohne</u> PIK3CA-Mutation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysen nur durchzuführen, wenn der sekundäre Endpunkt PFS zu dieser Kohorte die Proof-of-Concept-Kriterien erreicht hat. <p>4. Gesamtansprechrates (ORR) und klinische Nutzenrate (CBR)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patientinnen, getrennt nach Kohorten mit und ohne PIK3CA-Mutation und nach Behandlungsgruppen zusammengefasst, mit exakten binomialen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen <p>5. PFS bei Patientinnen, bei denen der PIK3CA-Mutationsstatus in ctDNA ermittelt wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse basierend auf der lokalen radiologischen Bewertung unter Verwendung der RECIST 1.1-Kriterien getrennt nach Patientinnen mit und ohne PIK3CA-Mutation bei der ctDNA-Baseline-Untersuchung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Zeit bis zum Ansprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der Zeit bis zum Ansprechen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. <p>7. Dauer des Ansprechens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der Zeit bis zum Ansprechen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (nur Responder und wenn eine hinreichende Anzahl an Respondern beobachtet wurde) <p>8. PFS bei der nächsten Therapielinie (PFS2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenn genügend Daten gesammelt wurden, Analyse in jeder Kohorte für die FAS-Population und entsprechend der Randomisierung sowie Strata, die bei Randomisierung zugeteilt worden waren. - Schätzung des PFS2 mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und basierend auf Bewertungen durch den Prüfarzt bzgl. der Frage eines klinischen oder radiologischen Progresses - Berechnung des Hazard Ratios und des zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls anhand des Cox-Regressions-Modells <p>9. ECOG-Performance-Status</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. <p>10. Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach Art, Häufigkeit und Schwere gemäß CTCAEv4.03. <p>11. Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ C-30, EQ-5D-5L VAS, BPI-SF)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Statistik, um die individuellen Items und Subskalen-Scores zu jedem geplanten Erhebungszeitpunkt darzustellen. - Analyse der Änderungen gegenüber Baseline für EORTC QLQ C-30, EQ-5D-5L VAS und BPI-SF mittels „Linear mixed-effects-model“ (LMEM)-Analysen. - Schätzung der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10% gegenüber Baseline mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode einschließlich Angabe der medianen Zeit bis zur definitiven Verschlechterung zusammen mit zweiseitigem 95%-Konfidenzintervall - Cox-Regressionsmodell zur Schätzung der HR mit zweiseitigem 95%-Konfidenzintervall bzgl. der Zeit bis zur Verschlechterung um 10% gegenüber Baseline. - Vergleich der Gruppen bezüglich dauerhafter Verschlechterung mittels stratifiziertem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Logrank-Test (Stratifizierung entsprechend der Randomisierung)</p> <p>12. Pharmakokinetik von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Darstellung pharmakokinetischer Konzentrationen - Analyse des Zusammenhangs zwischen pharmakokinetischen Konzentrationen und Wirksamkeitsendpunkten mittels Kaplan-Meier-Methode
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Um Erkenntnisse über die Konsistenz des Therapieeffekts zu erhalten, sollte bei Vorliegen einer statistischen Signifikanz für den primären Endpunkt PFS eine Analyse des Effekts in folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt werden:</p> <p><i>Demographie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) - Ethnie (weiß vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. andere) - Region: <ul style="list-style-type: none"> o Asien: Hong Kong, Korea, Thailand, Taiwan, Indien, Japan (einschließlich der speziell nur für Studienteilnehmer aus den japanischen Zentren vorgesehenen Analyse) o Nordamerika: USA, Kanada o Europa: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Italien, Niederlande, Österreich, Portugal, Rumänien, Russische Föderation, Spanien, Schweden, Tschechische Republik, Ungarn. o Lateinamerika: Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko, Peru o Andere: Übrige Länder - Baseline-ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) - ESMO-Definition zur primären und sekundären endokrinen Resistenz vs. endokrin-sensitiv basierend auf der letzten endokrinen Therapie <p><i>Therapiehistorie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Endokriner Status und Therapielinie: <ul style="list-style-type: none"> o (a) rezidiert mit Progression > 12 Monate seit Abschluss der (neo)adjuvanten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung vs.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ (b) rezidiert mit Progression > 12 Monate seit Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und mit dann nachfolgendem Progress mit Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapie der metastasierten Erkrankung vs. ○ (c) rezidiert mit Progression unter einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie oder ≤ 12 Monate seit Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung vs. ○ (d) neu diagnostizierter fortgeschrittener Brustkrebs, dann Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapielinie <p>- Therapielinie: Erste vs. zweite endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit Definitionen wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Erste endokrine Therapie (s. Gruppen (a) und (c) bzgl. „Endokriner Status und Therapielinie“)</u>: Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression mehr als 12 Monate nach Abschluss der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung bzw. Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis einer Progression unter einer (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 12 Monaten seit Abschluss der (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie und keine Therapie der metastasierten Erkrankung ○ <u>Zweite endokrine Therapie (s. Gruppen (b) und (d) bzgl. „Endokriner Status und Therapielinie“)</u>: Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression mehr als 12 Monate seit Abschluss der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und dann nachfolgender Progress mit dokumentiertem Nachweis der Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapie der metastasierten Erkrankung bzw. neu diagnostizierter fortgeschrittener Brustkrebs und dann Rezidiv mit dokumentiertem Nachweis der Progression unter oder nach nur einer endokrinen Therapielinie <p>- Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein)</p> <p>- Vorherige Chemotherapie basierend auf dem letzten Setting vor Studieneinschluss (adjuvant vs. neoadjuvant vs. keine vorherige Chemotherapie)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Vorherige Therapie mit Tamoxifen in jeglichem Setting (ja vs. nein) <p><i>Charakteristika der Erkrankung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Östrogen-Rezeptor-Status (+ vs. -) - Progesteron-Rezeptor-Status (+ vs. -) - Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status (++) vs. (+ vs. -) - Anzahl Metastasen-Lokalisationen (< 3 vs. ≥ 3) - Viszerale Erkrankung (ja vs. nein) - Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) - Lebermetastasen (ja vs. nein) - Lungenmetastasen (ja vs. nein) - Ausschließlich Knochenläsionen (ja vs. nein) - PIK3CA-Mutation (ja vs. nein) - PIK3CA-Mutation nach Lokalisation: Exon 9 (helikale Domäne) vs. Exon 20 (Kinase-Domäne) - Verlust der PTEN-Expression (ja vs. nein) <p>Wenn bei der Analyse des PFS eine statistische Signifikanz erreicht wurde, folgte</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein multivariates Cox-Regressionsmodell, um den Effekt anderer Baseline-Demographie- oder Erkrankungs-Charakteristika auf die geschätzte HR zum PFS zu untersuchen (das Modell beinhaltete die folgenden zentralen prognostischen Faktoren: ECOG-Performance-Status (0 vs. 1), ausschließlich Knochenläsionen bei Baseline (ja vs. nein), Anzahl der vorherigen Therapielinien in jeglichem Setting (Erstlinie vs. Zweitlinie), Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere). <p>Wenn bei der Analyse des Gesamtüberlebens eine statistische Signifikanz erreicht wurde, folgten</p> <ul style="list-style-type: none"> - die oben bzgl. PFS aufgeführten Subgruppenanalysen auch zum OS, - die oben bzgl. PFS aufgeführte multivariate Cox-Regressionsanalyse auch zum OS. <p>Für die Verträglichkeitsendpunkte waren die folgenden Subgruppenanalysen prädefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre - Alter ≥ 75 Jahre vs. < 75 Jahre

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Ethnie (weiß vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. andere, einschließlich der speziell nur für Studienteilnehmer aus den japanischen Zentren vorgesehenen Analyse)</p> <p>Diese Analysen sollten für folgende Sicherheitsendpunkte durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang nach System Organ Class (SOC), Preferred Term (PT), Behandlung und höchstem Schweregrad ▪ UE, die im Zusammenhang mit der Behandlung auftraten, nach SOC, PT, Behandlung und höchstem Schweregrad ▪ Tod nach SOC und PT ▪ Schwerwiegende UE unabhängig vom Kausalzusammenhang nach SOC, PT, Behandlung und höchstem Schweregrad ▪ Schwerwiegende UE, die im Zusammenhang mit der Behandlung auftraten, nach SOC, PT, Behandlung und höchstem Schweregrad ▪ UE von besonderem Interesse unabhängig vom Kausalzusammenhang je Gruppe, PT, Behandlung und höchstem Schweregrad ▪ Zusammenfassende Darstellung von UE von besonderem Interesse unabhängig vom Kausalzusammenhang (einschließlich aller UE, UE des Schweregrades 3/4, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die mit einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Behandlung einhergingen) <p>Für das AESI Hyperglykämie wurde eine Subgruppenanalyse in Abhängigkeit vom Hyperglykämie-Diagnose-Status gemäß Klassifikation der American Diabetes Association (ADA) 2017 bei Baseline dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes: Nüchtern-Plasmaglukose $\geq 7,0$ mmol/l oder 126 mg/dl oder HbA1c $\geq 6,5\%$ vs. - Prädiabetes: Nüchtern-Plasmaglukose 5,6 - < 7,0 mmol/l oder 100-125 mg/dl oder HbA1c 5,7 - < 6,5% - Normal: Nüchtern-Plasmaglukose < 5,6 mmol/l oder < 100 mg/dl und HbA1c < 5,7 % <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ waren außerdem die folgende Sensitivitätsanalysen vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederholung der primären Auswertung basierend auf der Tumorevaluation durch das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>BIRC für 50 % der Patienten in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederholung der Analyse auf Basis des Per-Protokoll-Sets - Logrank-Test Modell und Cox-Modell ohne Stratifizierung - Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung nach den Baseline-Variablen Baseline-ECOG-Performance-Status (0 vs. 1), ausschließlich Knochenläsionen bei Baseline (ja vs. nein), Anzahl der vorherigen Therapielinien im jeglichem Setting (1. Linie vs. 2. Linie) und Region. - Tatsächliches Ereignis (jedes PFS-Ereignis wurde zu dem Zeitpunkt berücksichtigt, an dem es auftrat, auch wenn dies nach zwei versäumten Tumorbewertungen der Fall war) - Backdating (PFS-Ereignisse, die nach einer versäumten Tumorbewertung auftraten, wurden zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Tumorbewertung berücksichtigt) - Zensurierung bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie <p><u>Adjustierung für multiples Testen:</u></p> <p>Eine hierarchische Teststrategie wurde verwendet, um das globale Signifikanzniveau hinsichtlich der Analysen von PFS und OS einzuhalten. Außerdem sollte der sekundäre Endpunkt OS nur bei statistischer Signifikanz des primären Endpunktes PFS ausgewertet werden.</p> <p>Für das PFS wurden bis zu drei Auswertungen geplant (siehe 7b). Der Typ I-Fehler wurde mittels eines dreistufigen gruppensequenziellen Designs unter Verwendung einer „α-spending function“ nach Lan-DeMets (Abbruchgrenzen nach O’Brien-Fleming) kontrolliert.</p> <p>Die p-Werte, die jeweils erreicht werden mussten, um statistische Signifikanz zu zeigen, hingen von der zum jeweiligen Zeitpunkt erreichten Anzahl der Ereignisse sowie von dem bis dahin bereits für die vorhergehenden Analysen verbrauchten α ab.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Anzahl der randomisierten Patientinnen (n = 572):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kohorte mit PIK3CA-Mutation: n = 341 - Kohorte ohne PIK3CA-Mutation: n = 231 <p>Eine Patientin aus der Kohorte mit PIK3CA-Mutation, die in die Placebo-Gruppe randomisiert worden war, erhielt keine Studienmedikation aufgrund von Abweichungen zum Studienprotokoll. Diese Patientin wurde im FAS berücksichtigt. Das FAS entspricht der ITT-Population.</p> <p>Randomisierung im FAS der Kohorte mit PIK3CA-Mutation:</p> <p><u>Interventionsgruppe (n = 169)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Apelisib und Fulvestrant <p><u>Kontrollgruppe (n = 172)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo und Fulvestrant <p>Randomisierung im FAS der Kohorte ohne PIK3CA-Mutation:</p> <p><u>Interventionsgruppe (n = 115)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Apelisib und Fulvestrant <p><u>Kontrollgruppe (n = 116)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo und Fulvestrant <p>b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patientinnen:</p> <p>Kohorte mit PIK3CA-Mutation:</p> <p><u>Interventionsgruppe (n = 169)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Apelisib und Fulvestrant <p><u>Kontrollgruppe (n = 171)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo und Fulvestrant <p>Kohorte ohne PIK3CA-Mutation:</p> <p><u>Interventionsgruppe (n = 115)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Apelisib und Fulvestrant <p><u>Kontrollgruppe (n = 116)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo und Fulvestrant <p>c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patientinnen (n = 341; FAS, Kohorte mit PIK3CA-Mutation):</p> <p><u>Interventionsgruppe (n = 169)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Apelisib und Fulvestrant <p><u>Kontrollgruppe (n = 172)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo und Fulvestrant

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Datenschnitt 12. Juni 2018:</p> <p><u>Interventionsgruppe, Kohorte mit PIK3CA-Mutation (FAS):</u></p> <p>Gründe für Beendigung der Therapie mit Alpelisib/Fulvestrant (127/169, 57,9 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 93 (55,0 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 5 (3,0 %) - Entscheidung des Prüfarztes: n = 6 (3,6 %) - Patienten-/Betreuer-Entscheidung: n = 16 (9,5 %) - Tod: n = 3 (1,8 %) - Protokollverletzung: n = 4 (2,4 %) <p><u>Kontrollgruppe, Kohorte mit PIK3CA-Mutation (FAS):</u></p> <p>Gründe für Beendigung der Therapie mit Placebo/Fulvestrant (139/172, 80,8 %):</p> <p>Eine Patientin erhielt keine Studienmedikation aufgrund von Abweichungen zum Studienprotokoll.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 117 (68,0 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 3 (1,7 %) - Prüfarzt-Entscheidung: n = 6 (3,5 %) - Patienten-/Betreuer-Entscheidung: n = 6 (3,5 %) - Tod: n = 4 (2,3 %) - Protokollverletzung: n = 3 (1,7 %) <p><u>Interventionsgruppe, Kohorte ohne PIK3CA-Mutation (FAS):</u></p> <p>Gründe für Beendigung der Therapie mit Alpelisib/Fulvestrant (102/115, 88,7 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 80 (69,6 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 9 (7,8 %) - Prüfarzt-Entscheidung: n = 5 (4,3 %) - Patienten-/Betreuer-Entscheidung: n = 6 (5,2 %) - Tod: n = 1 (0,9 %) - Protokollverletzung: n = 1 (0,9 %) <p><u>Kontrollgruppe, Kohorte ohne PIK3CA-Mutation (FAS):</u></p> <p>Gründe für Beendigung der Therapie mit Placebo/Fulvestrant (102/116, 87,9 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 91 (78,4 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 0 - Prüfarzt-Entscheidung: n = 4 (3,4 %) - Patienten-/Betreuer-Entscheidung: n = 4 (3,4 %) - Tod: n = 0 - Protokollverletzung: n = 3 (2,6 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Datenschnitt 30. Sept. 2019:</p> <p><u>Interventionsgruppe, Kohorte mit PIK3CA-Mutation (FAS):</u></p> <p>Gründe für Beendigung der Therapie (n = 147, 87,0 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 111 (65,7 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 5 (3,0 %) - Entscheidung des Prüfarztes: n = 6 (3,6 %) - Patienten-/Betreuer-Entscheidung: n = 18 (10,7 %) - Tod: n = 3 (1,8 %) - Protokollverletzung: n = 4 (2,4 %) <p><u>Kontrollgruppe, Kohorte mit PIK3CA-Mutation (FAS):</u></p> <p>Gründe für Beendigung der Therapie (n = 160, 93,0 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 138 (80,2 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 3 (1,7 %) - Entscheidung des Prüfarztes: n = 6 (3,5 %) - Patienten-/Betreuer-Entscheidung: n = 6 (3,5 %) - Tod: n = 4 (2,3 %) - Protokollverletzung: n = 3 (1,7 %) <p>3. Datenschnitt 23. April 2020:</p> <p><u>Interventionsgruppe, Kohorte mit PIK3CA-Mutation (FAS):</u></p> <p>Gründe für Beendigung der Therapie mit Alpelisib/Fulvestrant (148/169, 87,6 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 111 (65,7 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 5 (3,0 %) - Entscheidung des Prüfarztes: n = 8 (4,7 %) - Patienten-/Betreuer-Entscheidung: n = 17 (10,1 %) - Tod: n = 3 (1,8 %) - Protokollverletzung: n = 4 (2,4 %) <p><u>Kontrollgruppe, Kohorte mit PIK3CA-Mutation (FAS):</u></p> <p>Gründe für Beendigung der Therapie mit Placebo/Fulvestrant (164/172, 95,3 %):</p> <p>Eine Patientin erhielt keine Studienmedikation aufgrund von Abweichungen zum Studienprotokoll.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 138 (80,2 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 3 (1,7 %) - Prüfarzt-Entscheidung: n = 9 (5,2 %) - Patienten-/Betreuer-Entscheidung: n = 7 (4,1 %) - Tod: n = 4 (2,3 %) - Protokollverletzung: n = 3 (1,7 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><u>Kohorte mit PIK3CA-Mutation</u> Die erste Patientin wurde am 04. August 2015 in die Studie aufgenommen (FPFV = first patient first visit) und die letzte Patientin am 13. Juli 2017 (LPFV = last patient first visit). Der Randomisierungszeitraum war zwischen 03. September 2015 und 21. Juli 2017.</p> <p><u>Kohorte ohne PIK3CA-Mutation</u> Die erste Patientin wurde am 23. Juli 2015 in die Studie aufgenommen (FPFV = first patient first visit) und die letzte Patientin am 15. November 2016 (LPFV = last patient first visit). Der Randomisierungszeitraum war zwischen 13. August 2015 und 21. Dezember 2016.</p> <p>Die Studie ist abgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 12. Juni 2018 2. Datenschnitt: 30. September 2019 3. Datenschnitt: 23. April 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen, finaler Datenschnitt vom 23.04.2020
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

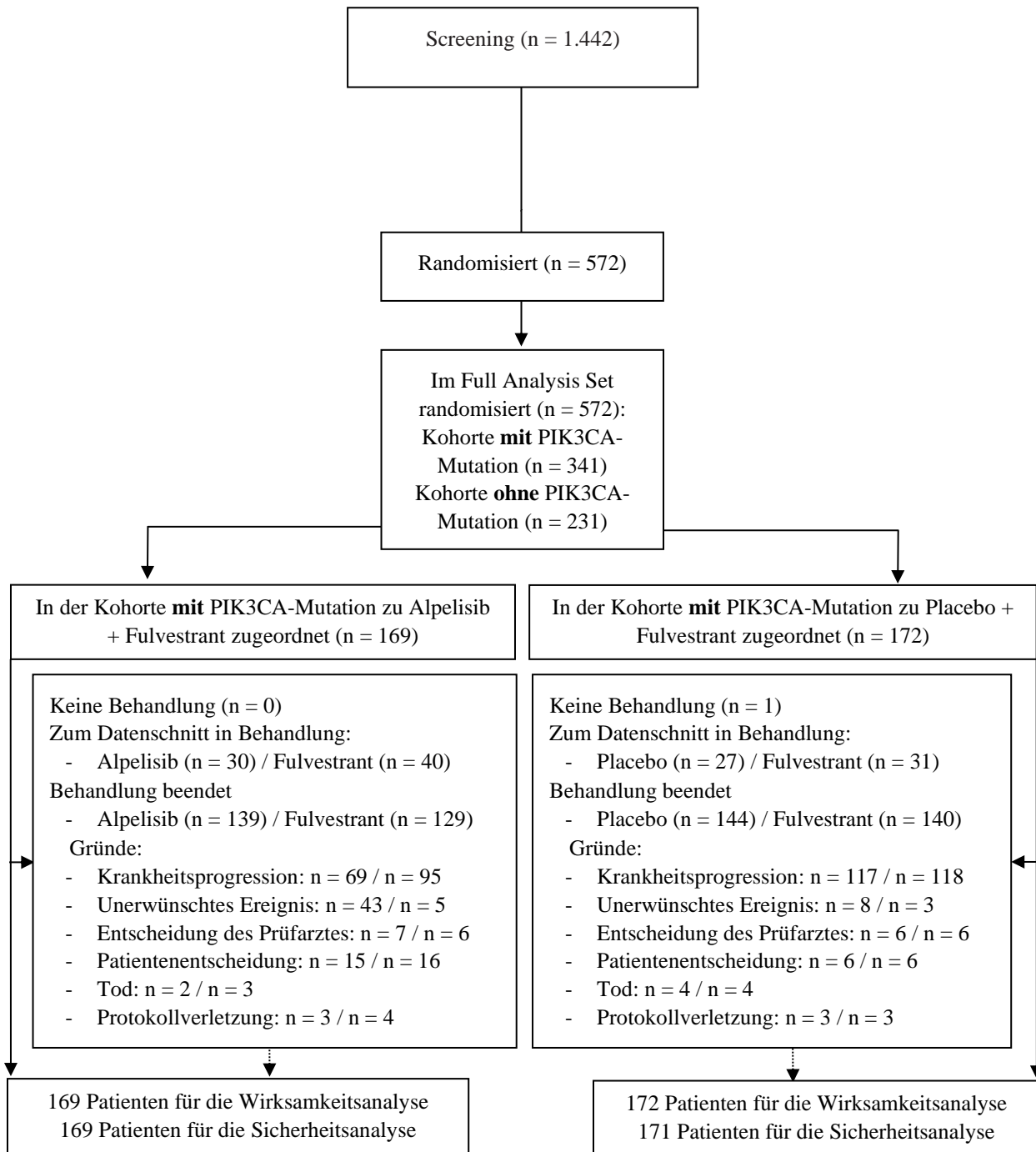


Abbildung 4-295: Flow-Chart der Studie SOLAR-1: Fokus auf Kohorte mit PIK3CA-Mutation (1. Datenschnitt 12. Juni 2018)

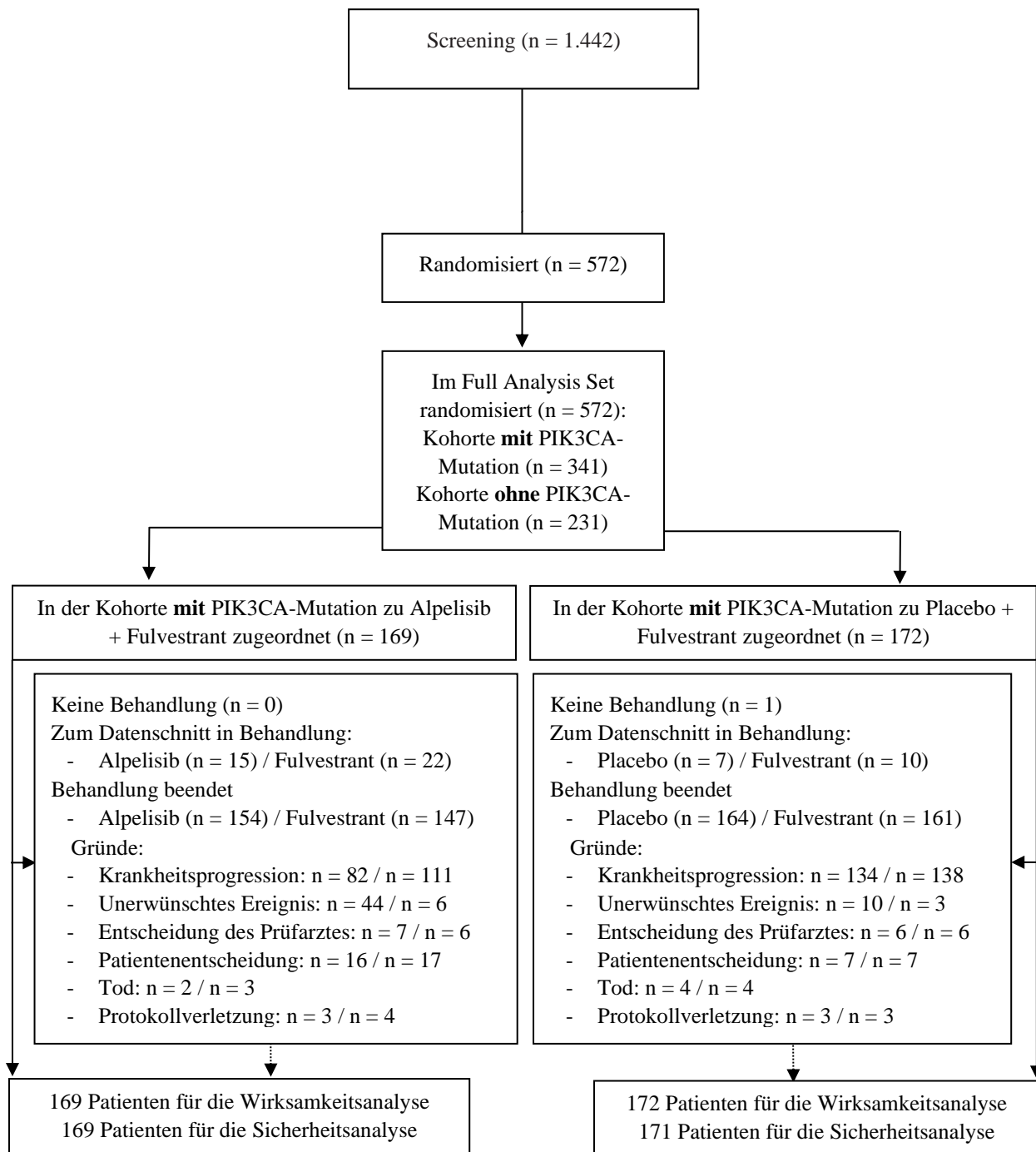


Abbildung 4-296: Flow-Chart der Studie SOLAR-1: Fokus auf Kohorte mit PIK3CA-Mutation (2. Datenschnitt 30. Sept. 2019)

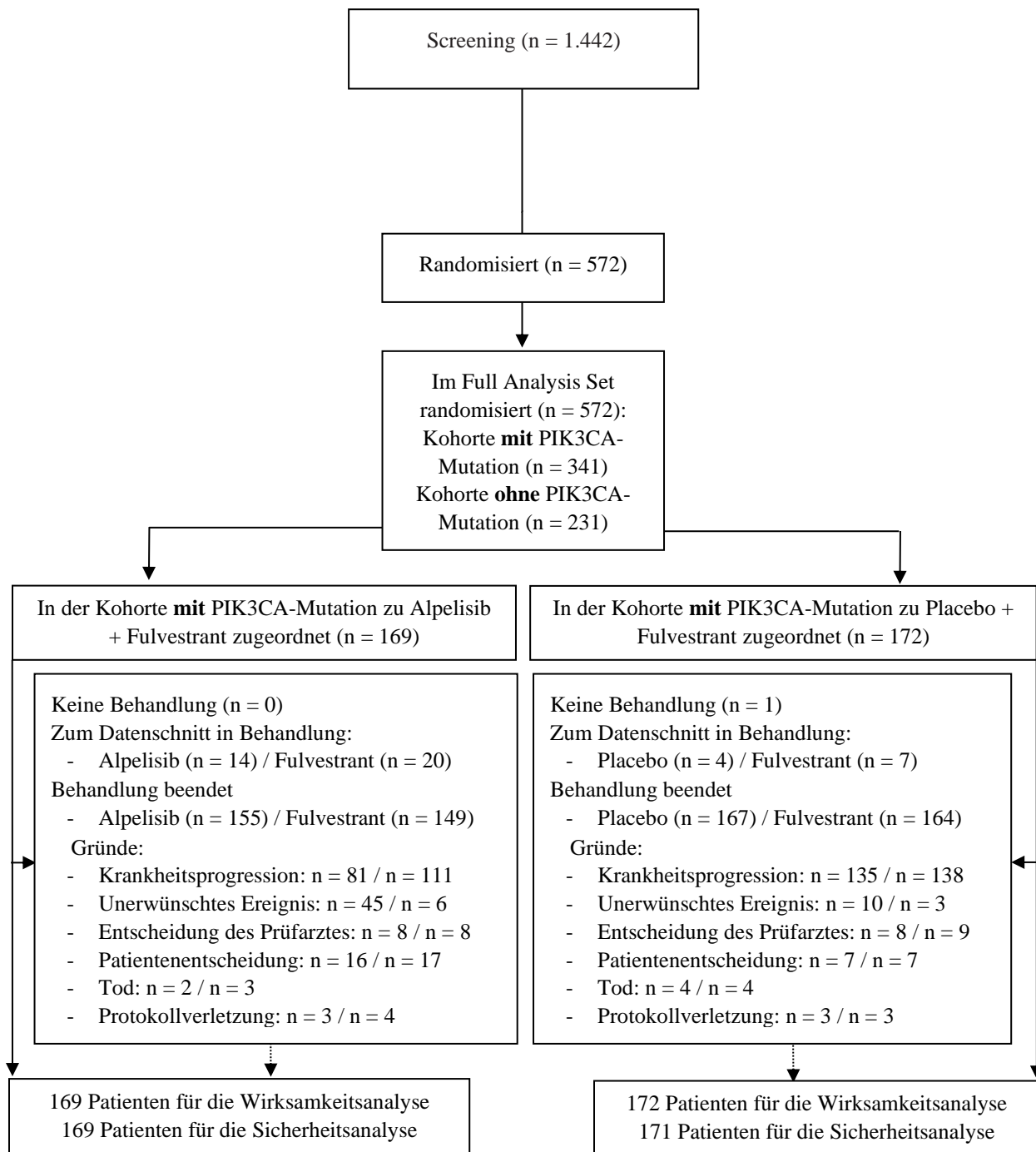


Abbildung 4-297: Flow-Chart der Studie SOLAR-1: Fokus auf Kohorte mit PIK3CA-Mutation (3. Datenschnitt 23. April 2020)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SOLAR-1

Studie: SOLAR-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur SOLAR-1-Studie	CSR SOLAR-1 [32]
Publikation der wesentlichen Ergebnisse der Studie SOLAR-1	André et al. 2019 [88]
Studienprotokoll der Studie SOLAR-1	CSP SOLAR-1 [33]
Ergebnisse der post hoc durchgeführten Analysen	Post hoc-Analysen SOLAR-1 [108]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Alpelisib-Filmtabletten oder Placebo-Filmtabletten, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Alpelisib-Filmtabletten oder Placebo-Filmtabletten, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine pivotale Phase-III-Zulassungsstudie, die in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH Good Clinical Practice (GCP) und der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Randomisierung und Verblindung wurden adäquat durchgeführt. Es konnten keine weiteren, das Verzerrungspotenzial erhöhenden Aspekte identifiziert werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (overall survival, OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Alpelisib-Filmtabletten oder Placebo-Filmtabletten, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die Endpunkterheber hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Gesamtüberlebens wird insgesamt als niedrig verzerrt eingestuft. Todesfälle sind objektive Ereignisse, die unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren sind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert waren, und ein Wechsel zwischen den Behandlungsgruppen war nicht gestattet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Alpelisib-Filmtabletten oder Placebo-Filmtabletten, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die Endpunkterheber hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des progressionsfreien Überlebens wird insgesamt als niedrig verzerrt eingestuft. Die Erhebung erfolgte verblindet über die objektiven RECIST-Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert waren. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Alpelisib-Filmtabletten oder Placebo-Filmtabletten, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die patientenberichteten Endpunkte (so auch EORTC QLQ-C30) wurden in der Studie nur bis zum Zeitpunkt der Progression erhoben. Da diese im Alpelisib + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensurierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht dokumentiert werden konnten. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression zu erwarten ist, wird damit nicht mehr erfasst.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert waren. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüffärzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Alpelisib-Filmtabletten oder Placebo-Filmtabletten, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die patientenberichteten Endpunkte (so auch EQ-5D VAS) wurden in der Studie nur bis zum Zeitpunkt der Progression erhoben. Da diese im Alpelisib + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensurierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht dokumentiert werden konnten. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression zu erwarten ist, wird damit nicht mehr erfasst.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Krankheitssymptomatik erhoben mittels EQ-5D VAS wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert waren. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüfarzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (BPI-SF)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Alpelisib-Filmtabletten oder Placebo-Filmtabletten, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die patientenberichteten Endpunkte (so auch BPI-SF) wurden in der Studie nur bis zum Zeitpunkt der Progression erhoben. Da diese im Alpelisib + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensurierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht dokumentiert werden konnten. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression zu erwarten ist, wird damit nicht mehr erfasst.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Krankheitssymptomatik erhoben mittels BPI-SF wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert waren. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüferärzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Endpunkt: Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht:

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere UE (CTCAE-Grad 3/ 4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegt allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechend Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Alpelisib-Filmtabletten oder Placebo-Filmtabletten, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d. h. aller Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mediane Behandlungs- und Beobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse war in den Behandlungsarmen unterschiedlich (8,9 Monate versus 6,5 Monate in der Gesamtpopulation bzw. 7,5 Monate versus 4,7 Monate in der Subgruppe Baseline-ECOG-PS 1). Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten und einer möglichen informativen Zensurierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Verträglichkeit wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Die Auswertung erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation, es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüfarzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Separate Darstellungen zum 1. Datenschnitt, zu Subgruppenanalysen des 2. Datenschnitts und zum 3. Datenschnitt

Siehe separate Datei

Anhang 4-H: Separate Darstellung zu den Linear mixed effects model-Analysen (2. Datenschnitt)

Siehe separate Datei