

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alpelisib (Piqray®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 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)

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 30.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	76
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	94
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	97
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	98
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	100
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	108
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	108
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	111
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	111
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	112
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	113
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	122

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [16].....	16
Tabelle 3-2: Stadien-Einteilung des Mammakarzinoms (modifiziert nach [16])	18
Tabelle 3-3: Inzidenz (Fallzahlen) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland 2012 bis 2016 [9, 10].....	25
Tabelle 3-4: Inzidenz (Fallzahlen) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Männern in Deutschland 2012 bis 2016 [113, 114].....	26
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) in Deutschland (www.krebsdaten.de, Anzahl Patientinnen [115, 116])	27
Tabelle 3-6: Sterbefälle und Sterberaten zum Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland [5, 118].....	28
Tabelle 3-7: Rohe Inzidenzraten und Fallzahlen pro Jahr des Brustkrebses (ICD-10 C50) in Deutschland (www.krebsdaten.de, Raten pro 100.000 [122])	29
Tabelle 3-8: Schätzung der inzidenten Brustkrebsfälle unter der Annahme von gleichbleibenden Inzidenzraten für die Jahre 2020 bis 2025	30
Tabelle 3-9: Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms für die Jahre 2021 bis 2025	31
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-11: Übersicht zur schrittweisen Ermittlung der Anzahl der Patienten und Patientinnen in der Zielpopulation zu Alpelisib.....	33
Tabelle 3-12: Überleben von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs im Zeitraum 1998 bis 2017 ab Erstdiagnose und ab dem Zeitpunkt der ersten Metastasierung [140].....	34
Tabelle 3-13: Antineoplastische Therapien in den ersten drei Therapielinien bei einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs in Deutschland im Zeitraum November 2017 bis Oktober 2018 [42].....	38
Tabelle 3-14: Berechnung des Anteils der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs unter oder nach einer endokrinen Monotherapie	40
Tabelle 3-15: PIK3CA-Mutationsraten bei Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2- negativen fortgeschrittenen Brustkrebs	43
Tabelle 3-16: Anzahl der Patientinnen der Zielpopulation – Zusammenfassende Übersicht ..	46
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	47
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	77
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	87
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	90
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	92
Tabelle 3-26: Veränderungen der Anteile von Therapien bei einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs in Deutschland in den Zeiträumen November 2016 bis Oktober 2017 und November 2017 bis Oktober 2018 [12].....	95
Tabelle 3-27: Empfehlungen zur Dosisreduktion von Piqray bei Nebenwirkungen ¹	101
Tabelle 3-28: Dosisanpassung und Behandlung bei Hyperglykämie ¹	102
Tabelle 3-29: Dosisanpassung und Behandlung bei Hautausschlag ¹	104
Tabelle 3-30: Dosisanpassung und Behandlung bei Diarrhö	104
Tabelle 3-31: Dosisanpassung und Behandlung bei anderen Toxizitäten (außer Hyperglykämie, Hautausschlag und Diarrhö) ¹	105
Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung	109
Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	113

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AKT	Proteinkinase B (PKB)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Klassifikation	Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BRCA1	Breast Cancer Gene 1
BRCA2	Breast Cancer Gene 2
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDK	Cyclin dependent kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
CHMP	The Committee for Medicinal Products for Human Use
CTC	Circulating tumor cells (zirkulierende Tumorzellen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating tumor DNA (zirkulierende Tumor-DNA)
CYP	Cytochrom P450
CYP1A2	Cythocrome Inhibitor A2
CYP3A	Cythocrome 3A
CYP3A4	Cythocrome 3A4
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
ddPCR	digital droplet Polymerase-Kettenreaktion
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
d.h.	das heißt
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogen-Rezeptor
EU	Europäische Union
e.V.	eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) 2
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i.m.	Intramuskulär
IU	International Unit
k.A.	keine Angaben
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
Ki67	nukläres Protein, das in proliferierenden Zellen exprimiert wird
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
N	Anzahl Patienten
NGS	Next-generation sequencing
NPG	Nüchternplasmaglukose

Abkürzung	Bedeutung
OPS	Operationsschlüssel
ONG	obere Normgrenze
PALB2	Faktor für erhöhtes Brustkrebsrisiko
Pat.	Patient(en)/-in(nen)
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PDD	Prescribed Daily Dose
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PR	Progesteron-Rezeptor
PS	Performance Status
PZN	Pharmazentralnummer
qPCR	quantitative Polymerase-Kettenreaktion
RAD51C	RAD51 Homolog C
RKI	Robert Koch-Institut
s.	siehe
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
s.o.	siehe oben
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer: Einteilung in die verschiedenen Stadien bei malignen Tumoren
UNG	untere Normgrenze
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Entsprechend der zugelassenen Indikation wird Alpelisib (Piqray®) 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) angewendet [1]. Hierzu leicht abweichend 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.

Gemäß der Festlegung des G-BA wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung 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 Patienten/Patientinnen (Pat.) nur nach vorangegangener Antiöstrogen-Behandlung 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.

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 ein Therapieoption bei fortgeschrittenem, Östrogen-positivem Brustkrebs empfohlen [4] und ist deshalb auch bei diesen Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu Alpelisib plus Fulvestrant.

Im Rahmen der in Modul 4 A dargestellten systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche wurde eine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert, in der Alpelisib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen Brustkrebs und Progression unter oder nach einer endokrinen Aromatasehemmer-Therapie verglichen wird (SOLAR-1). Das zur Bewertung vorliegende Anwendungsgebiet ist in der Studie SOLAR-1 abgebildet. Diese Studie dient folglich als Basis für die Nutzenbewertung von Alpelisib. Weitere Vergleichsstudien mit einem anderen vom G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoff wurden nicht identifiziert.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 28. März 2019 statt (Beratungsanforderung 2019-B-010). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Alpelisib wurde dabei vom G-BA, wie in Abschnitt 3.1.1 dargestellt, festgelegt [2].

Mit der Wahl von Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung folgt Novartis der vom G-BA im Beratungsgespräch am 28. März 2019 getroffenen Festlegung.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben beruhen auf den Fachinformationen von Alpelisib (Piqray®) [1] und Fulvestrant (Faslodex®) [3] sowie der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Download 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. 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>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Ätiologie, Pathogenese, Risikofaktoren

Der Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist ein von der Brustdrüse ausgehender bösartiger Tumor [1, 2]. Er ist der weltweit häufigste maligne Tumor bei Frauen [3] und in Deutschland für rund 31 % aller Krebsneuerkrankungen verantwortlich [4]. Derzeit wird in Deutschland bei rund 70.000 Frauen pro Jahr die Diagnose Brustkrebs gestellt [4]. Im Mittel erkrankt etwa jede achte Frau im Lauf ihres Lebens [4]. Das Mammakarzinom stellt mit einem Anteil von ca. 17 % der Todesfälle durch Krebserkrankungen die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen dar [5, 6].

Wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs sind [7]:

- Weibliches Geschlecht: Der überwiegende Teil (ca. 99 %) der Brustkrebspatienten sind Frauen [4, 8].
- Höheres Alter: Der Großteil der Patientinnen erkrankt in einem Alter ab 50 Jahren (Tabelle 3-3) [9, 10]. Nur ca. 17 % der Frauen sind bei der Diagnose jünger als 50 Jahre [4]. Im Median sind die Frauen bei der Brustkrebsdiagnose in einem Alter von Mitte 60 [2, 7]. Männer erkranken im Durchschnitt deutlich später als Frauen. Der Alterspeak liegt bei ca. 71 Jahren und der Median des Erkrankungsalters bei rund 68 Jahren [11, 12].
- Genetische Prädisposition: Keimbahnmutationen in den Genen BRCA1, BRCA2, PALB2 oder RAD51C stellen ein besonders hohes Erkrankungsrisiko dar [2].
- Vorangegangene benigne Proliferation oder hohe Strahlenbelastung der Brust in jungen Jahren [2, 7].

Das Ausmaß der Exposition gegenüber weiblichen Geschlechtshormonen scheint als Risikofaktor eine Rolle zu spielen. So erhöhen folgende Faktoren das Risiko für Frauen, an Brustkrebs zu erkranken [3, 4, 7, 8]:

- Späte (oder gar keine) Schwangerschaft
- Eine längere Dauer der natürlichen Östrogenexposition (frühe Menarche und/oder späte Menopause)
- Hohe natürliche Level weiblicher Geschlechtshormone
- Kein oder nur kurzes Stillen

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva wurde bisher hingegen nicht eindeutig als Risikofaktor identifiziert, sehr wohl jedoch eine Hormonersatztherapie nach der Menopause [7, 13].

Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs, die sich aus der allgemeinen Lebensführung ableiten, umfassen [8]:

- Übergewicht (besonders eine starke Gewichtszunahme im Erwachsenenalter)
- Sportliche Inaktivität
- Übermäßiger Alkoholkonsum

Klinisches Erscheinungsbild

Das Mammakarzinom ist primär ein Tumor der Brustdrüse. Geht der Krebs von den Epithelien der Milchgänge aus, spricht man von duktalem Karzinom. Sind die Brustdrüsenläppchen der Ursprung, wird die Bezeichnung lobuläres Karzinom verwendet [1].

Ausgehend vom Primärtumor kann das umliegende Gewebe infiltriert werden. Außerdem sind Lymphknotenbefall und/oder Metastasen in weiteren Teilen des Körpers (Fernmetastasen) möglich. Wenn Fernmetastasen vorliegen, wird das Mammakarzinom grundsätzlich als fortgeschritten bezeichnet [14]. Für das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom existiert dagegen keine einheitliche Definition [15]: Die S3-Leitlinie Mammakarzinom (Februar 2020) definiert dies im Abschnitt 4.6 zur adjuvanten Strahlentherapie als „eine Gruppe von Tumoren, die zwei Kriterien vereinen: 1. Eine primäre Resektion ist nicht möglich oder wird als nicht sinnvoll erachtet. 2. Primär wird eine neoadjuvante Therapie in Betracht gezogen.“ [16]. In der Onkopedia-Leitlinie (Stand: Januar 2018) werden die Stadien IIB, IIIA, IIIB und inflammatorische Mammakarzinome als lokal fortgeschritten eingruppiert [2]. In der Praxis wurden z. B. T3- (> 5 cm) und T4-Tumoren sowie cN2a- und cN3-Lymphknotenmetastasen als lokal fortgeschritten bezeichnet [15]. Als lokal fortgeschritten im Sinne des Anwendungsgebietes von Alpelisib sind Mammakarzinome zu definieren, bei denen ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich ist. Das dementsprechende Einschlusskriterium in der SOLAR-1-Studie definierte Frauen und Männer mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs, der entweder metastasiert oder lokoregional rezidiert und nicht kurativ behandelbar war [17].

Die häufigsten solcher Fernmetastasen betreffen das Skelett gefolgt von Lunge und Leber [18-21]. Zerebrale Metastasen sind bei HR-positiven Mammakarzinomen eher selten [18].

Spezifische Symptome im späteren Erkrankungsstadium hängen vor allem von der Größe und Lokalisation der Metastasen ab. Metastasen können u. a. zu den folgenden Symptomen führen: Bei Lymphknotenmetastasen ist eine Schwellung des Arms durch Lymphödem möglich. Von Skelettmetastasen können starke Knochenschmerzen, eine eingeschränkte Beweglichkeit, pathologische Frakturen, die Kompression des Rückenmarks, eine Hyperkalzämie sowie eine Knochenmarkaplasie ausgehen [22]. Typische Folgen der Knochenmarkaplasie sind Fatigue, Schwäche und Kurzatmigkeit. Kurzatmigkeit kann auch durch Lungenmetastasen entstehen, die zusätzlich Husten auslösen können. Lebermetastasen verursachen im frühen Stadium keine klinischen Symptome, eine fortgeschrittene Lebermetastasierung kann jedoch zur einer Leberinsuffizienz führen [23]. Die Symptome bei zerebralen Metastasen variieren stark und sind von deren Ausdehnung und Lokalisation im Gehirn abhängig [2, 23]. Metastasen können je nach Organ (z. B. Hypophyse, Nebenniere) auch endokrine Symptome auslösen [1].

Natürlicher Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung und die individuelle Prognose hängt maßgeblich vom molekularen Subtyp, der Aggressivität des Tumors und dem Erkrankungsstadium bei der Diagnose ab. Über alle Brustkrebs-Stadien hinweg lagen die relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei Frauen in den Jahren 2015 – 2016 bei 87 % und 82 % [4].

In den frühen Stadien handelt es sich nicht generell um eine lebensbedrohliche Erkrankung, eine Heilung ist möglich. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit Diagnose in einem frühen Stadium liegt entsprechend hoch bei über 90 % [24].

Beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom liegt neben dem Primärtumor eine Ausdehnung auf die nähere Umgebung (Brustwand, Achselhöhle, Schlüsselbein) und die dort angesiedelten lokalen Lymphknoten vor. Über das Blut- und Lymphsystem kann sich das Mammakarzinom auf andere Körperteile ausbreiten [16]. Bei im Mittel 6 % (zwischen 4 % und 9 % in 14 Krebsregistern deutscher Bundesländer) der Patientinnen erfolgt die Erstdiagnose bereits im fernmetastasierten Stadium [21]. An diesem Punkt ist eine Heilung in der Regel nicht mehr bzw. nur in Einzelfällen möglich [14, 16, 25, 26] und die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt dramatisch auf 28 % bei einem medianen Gesamtüberleben zwischen einem Jahr (Triple-negativer Subtyp) und 3 – 4 Jahren (Subtypen HER2-positiv sowie HR-positiv/HER2-negativ) [21, 25, 27]. Daher zielt die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms primär darauf ab, das Leben zu verlängern, Beschwerden zu lindern oder zu verhindern sowie die Lebensqualität der Patientinnen zu verbessern oder zu erhalten [28, 29].

Stadieneinteilung: TNM-Klassifikation

Anhand der TNM-Klassifikation, die die Ausdehnung des Primärtumors (T-Status), den Lymphknotenbefall (N-Status) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M-Status) erfasst (Tabelle 3-1), kann die Brustkrebserkrankung nach UICC (Union internationale contre le cancer) in vier Stadien eingeteilt werden (Tabelle 3-2). In den frühen Stadien ist der Tumor lokal auf die Brustdrüse (Primärtumor) oder einige wenige regionäre Lymphknoten beschränkt (Stadium I und II). Bei den Stadien III hat eine Ausbreitung auf größere Teile der Brust

und/oder die lokalen Lymphknoten stattgefunden. Im Stadium IV haben sich bereits Fernmetastasen gebildet (M1).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [16]

T: Primärtumor		
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ	
	Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
	Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ (Das AJCC schließt diesen Typ nicht mit ein ([16] mit Verweis auf [30])
	Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (Die Klassifikation des mit M. Paget kombinierten Mammakarzinoms erfolgt aufgrund der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym.)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser	
	T1mic	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
	T1a	Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
	T1b	Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
	T1c	Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser	
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser	
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Thoraxwand oder die Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben	
	T4a	Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
	T4b	Ödem (einschließlich „peu d’orange“) oder Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust.
	T4c	Vorliegen von T4a und T4b
	T4d	Inflammatorisches Karzinom
N: Lymphknoten		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II	

N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen	
	N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
	N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna	
	N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
	N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
	N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M: Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	

Die N-Klassifikation bezieht sich auf regionäre Lymphknoten, d. h. ipsilaterale axilläre, infraklavikuläre, supraklavikuläre und Lymphknoten der Arteria mammaria interna. Ein Befall von anderen Lymphknoten als der genannten wird als Fernmetastasen klassifiziert (Stadium IV).

Tabelle 3-2: Stadien-Einteilung des Mammakarzinoms (modifiziert nach [16])

UICC-Stadien I-IV				
Stadium		Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1mi, T1	N0	M0
	B	T0, T1mi, T1	N1mi	M0
Stadium II	A	T0, T1mi, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1mi, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	Alle T	N3	M0
Stadium IV		Alle T	Alle N	M1

Zielpopulation

Alpelisib kommt 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 zum Einsatz [31].

Dementsprechend wird die Zielpopulation durch verschiedene Eigenschaften der Patienten und Patientinnen sowie des Tumors näher charakterisiert:

- **Postmenopausale Frauen**

Die Zielpopulation beinhaltet neben Männern ausschließlich postmenopausale Patientinnen. Diese besitzen im Vergleich zu prämenopausalen Frauen mit einem HR-positiven/HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs eine schlechtere Prognose [21, 32]. Insbesondere Frauen ab 70 Jahre haben in der palliativen Erstlinien-Behandlungssituation ein signifikant kürzeres medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patientinnen unter 70 Jahre (24,9 Monate [95%-KI: 20,0; 30,2] vs. 39,7 Monate [95%-KI: 34,9; 44,2]) [33].

- **HR-positiv/HER2-negativ**

Biologisch können distinkte Subtypen des Mammakarzinoms unterschieden werden [34], die u. a. durch die Expression verschiedener Kern- und Oberflächenrezeptoren charakterisiert sind. Die vorliegende Zielpopulation ist durch das Vorliegen der folgenden Merkmale gekennzeichnet:

- HR-positiv: Ca. 75 % der Mammakarzinome sind HR-positiv [18, 35], d. h. die Tumorzellen exprimieren vermehrt Östrogen (ER)- und/oder Progesteron (PR)-Rezeptoren. Diese werden durch im Blut zirkulierende Hormone (Östrogen bzw. Progesteron) aktiviert und fördern so Proliferation und Überleben der Tumorzellen. Ist der Brustkrebs HR-positiv, ermöglicht dies verschiedene Optionen zur endokrinen bzw. endokrin-basierten Therapie [36-39]. Der Rezeptorstatus ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren des Mammakarzinoms [18, 21, 34, 36]. Generell wird ein positiver HR-Status mit einer günstigeren Prognose assoziiert [40], wobei die Korrelation bei einem positiven PR-Status deutlicher ist als bei einem positiven ER-Status [41].
- HER2-negativ: Etwa 75 % der Patientinnen mit Brustkrebs weisen einen HER2-negativen Tumor auf [21, 42]. Ein HER2-positiver Tumor liegt bei der Überexpression des HER2-Rezeptors z. B. aufgrund einer Amplifikation des entsprechenden Gens vor und stimuliert über die Aktivierung mitogener Signalwege die Proliferation der Tumorzellen. Dies wiederum eröffnet Optionen zur zielgerichteten anti-HER2-Therapie (z. B. Trastuzumab), welche bei HER2-negativen Tumoren nicht zur Verfügung stehen [43-45].

- **Fortgeschrittene Tumorstadien**

Voraussetzung für die Anwendung von Alpelisib ist das Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms. In der SOLAR-1-Studie lag bei nahezu allen Patientinnen zu Studienbeginn ein Stadium IV und somit eine Fernmetastasierung vor (168/169 [99,4 %] im Alpelisib + Fulvestrant-Arm und 165/172 [95,9 %] im Placebo + Fulvestrant-Arm). Lediglich eine von 169 (0,6 %) bzw. 7 von 165 (4,1 %) Patientinnen hatten ein lokal fortgeschrittenes Stadium III [17]. Gemäß dem diesbezüglichen Einschlusskriterium in der SOLAR-1-Studie war auch bei Vorliegen eines Stadiums III ein kurativer Behandlungsansatz nicht mehr möglich.

- **Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie und Indikation zur endokrin-basierten Therapie**

Das Anwendungsgebiet zu Alpelisib + Fulvestrant umfasst postmenopausale Frauen und Männer, bei denen die Progression nach einer endokrinen Monotherapie aufgetreten ist. Die endokrine Monotherapie kann entweder im (neo-)adjuvanten Setting oder im nicht-kurativen Therapiesetting durchgeführt worden sein.

Für alle Patienten und Patientinnen der Zielpopulation ist eine systemische antineoplastische Therapie indiziert [2, 16, 35, 46]. Die Einstufung des Tumors als endokrinresistent ist kein

Grund, von einer Kombinationstherapie mit Alpelisib + Fulvestrant Abstand zu nehmen. In der SOLAR-1-Studie lag bei 85,6 % der Patientinnen eine endokrine Resistenz vor (13,2 % primär, 72,4 % sekundär) [47].

Der G-BA geht davon aus, dass das hier vorliegende Anwendungsgebiet Patientinnen umfasst, für die eine (ggf. weitere) endokrine Therapie angezeigt ist und „keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht“ [48]. Die Situation dieser Patientinnen ist daher einerseits von der Situation von Patientinnen mit primärem, operablen Brustkrebs zu unterscheiden [49] und andererseits von einer Situation, bei der aufgrund der Aggressivität des Tumors oder einer ungünstigen Metastasenlokalisation ein hoher Remissionsdruck vorliegt, so dass die Chemotherapie als bevorzugte Therapieoption indiziert ist [25].

• Tumor mit PIK3CA-Mutation

PIK3CA ist ein Gen, in dem bei der individuellen Tumorentstehung Mutationen auftreten können. Durch eine in der Folge gesteigerte Aktivität des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs wird die Kontrolle von zellulären Prozessen der Aktivierung, der Proliferation, der Angiogenese und der Nährstoffaufnahme gestört [50, 51]. Im normalen Brustgewebe werden i.d.R. keine PIK3CA-Mutationen gefunden [52]. Zum Nachweis einer PIK3CA-Mutation werden der Primärtumor oder Metastasen auf Genveränderungen untersucht. Mutationen können auch in zirkulierenden Tumorzellen („circulating tumor cells“; CTC) oder im Blutplasma („circulating tumor DNA“; ctDNA) nachgewiesen werden [53-60]. Die Wahrscheinlichkeit des Nachweises einer PIK3CA-Mutation ist bei der ctDNA-Methode höher als bei Verwendung von CTC [61, 62].

Die PIK3CA-Mutation tritt überdurchschnittlich häufig in den folgenden Situationen auf:

- *HR-positiver und HER2-negativer Tumor*: Gemäß Metaanalyse von Zardavas et al. [63] treten PIK3CA-Mutationen bei Östrogenrezeptor-positiven Tumoren signifikant häufiger auf als bei Östrogenrezeptor-negativen Tumoren (34,5 % vs. 18,3 %; $p < 0,001$). Signifikant höhere PIK3CA-Mutationsraten waren weiterhin bei PR-positiven vs. PR-negativen Tumoren (35,6 % vs. 24,0 %; $p < 0,001$) und bei HER2-negativen vs. HER2-positiven Tumoren zu beobachten (34,1 % vs. 22,3 %; $p < 0,001$). Dementsprechend ist davon auszugehen, dass bei HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen die Prävalenz für eine PIK3CA-Mutation am höchsten ist. Weitere Untersuchungen bestätigen den Zusammenhang zwischen HR-/HER2-Status und Prävalenz der PIK3CA-Mutation [64-69].
- *Postmenopausaler Brustkrebs*: PIK3CA-Mutationen sind gemäß einer Metaanalyse bei postmenopausalen Frauen mit frühem Brustkrebs signifikant häufiger als bei prämenopausalen Frauen mit frühem Brustkrebs (35,0 % vs. 23,5 %; $p < 0,001$) [63]. Mit Daten einer deutschen Untersuchung zu primär operablen, nodal-negativen Mammakarzinomen lässt sich dies bestätigen [65]. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und einer Tamoxifen-Erstlinientherapie zeigte sich

ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen dem Menopausenstatus und dem PIK3CA-Mutationsstatus [70].

- *Fortgeschrittener Brustkrebs sowie spätere Therapielinien:* Der Mutationsstatus des Rezidivtumors bzw. einer neuen Fernmetastase kann sich vom Status des Primärtumors oder dem Status vor dem Rezidiv unterscheiden [52, 56, 71-76]. Eine Erhebung aus den Niederlanden und Belgien ergab, dass PIK3CA-Mutationen bei Patientinnen mit Fernmetastasen mit 35,2 % (218/620) überdurchschnittlich häufig waren, da PIK3CA-Mutationen im Gesamtkollektiv in 31,4 % der Fälle (424/1.352) festzustellen waren [70]. Daten aus Russland zeigen einen Anstieg der PIK3CA-Mutationsrate bei Brustkrebs von 2,4 % in den Tumorstadien I-IIa auf 28,7 % in den Tumorstadien III-IV ($p = 0,0001$) [77]. Eine deutsche Untersuchung ergab für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, dass PIK3CA-Mutationen in Tumorproben aus Metastasen signifikant häufiger waren als in Proben des Primärtumors: 30,0 % (21/70) vs. 13,5 % (7/52), $p = 0,034$ [74]. Dementsprechend können Fernmetastasen ein vom Primärtumor abweichendes Expressionsmuster aufweisen [29, 78-80]. In frühen Therapielinien ist die Prävalenz der PIK3CA-Mutation geringer als in späteren Therapielinien [77, 81]. Hierzu passend stieg der Anteil der Patientinnen mit PIK3CA-Mutation in der PALOMA-3-Studie zu Palbociclib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant von 19,0 % (37/195) zu Therapiebeginn auf 26,7 % (52/195) zu Therapieende ($p = 0,00069$) [82]. Bei einem HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs ohne vorherige Hormontherapie hatten lediglich 2 von 27 Patientinnen (7,4 %) eine PIK3CA-Mutation im Vergleich zu 102 von 337 Patientinnen (30,3 %) mit vorheriger Hormontherapie [83].
- *Kaukasier bzw. „Weiße“ und Asiaten:* Bei Kaukasiern war die PIK3CA-Mutationsrate im Tumorgewebe deutlich höher als in der Subgruppe „Black“ (9/41 [22,0 %] vs. 565/1.368 [41,3 %]), während Asiaten ähnlich hohe PIK3CA-Mutationsraten hatten wie Kaukasier [59, 84]. Die Subgruppen „Hispanic“ und „Black“ hatten in einer US-amerikanischen Erhebung geringere PIK3CA-Mutationsraten als die „White“-Subgruppe (10/56 [17,9 %] und 10/45 [22,2 %] vs. 109/366 [29,8 %]) [84].

Bei Mammakarzinomen von Männern wurde eine PIK3CA-Mutation lediglich in 17,5 % der Fälle mit Östrogenrezeptor-positivem/HER2-negativem Brustkrebs und bei 10,5 % bzw. 18,8 % der Fälle mit familiärem Brustkrebs festgestellt [85-87].

Fazit

Die Anwendung von Alpelisib + Fulvestrant erfolgt in einem nicht-kurativen Therapiesetting bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven/HER2-negativen PIK3CA-mutierten Brustkrebs bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie. Die Prävalenz der PIK3CA-Mutation bei Brustkrebs variiert: Überdurchschnittlich hohe Raten wurden bei postmenopausalen Patientinnen im Vergleich zu prämenopausalen Patientinnen oder Männern, bei HR-positiven/HER2-negativen im Vergleich zu HR-negativen und/oder HER2-positiven Tumoren sowie bei Kaukasiern/Weißen im

Vergleich zu den Subgruppen „Hispanic“ oder „Black“ ermittelt. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom ist die PIK3CA-Mutation häufiger als bei Patientinnen mit früheren Brustkrebsstadien. Da PIK3CA-Mutationen einen Mechanismus zur Antiöstrogen-Resistenz unter endokrinen Therapien darstellen können, ist mit jeder weiteren Therapielinie im fortgeschrittenen Tumorstadium ein Anstieg der PIK3CA-Mutationsrate möglich.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Der fortgeschrittene Brustkrebs ist in der Regel unheilbar. Trotz der verfügbaren Therapieoptionen beträgt das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom bei Beginn der palliativen Erstlinientherapie nur rund 34 – 44 Monate [21, 88, 89]. Zugleich ist Brustkrebs im späten Stadium der fortgeschrittenen Erkrankung mit einer ausgeprägten Symptomlast sowie einem erheblichen Verlust an Lebensqualität assoziiert (siehe Abschnitt 3.2.1).

Ziel der Behandlung ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens sowie der möglichst lange Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität [29, 90-92].

Therapie der Wahl bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs ist die endokrine Therapie. Hierzu werden in erster Linie Aromatasehemmer (ATC-Code L02BG [93] wie z. B. Letrozol) oder Antiöstrogene (ATC-Code L02BA [93] wie z. B. Fulvestrant oder Tamoxifen) eingesetzt [89, 94]. Als Alternative zur endokrinen Monotherapie können Letrozol – ggf. auch Anastrozol – oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden [16, 95]. Die deutsche Expertengruppe zur „5th International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer“ votierte einstimmig für die Implementierung der CDK4/6-Inhibitoren bei HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinomen vorzugsweise im Erstlinien-Therapiesetting [94]. Nach Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer ist zudem die Kombination von Exemestan mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus eine Option [16].

Frauen und Männer mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs sprechen entweder nicht oder nur schlecht auf eine initiale endokrine Therapie an oder entwickeln bei anfangs gutem Therapieansprechen im Verlauf der Behandlung nahezu ausnahmslos eine Resistenz auf die primär durchgeführte Therapie [3, 28, 96, 97]. Damit ist die Anwendung endokriner Wirkstoffe

sowohl durch eine primäre als auch durch die erworbene Resistenz limitiert [98-100]. Eine der Ursachen für diese Resistenzen liegt in der Überaktivierung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs [96, 100]. Diese kann unter anderem auch Folge einer Mutation im PIK3CA-Gen zum Schlüssel-molekül PI3K sein. Eine PIK3CA-Mutation wurde mit Mechanismen zur Therapieresistenz in Verbindung gebracht [57, 81, 82, 101]. So entwickelten 16 von 195 Patientinnen (8,2 %) in der PALOMA-3-Studie (Palbociclib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant) zwischen Therapiebeginn und Therapieende eine PIK3CA-Mutation [82].

Bislang blieb nach Versagen der verschiedenen endokrinen Therapieoptionen (Mono- und Kombinationstherapie) in der Regel nur die Umstellung auf eine unspezifisch zytotoxische Chemotherapie [102], die aufgrund der schweren und teilweise nicht reversiblen Nebenwirkungen wie Polyneuropathien [103] oder Knochenmarksuppression [104] mit einer deutlichen und nachhaltigen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie mit Ängsten vor der Therapie einhergeht [105-108].

Eine Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie bedeutet das Fortschreiten der Erkrankung und den Verlust von bestimmten therapeutischen Optionen. Keine der bisher verfügbaren Therapien wirkt zielgerichtet auf das Tumorwachstum, welches durch eine PIK3CA-Mutation ausgelöst bzw. unterstützt wird. Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant eröffnet daher als erste speziell für postmenopausale Frauen und Männer mit PIK3CA-Mutation zugelassene zielgerichtete Therapie die Möglichkeit, nach einer Progression das Ansprechen auf die nachfolgende endokrin-basierte Therapie zu verbessern und Zeit bis zu dem erneuten Fortschreiten der Erkrankung und dem Eintreten bzw. der Zunahme von belastenden Krankheitssymptomen zu gewinnen. Der Zeitpunkt, ab dem nur noch die für die Patientinnen besonders belastende zytotoxische Chemotherapie zur Verfügung steht, wird hinausgezögert.

In Anbetracht der Ergebnisse zur SOLAR-1-Studie hat die deutsche Expertengruppe zur „5th International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer (ABC5)“ die Kombinationstherapie mit Alpelisib + Fulvestrant unter der Voraussetzung eines PIK3CA-Mutationsnachweises und der Zulassung als eine mögliche endokrin-basierte Behandlungsoption neben CDK4/6-Inhibitoren (+ Aromatasehemmer oder Fulvestrant) sowie Everolimus (+ Fulvestrant oder Tamoxifen) und endokrinen Monotherapien (Aromatasehemmer, Fulvestrant, Tamoxifen) aufgeführt [94].

Fazit

Bei postmenopausalen Frauen und Männern mit einem PIK3CA-mutierten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs kann die Kombinationstherapie bestehend aus Alpelisib und Fulvestrant bei Fortschreiten der Erkrankung nach einer endokrinen Therapie als Monotherapie eingesetzt werden. Mit Alpelisib steht erstmals ein neuer, zielgerichteter Wirkmechanismus mit PI3K-Hemmung zur Verfügung, der in Kombination mit Fulvestrant das Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung in dieser unheilbaren Erkrankungssituation verlängert, ohne dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + Fulvestrant durch Nebenwirkungen signifikant beeinträchtigt wird (siehe Modul 4 A). Patientinnen mit Baseline-ECOG-

Performance-Status (PS) 1 profitierten darüber hinaus durch signifikante Vorteile von Alpelisib plus Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bei der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Alpelisib wird damit einen entscheidenden Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs beim Mammakarzinom leisten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist der weltweit häufigste maligne Tumor bei Frauen [109] und in Deutschland für rund 29,5 % aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen verantwortlich [4]. Im Mittel erkrankt etwa jede achte Frau im Lauf ihres Lebens. Mit einem Anteil von ca. 17 % an der Krebssterblichkeit stellt das Mammakarzinom die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen dar [110].

Männer erkranken nur sehr selten an einem Mammakarzinom. Ihr Anteil im gesamten Brustkrebs-Kollektiv beträgt lediglich 1 % [111].

Inzidenz

Im Jahr 2016 wurden nach Angaben des RKI 68.948 Neuerkrankungsfälle bei Frauen und 705 Brustkrebs-Erstdiagnosen bei Männern dokumentiert [4]. Bezogen auf die weibliche Bevölkerung des Jahres 2016 (41.824.535) ergeben sich Inzidenzraten von 165,2 pro 100.000 bei Frauen [112]. Bei Männern lag die Inzidenzrate bei 1,7 pro 100.000 männliche Einwohner (Tabelle 3-7).

Der Altersmedian zur Erstdiagnose eines Mammakarzinoms bei Frauen liegt bei 64 Jahren [2, 46]. Männer sind bei der Brustkrebsdiagnose im Median 71 Jahre alt [46]. Vier von fünf Frauen sind bei der Erstdiagnose mindestens 50 Jahre alt (Tabelle 3-3), bei Männern trifft dies auf 94 % der Patienten zu (Tabelle 3-4). Der Anteil der Altersgruppe ab 75 Jahre hat zwischen 2012 und 2016 bei Frauen von 25,9 % auf 28,4 % zugenommen (Tabelle 3-3) und bei Männern von 37,1 % auf 42,6 % (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-3: Inzidenz (Fallzahlen) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland 2012 bis 2016 [9, 10]

Altersgruppe	Jahr				
	2012	2013	2014	2015	2016
0 - 4	0	0	0	0	0
5 - 9	0	0	0	0	0
10 - 14	0	0	0	0	0
15 - 19	3	3	3	3	3
20 - 24	43	42	41	39	38
25 - 29	261	263	264	263	263
30 - 34	743	750	746	735	730
35 - 39	1428	1607	1559	1567	1648
40 - 44	3743	3484	3194	3046	2943
45 - 49	6405	6461	6238	6030	5340
50 - 54	8226	8386	8582	8450	8978
55 - 59	7365	7256	7143	6981	7073
60 - 64	8470	8443	8186	7927	7766
65 - 69	8109	8111	7748	7845	8668
70 - 74	8439	8313	7738	6974	5904
75 - 79	7659	7818	8472	8629	8437
80 - 84	5175	4851	4977	5297	5691
85+	5813	5778	5706	5844	5466
< 50	12626 (17,6%)	12610 (17,6%)	12045 (17,1%)	11683 (16,8%)	10965 (15,9%)
≥ 50	59256 (82,4%)	58956 (82,4%)	58552 (82,9%)	57947 (83,2%)	57983 (84,1%)
50 - 74	40609 (56,5%)	40509 (56,6%)	39397 (55,8%)	38177 (54,8%)	38389 (55,7%)
≥ 75	18647 (25,9%)	18447 (25,8%)	19155 (27,1%)	19770 (28,4%)	19594 (28,4%)
Gesamt	71882	71566	70597	69630	68948

Tabelle 3-4: Inzidenz (Fallzahlen) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Männern in Deutschland 2012 bis 2016 [113, 114]

Altersgruppe	Jahr				
	2012	2013	2014	2015	2016
< 50	48 (6,9%)	47 (6,7%)	43 (6,4%)	36 (6,0%)	42 (6,0%)
≥ 50	645 (93,1%)	657 (93,3%)	632 (93,6%)	568 (94,0%)	663 (94,0%)
50 - 74	388 (56,0%)	388 (55,1%)	367 (54,4%)	317 (52,5%)	363 (51,5%)
≥ 75	257 (37,1%)	269 (38,2%)	265 (39,3%)	251 (41,6%)	300 (42,6%)
Gesamt	693	704	675	604	705

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenzen des Brustkrebses in Deutschland wurden für das Jahr 2016 vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) mit 313.514 Frauen und 2.615 Männer angegeben (Tabelle 3-5). Bezogen auf die weibliche Bevölkerung am 31.12.2016 (41.824.535) [112]) ergibt sich eine Anzahl von 750 Frauen mit Brustkrebs pro 100.000 weibliche Einwohner im Vergleich zu 6 Männern mit Brustkrebs pro 100.000 männliche Einwohner (40.697.118). Die 10-Jahresprävalenzen erreichen 584.898 bei Frauen und 4.169 bei Männern [115]. In den Populationen zu den 5- und 10-Jahresprävalenzen sind alle Patienten/Patientinnen mit Brustkrebs unabhängig von ihrem Erkrankungsstatus enthalten, d. h. auch Patienten/Patientinnen mit primärem Brustkrebs, die kurativ behandelt wurden und bei denen keine aktive Tumorerkrankung mehr nachweisbar ist.

Tabelle 3-5 schlüsselt die 5-Jahresprävalenz des Brustkrebses nach Altersgruppe, Geschlecht und Kalenderjahr auf. Die für die Zielpopulation von Alpelisib bedeutenden Zahlen zu den postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven/HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs repräsentieren aufgrund der kurzen Überlebenszeit nur einen Bruchteil dieser Patienten/Patientinnen.

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) in Deutschland
(www.krebsdaten.de, Anzahl Patientinnen [115, 116])

Altersgruppe	Jahr						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Frauen							
0 - 44	26.392	26.041	25.524	24.986	24.175	23.408	22.818
45 - 54	58.745	60.964	62.166	62.971	63.337	63.148	62.563
55 - 64	73.830	76.089	77.071	76.077	74.655	73.862	73.295
65 - 74	87.855	89.350	88.120	83.219	78.512	75.032	72.240
≥ 75	73.295	76.184	77.969	78.992	80.099	81.632	82.598
Summe Frauen	320.117	328.628	330.850	326.245	320.778	317.082	313.514
Männer							
0 - 44	82	79	78	76	74	69	69
45 - 54	212	217	224	232	235	227	228
55 - 64	405	412	430	450	463	458	473
65 - 74	801	804	806	820	806	763	757
≥ 75	839	869	914	979	1.020	1.040	1.088
Summe Männer	2.339	2.381	2.452	2.557	2.598	2.557	2.615

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die in den letzten Jahren eingeführten verbesserten Therapie- und Vorsorgeoptionen haben die Überlebenschancen bei Brustkrebs insgesamt verbessert [1, 2, 4]. Vorwiegend im frühen Stadium der Erkrankung gibt es mehr Patienten und Patientinnen, für die eine Heilung möglich ist [24], [117]. Dennoch ist die Anzahl der Sterbefälle durch Brustkrebs bei Frauen in Deutschland seit 2009 leicht gestiegen (Tabelle 3-6). Dieser Anstieg betrifft die Altersgruppe ab 70 Jahren, während die Mortalität bei den 30- bis 49-jährigen sowie 50 bis 69-jährigen Frauen jeweils kontinuierlich abnahm [4]. Da in Anbetracht der zunehmenden Alterung der Bevölkerung in Deutschland damit zu rechnen ist, dass der Anteil der Frauen in der Altersgruppe ab 70 Jahre immer größer wird, kann der Anstieg der Brustkrebs-Sterbefälle bei diesen Patientinnen u. a. auf ein demographisches Phänomen zurückzuführen sein. Dementsprechend kam es zwischen 2007 und 2016 zu keinem Anstieg der altersstandardisierten Sterberate bei Frauen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Sterbefälle und Sterberaten zum Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland [5, 118]

	Jahr											
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Frauen												
Sterbefälle	16780	17209	17066	17466	17815	17748	17853	17670	18136	18570	18396	18591
Sterberate (je 100.000 weibliche Einwohner)	40,0	41,1	40,9	41,9	43,3	43,2	43,4	42,8	43,7	44,5	43,9	44,3
Alters- standar- disierte* Sterberate (je 100.000 weibliche Einwohner)	42,2	42,8	42,0	42,5	43,3	42,7	42,5	41,5	42,1	42,7	41,8	42,0
Männer												
Sterbefälle	249	136	131	107	159	150	156	134	159	166	192	195
Sterberate (je 100.000 männliche Einwohner)	0,6	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5
Alters- standar- disierte* Sterberate (je 100.000 männliche Einwohner)	0,7	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4
*Standardbevölkerung „Deutschland 2011“												

Bei Frauen ist die Anzahl der Neuerkrankungen seit 2010 rückläufig nach einem deutlichen Anstieg in den Jahren 2006 bis 2009 (Tabelle 3-7). Dies wird mit dem bei Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren flächendeckend eingeführten Deutschen Mammographie-Screening-Programm in Verbindung gebracht [119]. Das Robert-Koch-Institut interpretiert die Zahlen zu den Brustkrebs-Neuerkrankungen als „*typischen Verlauf mit einem deutlichen Anstieg zu Beginn des Programms und anschließendem langsamen Rückgang*“ [4]. Durch das Mammographie-Screening-Programm ist mit einer Überdiagnostik zu rechnen, die wiederum die Überlebensraten steigert. In einer Analyse aus Schweden wurde ein Überdiagnostik-Anteil von 12 % in der Gruppe der Langzeit-Überlebenden (Follow-up: 15 Jahre) ermittelt [120]. Berechnungen auf der Basis von Daten des RKI aus den Jahren 2003 bis 2014 weisen für Deutschland ebenfalls auf eine Überdiagnostik durch das Mammographie-Screening-

Programm hin. In der betreffenden Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren war ein Screening-bedingter Anstieg der Brustkrebs-Inzidenz von 17–19 % festzustellen [121].

Bei Männern ergeben die für die Jahre 2012 bis 2016 zu den Brustkrebs-Erstdiagnosen ermittelten Zahlen keine nennenswerten Zu- oder Abnahmen im Verlauf (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Rohe Inzidenzraten und Fallzahlen pro Jahr des Brustkrebses (ICD-10 C50) in Deutschland (www.krebsdaten.de, Raten pro 100.000 [122])

	Jahr										
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Frauen											
Anzahl Erst-diagnosen	65.076	69.004	76.424	76.531	73.453	72.641	71.882	71.566	70.597	69.630	68.948
Anzahl Erst-diagnosen pro 100.000 weibliche Einwohner	154,8	164,4	182,5	183,3	176,3	176,8	174,8	173,8	171,0	167,7	165,2
Männer											
Anzahl Erst-diagnosen	574	617	561	609	633	624	693	704	675	604	705
Anzahl Erst-diagnosen pro 100.000 männliche Einwohner	1,4	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,8	1,8	1,7	1,5	1,7

Für eine grundsätzliche Steigerung oder eine Abnahme der Inzidenzrate bei Frauen gibt es für die nahe Zukunft keine Anhaltspunkte. Insgesamt wird für die Jahre 2020 bis 2025 eine gleichbleibende Inzidenzrate von 165 pro 100.000 Frauen angenommen (Tabelle 3-8). Bei Männern werden in diesem Zeitraum ebenfalls keine Veränderungen erwartet.

Das Statistische Bundesamt erstellt für die Bevölkerungsvorausberechnung verschiedene Modelle mit unterschiedlichen Annahmen (z. B. für Lebenserwartung und Zuwanderung). Für die Schätzung der Inzidenz des Mammakarzinoms in den nächsten 5 Jahren (Tabelle 3-8) wurde ausgehend von dem bekannten Bevölkerungsstand zum 31.12.2018 eine moderate Entwicklung der Lebenserwartung sowie des Wanderungssaldos bis zum Jahre 2020 zugrunde gelegt [123].

Tabelle 3-8: Schätzung der inzidenten Brustkrebsfälle unter der Annahme von gleichbleibenden Inzidenzraten für die Jahre 2020 bis 2025

	Jahreswerte zum 31.12.					
	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Frauen						
Bevölkerung [123]	42.304.837	42.304.837	42.304.837	42.262.785	42.262.785	42.220.732
Neuerkrankungen Brustkrebs	69.700*	69.700‡	69.700‡	69.631‡	69.631‡	69.561‡
Männer						
Bevölkerung [123]	41.212.491	41.212.491	41.212.491	41.171.524	41.171.524	41.130.558
Neuerkrankungen Brustkrebs	676†	676‡	676‡	675‡	675‡	675‡
*Schätzung des RKI [4]						
†Durchschnittswert der Jahre 2012 bis 2016, wobei bis zum Jahre 2020 keine Veränderungen erwartet werden.						
‡Berechnet auf Basis der Schätzung zur Bevölkerungsentwicklung [124] (s. Tabelle 2 in Excel-Datei [125]) und der Annahme einer gleichbleibenden Inzidenzrate						

Mit gleichbleibenden Zahlen ist auch bei der 5-Jahres-Prävalenz zu rechnen (Tabelle 3-9), obwohl sich diese zwischen den Jahren 2012 und 2016 bei Frauen von 330.850 auf 313.514 um 5,2 % verringert hat (Tabelle 3-5). In den Jahren 2016 bis 2018 wurden die CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib (November 2016), Ribociclib (August 2017) und Abemaciclib (September 2018) neu zugelassen. Nach den bisher vorliegenden Studiendaten zu Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs kann durch die CDK4/6-Inhibitoren das Gesamtüberleben signifikant verlängert werden [126-128]. Außerdem kann sich die bessere Früherkennung auf die Prävalenz des Mammakarzinoms auswirken. Während die Brustkrebs-Mortalität in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahre seit Einführung des Mammographie-Screeningprogramms bei Frauen gesunken ist, war in der Altersgruppe ab 70 Jahre ein signifikanter Anstieg der Sterblichkeit zu verzeichnen [121, 129]. Aufgrund des in Tabelle 3-3 und in Tabelle 3-4 dargestellten steigenden Anteils der älteren Frauen und Männer ab 75 Jahre bei den Neuerkrankungen wird die Brustkrebssterblichkeit im Gesamtkollektiv trotz der verbesserten Früherkennung und Therapien nicht abnehmen.

In der Gesamtschau wird im Vergleich zu 2016 von gleichbleibenden 5-Jahres-Prävalenzen bei Frauen und Männern ausgegangen (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms für die Jahre 2021 bis 2025

	2021	2022	2023	2024	2025
Frauen					
Weibliche Bevölkerung	42.304.837	42.304.837	42.262.785	42.262.785	42.220.732
5-Jahres-Prävalenz*	317.114	317.114	316.799	316.799	316.484
Männer					
Männliche Bevölkerung	41.212.491	41.212.491	41.171.524	41.171.524	41.130.558
5-Jahres-Prävalenz*	2.648	2.648	2.645	2.645	2.643
* Berechnet auf Basis der Schätzung zur Bevölkerungsentwicklung [124] (s. Tabelle 3 in Excel-Datei [125])					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Pat. in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Pat. in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant)	2.877 (Min.: 1.711; Max.: 4.042)	2.592^a (Min.: 1.542; Max.: 3.642)
a: Anzahl der Pat. in der GKV ermittelt unter Verwendung eines GKV-Anteils von 90,1 %.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie

Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Charakterisierung der Zielpopulation

Alpelisib ist in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen, PIK3CA-mutierten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit Progression nach endokriner Therapie als Monotherapie zugelassen.

Bei ähnlichen Anwendungsgebieten wurden im Jahre 2019 seitens des G-BA Beschlüsse gefasst, bei denen die Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation auf Basis eines Beschlusses des G-BA zu Palbociclib (Ibrance[®]) vom 18. Mai 2017 ermittelt wurde [130-132]. Diese Zahlen sind jedoch bereits aufgrund der inzwischen deutlich veralteten Datenbasis nicht auf die Situation im Jahre 2020 übertragbar. Zudem hat der G-BA beim o. g. Beschluss vom 18. Mai 2017 die Unsicherheit bei den Berechnungen hervorgehoben: *„Die Patientenzahlen sind dennoch insbesondere hinsichtlich ihrer Obergrenze mit großer Unsicherheit behaftet, da die auf die Neuerkrankungen bezogene Stadienverteilung sowohl auf die Inzidenz (Untergrenze) als auch die Prävalenz (Obergrenze) übertragen wurde. Daraus resultiert eine Überschätzung der Patientenzahl bezüglich der Obergrenze, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist und somit für die Inzidenz ein höherer Anteil als für die Prävalenz anzunehmen ist.“*

Bei den mit Alpelisib + Fulvestrant behandelten Frauen und Männern mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich. Daher kann in der Regel von einem letalen Verlauf der Brustkrebserkrankung ausgegangen werden. Dies eröffnet die Option zur Anwendung eines mortalitätsbasierten Inzidenzmodells. Ein derartiges Modell wurde bereits bei den Nutzenbewertungen zu Pertuzumab (Perjeta[®]) im Jahre 2013 und zu Trastuzumab Emtansin (Kadcyla[®]) im Jahre 2014 beim metastasierten oder lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs angewandt [133-136]. Durch das mortalitätsbasierte Inzidenzmodell können valide Daten zu Brustkrebs-Sterbefällen des Statistischen Bundesamtes (Destatis) zugrunde gelegt und Unsicherheiten eliminiert werden, die in den früheren Nutzenbewertungsverfahren zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs vermerkt wurden (s. IQWiG-Bewertungen zu Palbociclib 2018 [137], Abemaciclib 2019 [138], Ribociclib 2019 [139]): Dies betrifft einerseits die oben erwähnte Überschätzung der Obergrenze, wenn diese ausgehend von der Prävalenz ermittelt wird. Andererseits wurde die Datenbasis zur Ermittlung der Anteile derjenigen Patientinnen, die ein UICC-Stadium IIC haben, ebenso kritisiert wie die Datenbasis, welche für die Berechnung des Anteils der Patientinnen herangezogen wurde, die im Krankheitsverlauf eine Metastasierung entwickeln.

Tabelle 3-11 gibt einen Überblick über die schrittweise Ermittlung der Anzahl der Patienten und Patientinnen in der Zielpopulation von Alpelisib.

Tabelle 3-11: Übersicht zur schrittweisen Ermittlung der Anzahl der Patienten und Patientinnen in der Zielpopulation zu Alpelisib

Charakteristikum	Beschreibung
1) Behandlungssituation	Nicht-kuratives, d. h. palliatives Behandlungssetting bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom abgebildet durch den Mittelwert zu den prognostizierten Brustkrebs-Sterbefällen der Jahre 2022 bis 2025 zuzüglich Sterbefälle aus anderer Ursache
2) Rezeptorstatus	HR-positives/HER2-negatives Mammakarzinom bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs
3) Menopausenstatus	Postmenopausale Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs
4) Vorbehandlung	Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie bei Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs
5) Mutationsstatus	PIK3CA-mutierte, HR-positive/HER2-negative fortgeschrittene Mammakarzinome bei Patientinnen mit Progress nach endokriner Therapie als Monotherapie
6) GKV	Anteil gesetzlich versicherter Patientinnen an der weiblichen Bevölkerung
7) Männer	Hinzurechnung der Männer mit einem HR-positiven/HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie

Die Ermittlung der Zielpopulation anhand der in Tabelle 3-11 dargestellten Schritte wird nachfolgend im Detail erläutert.

1) Anzahl Patientinnen mit nicht-kurativer Behandlungssituation

Gemäß dem Anwendungsgebiet werden ausschließlich Patienten und Patientinnen in einer nicht-kurativen, d. h. palliativen Behandlungssituation mit Alpelisib behandelt. Zur Berechnung der Anzahl dieser Patienten und Patientinnen können Mortalitätsdaten herangezogen werden, da Brustkrebs-Todesfälle eine entsprechend fortgeschrittene Erkrankung voraussetzen. Die aktuellsten Zahlen zu den Sterbefällen bei Frauen aus den Jahren 2016 und 2018 repräsentieren mit 18.570, 18.396 und 18.591 die Höchstwerte seit 2007. Es wird angenommen, dass die Sterblichkeit aufgrund der neuen Therapieoptionen und der zu erwartenden positiven Auswirkungen des Deutschen Mammographie-Screening-Programms nicht weiter zunimmt, sondern konstant bleibt.

Die Ausnahmen betreffen Todesfälle bei noch nicht fortgeschrittener Erkrankung, die im Rahmen von Operationen oder unter kurativen Therapien auftreten können. Derartige Todesfälle können unberücksichtigt bleiben, da die fehlende Berücksichtigung aufgrund von geringen Fallzahlen nur zu einer geringfügigen Überschätzung der Zielpopulation bei Verwendung des mortalitätsbasierten Ansatzes führt.

Bei der Berechnung der Zielpopulation über die Brustkrebs-Todesfälle sind Patientinnen mit nicht-kurativer Behandlungssituation hinzuzurechnen, bei denen der Brustkrebs nicht zum Tode führt, da zuvor ein nicht durch den Brustkrebs ausgelöstes tödliches Ereignis eintritt. Zur

Abschätzung der Anzahl dieser Patientinnen werden die Daten des Tumorregisters München herangezogen [140]: 8,0 % der Patientinnen mit Brustkrebs-Metastasierung bei der Erstdiagnose sind nach 15 Jahren nicht am Brustkrebs verstorben (Tabelle 3-12); dies umfasst Patientinnen, die entweder noch leben oder eine andere Todesursache haben. Für Patientinnen mit Progression in Form von Metastasen ist eine ähnliche Rate nach 14 Jahren ab Progression zu erwarten. Somit repräsentieren die 18.591 Todesfälle durch Brustkrebs im Jahre 2018 92,0 % von 20.208 nicht-kurativ behandelten Patientinnen. Die Differenz (n = 1.617) repräsentiert Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die nicht wegen der Brustkrebserkrankung sondern zuvor an einer anderen Erkrankung versterben.

Tabelle 3-12: Überleben von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs im Zeitraum 1998 bis 2017 ab Erstdiagnose und ab dem Zeitpunkt der ersten Metastasierung [140]

Jahre ab Diagnose bzw. ersten Progress	Tumorstadium: pT_Nx_M1 (n = 3.427)			Erste Progression in Form von Metastasen (n = 8.457)	
	Beobachtetes Überleben (%) ¹	Relatives Überleben (%) ²	Differenz	Beobachtetes Überleben (%) ¹	Relatives Überleben (%) ^{2†}
0	100,0	100,0	0	100,0	100,0
1	71,2	72,9	1,7	67,2	69,1
2	53,8	56,2	2,4	48,5	51,0
3	39,8	42,4	2,6	35,1	37,7
4	30,7	33,3	2,6	26,2	28,7
5	24,0	26,5	2,5	20,4	22,9
6	19,6	22,1	2,5	16,3	18,7
7	16,3	18,7	2,4	13,4	15,8
8	13,6	15,9	2,3	11,3	13,6
9	11,8	14,1	2,3	10,0	12,3
10	10,0	12,2	2,2	8,7	10,9
11	8,6	10,8	2,2	8,2*	10,4*
12	8,2	10,4	2,2	7,3*	9,4*
13	7,3	9,4	2,1	6,2*	8,2*
14	6,2	8,2	2,0	6,0*	8,0*
15	6,0	8,0	2,0	Keine Daten	Keine Daten

¹ Beobachtetes Überleben: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Schätzer), Beginn bei Erstdiagnose, Ereignis: Tod (alle Ursachen)
² Relatives Überleben: Überleben relativ zur Normalbevölkerung, Quotient aus beobachtetem und zu erwartendem Überleben nach der Ederer II-Methode, Schätzung für das tumorspezifische Überleben.
* Schätzung basierend auf Daten des TRM 2020 [140], die jeweils 1 Jahr später für das Tumorstadium pT_Nx_M1 bei Erstdiagnose (s. linke Spalte) ermittelt wurden.

[†]Berechnet basierend auf Daten des TRM 2020 [140] zum Tumorstadium pT_Nx_M1 bei Erstdiagnose (Tabelle 5 in Excel-Datei [125])

Für die Berechnung der Zielpopulation im Jahre 2020 soll der Mittelwert zu den in den Jahren 2022 bis 2025 prognostizierten Brustkrebs-Sterbefällen (18.591 pro Jahr bei Fortschreibung der Anzahl der Sterbefälle aus dem Jahre 2018) zzgl. Todesfälle anderer Ursache bei den nicht-kurativ behandelten Patientinnen herangezogen werden. Dies wird wie folgt begründet: Bei dem mortalitätsbasierten Inzidenzmodell ist die Mortalität der im ersten Jahr ab dem 01.09.2020 behandelten Patientinnen aus der Zielpopulation maßgeblich. Der Median zum Todeszeitpunkt dieser Patientinnen liegt gemäß Alpelisib + Fulvestrant-Arm der SOLAR 1-Studie bei 39,3 Monaten ab Behandlungsbeginn und somit gerechnet ab dem 01.03.2021 (6 Monate ab dem 01.09.2020) im Juni 2024. Die 25. Perzentile kann mit 18,9 Monaten dem September 2022 zugeordnet werden und die 75. Perzentile mit 50,4 Monaten dem Mai 2025.

Limitationen: Die Herleitung für die Auswahl der zugrunde gelegten Jahre weist gewisse Limitationen auf (z. B. Studienkollektiv). Besser geeignete Quellen liegen jedoch nicht vor, da Überlebenszeitdaten zu einem Kollektiv mit fortgeschrittenem Brustkrebs und PIK3CA-Mutation sowie vorheriger endokriner Therapie im Behandlungsalltag bisher nicht erhoben wurden. Die für 2022 bis 2025 dargestellten Zahlen zu den Sterbefällen beruhen auf Sterbefällen des Jahres 2018 und stellen deshalb eine Prognose auf Basis von Grundannahmen dar, die sich als unpräzise oder unzutreffend erweisen können. Zudem versterben nicht alle Patientinnen der Zielpopulation in den Jahren 2022 bis 2025 und es besteht keine Linearität bei den kumulierten Sterbefällen im Verlauf. Eine Ausdehnung auf einen längeren Zeitraum und eine Adjustierung bzgl. der fehlenden Linearität würden jedoch in Anbetracht der hier angenommenen unveränderten Mortalität keine Veränderungen bei der Anzahl der Sterbefälle ergeben.

Fazit: Für die Berechnung der Zielpopulation werden im ersten Berechnungsschritt 20.061 Sterbefälle pro Jahr zugrunde gelegt.

2) Anteil Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Rezeptorstatus

Im PRAEGNANT-Register (54 deutsche Studienzentren) lag der Anteil von HR-positiven/HER2-negativen Tumoren im Kollektiv der zwischen Juli 2014 und Mai 2019 registrierten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom bei 64,0 % (1.803 von 2.816 Patientinnen) [42].

Außerdem wurden in einer Publikation zur prospektiven, multizentrischen deutschen Kohortenstudie des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) Daten aus 109 ambulanten Zentren und 15 Kliniken analysiert. Von 1.395 palliativen Patientinnen hatten 754 (54,1 %) ein HR-positives/HER2-negatives Mammakarzinom [89] (Tabelle 4 in Excel-Datei [125]). Nach mündlicher Rückfrage beim TMK wurde erläutert, dass in der publizierten Auswertung ausschließlich Patientinnen ab Beginn der Erstlinientherapie analysiert wurden (prospektive Dokumentation). Es ist möglich, dass ein Teil der HR-positiven/HER2-negativen Patientinnen

ihre (endokrine) Behandlung bei einem nicht am Register teilnehmenden niedergelassenen Gynäkologen begonnen haben und erst später zum niedergelassenen Onkologen wechselten. Dies würde jedoch nur eine zeitliche Verschiebung bedeuten und könnte somit lediglich durch zuvor verstorbene Patientinnen den Anteil der Patientinnen mit HR-positiven/HER2-negativen Rezeptorstatus etwas reduzieren. Bei einer Erhebung zum Gesamtkollektiv des TMK, bei der auch Patientinnen bis zu einem Jahr nach Therapiebeginn retrospektiv ausgewertet wurden, liegt der Gesamtanteil des HR-positiven/HER2-negativen Rezeptorstatus bei 58 % (Stand 2017, mündliche Kommunikation).

Aus den im Jahre 2017 publizierten Zahlen des Tumorregisters München lässt sich berechnen, dass 3.476 von 5.228 Patientinnen (66,5 %) mit fortgeschrittenem Brustkrebs einen HR-positiven/HER2-negativen Tumor hatten. Der Anteil lag bei Patientinnen mit initialem Stadium M0 und späterer Metastasierung bei 63,5 % (1.875/2.954) und bei Erstdiagnose im Stadium M1 bei 70,4 % (1.601/2.274) [141] (Tabelle 4 in Excel-Datei [125]).

Fazit: Für die Berechnung der Zielpopulation wird bzgl. des Anteils der Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs ein Bereich von 54,1 % bis 66,5 % zugrunde gelegt.

3) Anteil Patientinnen in der Postmenopause

Durch die im Jahre 2018 publizierte Auswertung zum o. g. PRAEGNANT-Register kann der Anteil postmenopausaler Patientinnen speziell im Kollektiv der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs mit 84,8 % (Untergrenze) bis 86,5 % (Obergrenze) angegeben werden [142]. Die Untergrenze ergibt sich aus dem Anteil der 812 postmenopausalen Patientinnen an allen 958 Patientinnen mit HR-positiven/HER2-negativen Tumoren einschließlich der Patientinnen ohne eindeutigen Menopausenstatus. Die Obergrenze wurde mittels der Addition weiterer 17 Patientinnen im Alter zwischen 45 und 55 Jahren mit unbekanntem Menopausenstatus zu den 812 Patientinnen, für die der postmenopausale Status gesichert war, ermittelt. Aufgrund dieser für Deutschland repräsentativen Zahlen kann auf die mit Unsicherheiten behaftete Herleitung mittels Altersgruppen bei Erstdiagnose verzichtet werden.

Fazit: Für die Berechnung der Zielpopulation wird bzgl. Menopausenstatus ein Anteil von 84,8 % bis 86,5 % an postmenopausalen Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs zugrunde gelegt.

4) Patientinnen mit Progress nach endokriner Therapie als Monotherapie

Zur Berechnung des Anteils derjenigen Patientinnen, die Alpelisib + Fulvestrant nach einer endokrinen Monotherapie erhalten können, werden zunächst drei Gruppen gebildet:

- Gruppe a: Patientinnen mit frühem Brustkrebs bei Erstdiagnose und mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Monotherapie
- Gruppe b: Patientinnen mit frühem Brustkrebs bei Erstdiagnose, jedoch ohne vorherige (neo-)adjuvante endokrine Monotherapie

- Gruppe c: Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs bei Erstdiagnose

Patientinnen ohne vorherige (neo-)adjuvante endokrine Monotherapie (Gruppe b) oder Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs bei der Erstdiagnose (Gruppe c) können Alpelisib + Fulvestrant frühestens ab der zweiten Therapielinie im fortgeschrittenen Tumorstadium erhalten. Nach einer vorherigen (neo-)adjuvante endokrinen Monotherapie (Gruppe a) kann Alpelisib + Fulvestrant bereits ab der ersten Therapielinie im fortgeschrittenen Tumorstadium zur Anwendung kommen. Bisher ist eine endokrin-basierte Kombinationstherapie für das (neo-)adjuvante Setting nicht zugelassen, so dass bei den nachfolgenden Berechnungen davon ausgegangen wird, dass es sich im Falle einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie stets um eine Monotherapie handelt.

Ausgehend von Daten aus der TMK-Kohortenstudie lässt sich der Anteil der Gruppe a wie folgt berechnen: Die Relation zwischen den Gruppen a und b (keine fortgeschrittene Erkrankung bei Erstdiagnose) einerseits und der Gruppe c (fortgeschrittene Erkrankung bei der Erstdiagnose) andererseits beträgt 63,5% (397/625) zu 36,5% (228/625) [89] (Tabelle 6 in Excel-Datei [125]). 129 Patientinnen (17,1%) bleiben unberücksichtigt, da keine Information zur Frage der Fernmetastasierung bei Erstdiagnose vorliegt (94 Patientinnen konnten nicht bewertet werden und bei 35 Patientinnen fehlten Angaben hierzu) [89]. Die Abtrennung der Gruppe a von der Gruppe b erfolgt mittels Zahlen aus dem PRAEGNANT-Register, wonach 391 von 460 postmenopausalen Patientinnen (85,0 %) der Gruppe a zuzuordnen waren und 69 Patientinnen (15,0 %) der Gruppe b [142]. Somit sind $63,5 \% * 85,0 \% = 54,0 \%$ der postmenopausalen Patientinnen der Gruppe a zuzuordnen und können Alpelisib + Fulvestrant frühestens ab der ersten Therapielinie im fortgeschrittenen Tumorstadium erhalten. Bei den übrigen **46,0 %**, welche sich aus der Addition der Gruppe b ($63,5 \% * 15,0 \% = 9,5 \%$) und Gruppe c (36,5 %) ergeben, kann Alpelisib + Fulvestrant frühestens ab der zweiten Therapielinie eingesetzt werden.

Die Verteilung der postmenopausalen Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs auf die Gruppen a bis c kann zudem mittels eines Kollektivs aus dem PRAEGNANT-Register berechnet werden: **58,9 %** (391/664) der Patientinnen mit diesbezüglich vorliegenden Informationen hatten eine vorherige (neo-)adjuvante endokrine Therapie bei frühem Brustkrebs erhalten (Gruppe a). 10,4 % (69/664) der Patientinnen blieben ohne (neo-)adjuvante endokrine Therapie bei frühem Brustkrebs (Gruppe b) und 30,7 % (204/664) der Patientinnen hatten eine primäre Fernmetastasierung bei Erstdiagnose (Gruppe c) (Summe Gruppen b und c: **41,1 %**) (Tabelle 6 in Excel-Datei [125]). Von den 812 im PRAEGNANT-Register erfassten postmenopausalen Patientinnen bleiben 148 (18,2 %) aufgrund diesbezüglich unzureichender Informationen unberücksichtigt [142, 143].

Bei der Berechnung der Zielpopulation für eine Therapie mit Alpelisib + Fulvestrant bleiben folgenden Patienten unberücksichtigt:

- Patienten, für die eine anti-neoplastische Therapie nicht mehr in Frage kommt: Anstelle einer antineoplastischen Therapie ist in der palliativen Erstlinie nur noch eine „Best Supportive Care“ (BSC) möglich. Dies betrifft gemäß einer retrospektiven

monozentrischen Erhebung der Praxisklinik für Hämatologie und Onkologie in Koblenz 2,1 % der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs [35].

- Patienten, die vor Einleitung der nächsten Therapielinie versterben: Gemäß der oben erwähnten TMK-Kohortenstudie versterben mindestens 11 % der Patientinnen, die eine antineoplastische Erstlinientherapie erhalten haben, vor Einleitung einer Zweitlinientherapie. Bei 15 % der Patientinnen blieb in der Auswertung offen, ob eine Zweitlinientherapie eingeleitet werden konnte. Dennoch wird für diese Patientinnen die Durchführung einer Zweitlinientherapie angenommen, was zu einer Überschätzung der Fallzahlen führt. Vor Einleitung der nachfolgenden Therapielinie verstarben weitere 14 % (vor der 3. Therapielinie), 13 % (vor der 4. Therapielinie) und 9 % (vor der 5. Therapielinie) der Patientinnen [89].
- Patienten ohne vorherige endokrine Monotherapie: Gemäß Anwendungsgebiet ist Alpelisib + Fulvestrant nach vorheriger endokriner Monotherapie anzuwenden. Im PRAEGNANT-Register lag der Anteil der endokrinen Monotherapien im Behandlungszeitraum November 2017 bis Oktober 2018 in der 1. Therapielinie bei 9,3 % und in der 2. sowie 3. Therapielinie bei 15,6 bzw. 15,7 % (Tabelle 3-13) [42].

Tabelle 3-13: Antineoplastische Therapien in den ersten drei Therapielinien bei einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs in Deutschland im Zeitraum November 2017 bis Oktober 2018 [42]

	1. Therapielinie	2. Therapielinie	3. Therapielinie
Endokrine Monotherapie	9,3 %	15,6 %	15,7 %
Endokrine Therapie + CDK4/6-Inhibitor	64,3 %	42,5 %	26,9 %
Endokrine Therapie + Everolimus	1,0 %	4,4 %	5,6 %
Chemotherapie	25,4 %	37,5 %	51,9 %

Der Anteil der Patientinnen mit Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie wird anhand der o. g. Voraussetzungen und Annahmen wie folgt berechnet:

Im Kollektiv der Patientinnen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Monotherapie (Gruppe a) erhalten die folgenden Patientinnen kein Alpelisib + Fulvestrant:

- „BSC-Patientinnen“: 2,1 %
- Patientinnen, die vor Einleitung der Zweitlinientherapie versterben und die bei hohem Remissionsdruck in der palliativen Erstlinie eine Chemotherapie benötigten [25], so dass Alpelisib + Fulvestrant nicht gegeben werden kann. Die Obergrenze zur Chemotherapie in der 1. Therapielinie wird gemäß den o. g. Daten aus dem PRAEGNANT-Register auf 25,4 % geschätzt (Tabelle 3-13) und die Untergrenze auf 0 %, so dass ein Mittelwert von 12,7 % resultiert. Mindestens 11 % der Patientinnen mit einer antineoplastischen Erstlinientherapie versterben vor Einleitung einer zweiten Therapielinie [89], so dass ein Abzug von 1,4 % resultiert.

Die daraus resultierenden Berechnungsschritte ergeben 52,2 % (TMK-Kohortenstudie) bzw. 56,9 % (PRAEGNANT-Register) für Patientinnen, die Alpelisib + Fulvestrant bereits ab der ersten Therapielinie oder bei in der Erstlinie notwendiger Chemotherapie frühestens ab der zweiten Therapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten können (Gruppe a) (Tabelle 3-14).

Beim Kollektiv der Patientinnen ohne vorherige (neo-)adjuvante endokrine Monotherapie (Gruppen b und c) sind die folgenden Berechnungsschritte vorzunehmen:

- 2,1 %-Abzug für BSC-Patientinnen, die keine antineoplastische Therapie im fortgeschrittenen Brustkrebsstadium erhalten.
- Herausrechnen derjenigen Patientinnen, die vor Einleitung der jeweiligen Therapielinie versterben: Fietz et al. (2017) beschreiben, dass mindestens 74 % der Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs in der TMK-Kohortenstudie eine antineoplastische Zweitlinientherapie erhielten. Anhand der Abbildung 6A in der Publikation lassen sich durch Ausmessen 11 % verstorbene Patientinnen und 15 % „Loss-to-Follow-up“- oder „Potential“-Patientinnen ermitteln. „Potential“ bedeutet, dass entweder eine vorherige Therapie noch nicht abgeschlossen oder die nächste Therapielinie noch nicht eingeleitet war oder dass die Beobachtungsperiode beendet ist. Bei den Berechnungen wurden die „Loss-to-Follow-up“- und „Potential“-Patientinnen als lebend eingestuft, wodurch eine Überschätzung resultiert. Durch den gegenteiligen Ansatz im letzten Berechnungsschritt (Alpelisib + Fulvestrant frühestens ab 6. Linie) wird dies zumindest teilweise kompensiert [89].
- Vorherige endokrine Monotherapie im fortgeschrittenen Tumorstadium als Voraussetzung für Alpelisib + Fulvestrant in den Gruppen b und c: Prozentzahlen zur endokrinen Monotherapie werden aus dem PRAEGNANT-Register entnommen (Tabelle 3-13). Die fehlenden Prozentzahlen zur endokrinen Monotherapie in der 4. und 5. Therapielinie werden durch die Prozentzahl in der 3. Therapielinie ersetzt, da sich eine Konstanz von der 2. Therapielinie zur 3. Therapielinie zeigte (15,6 % vs. 15,7 %) [89]. Da kein Abzug für Patientinnen erfolgt, die zwei verschiedene endokrine Monotherapien nacheinander erhalten, resultiert zumindest in der 3. Therapielinie eine Überschätzung.
- Ab der 3. Therapielinie ist jeweils zu berücksichtigen, dass Patientinnen bereits in früheren Therapielinien als Kandidatinnen für die Alpelisib + Fulvestrant-Therapie gezählt wurden.

Die daraus resultierenden Berechnungsschritte zu den Gruppen b und c ergeben 15,0 % (TMK-Kohortenstudie) bzw. 13,5 % (PRAEGNANT-Register) (Tabelle 3-14). Unberücksichtigt bleibt der sehr geringe Anteil an Patientinnen, die erstmals ab der 6. Therapielinie eine endokrine Monotherapie erhalten und dementsprechend frühestens ab der 7. Therapielinie mit Alpelisib + Fulvestrant behandelt werden könnten.

Nach Addition der Gruppen a bis c können 67,2 % (TMK-Kohortenstudie) bzw. 70,4 % (PRAEGNANT-Register) der postmenopausalen Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs nach einer endokrinen Monotherapie eine endokrin-basierte Therapie mit Alpelisib + Fulvestrant erhalten.

Tabelle 3-14: Berechnung des Anteils der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs unter oder nach einer endokrinen Monotherapie

Gruppe ¹	Zeile-Nr.	Berechnungsschritt	Formel	TMK-Kohortenstudie	PRAEGNANT-Register
a	1	Vorherige (neo-)adjuvante endokrine Monotherapie	-	54,0 %	58,9 %
	2	2,1 %-Abzug BSC-Patientinnen*	Zeile 1 x 97,9 %	52,9 %	57,7 %
	3	1,4 %-Abzug wegen Notwendigkeit zur Chemotherapie in der Erstlinie und Tod vor Einleitung der 2. Linie (12,7 % [†] x 11,0 % [‡])	Zeile 2 x 98,6 %	52,2 %	56,9 %
	4	Alpelisib + Fulvestrant frühestens ab 1. Linie oder bei in 1. Linie notwendiger Chemotherapie ab 2. Linie		52,2 %	56,9 %
b + c	5	Keine vorherige (neo-)adjuvante endokrine Monotherapie	-	46,0 % (9,5 % + 36,5 %)	41,1 % (10,4 % + 30,7 %)
	6	2,1 %-Abzug BSC-Patientinnen*	Zeile 5 x 97,9 %	45,0 %	40,2 %
	7	Endokrine Monotherapie in der 1. Linie	Zeile 6 x 9,3 %	4,2 %	3,7 %
	8	11 %-Abzug: Tod vor 2. Linie [‡]	Zeile 8 x 89,0 %	3,7 %	3,3 %
	9	Alpelisib + Fulvestrant frühestens ab 2. Linie		3,7 %	3,3 %
	10	Abschluss 2. Linie ohne Alpelisib + Fulvestrant-Therapie	Zeile 6 x 89,0 % [‡] minus Zeile 9	36,4 %	32,6 %
	11	Endokrine Monotherapie in 2. Linie	Zeile 10 x 15,6 %	5,7 %	5,1 %
	12	14 %-Abzug: Tod vor 3. Linie [‡]	Zeile 11 x 86,0 %	4,9 %	4,4 %
	13	Alpelisib + Fulvestrant frühestens ab 3. Linie		4,9 %	4,4 %
	14	Abschluss 3. Linie ohne Alpelisib + Fulvestrant-Therapie	Zeile 10 x 86,0 % [‡] minus Zeile 13	26,4 %	23,6 %
	15	Endokrine Monotherapie in 3. Linie	Zeile 14 x 15,7 %	4,1 %	3,7 %
	16	13 %-Abzug: Tod vor 4. Linie [‡]	Zeile 15 x 87,0 %	3,6 %	3,2 %
	17	Alpelisib + Fulvestrant frühestens ab 4. Linie		3,6 %	3,2 %
	18	Abschluss 4. Linie ohne Alpelisib + Fulvestrant-Therapie	Zeile 14 x 87,0 % [‡] minus Zeile 17	19,4 %	17,3 %
	19	Endokrine Monotherapie in 4. Linie	Zeile 18 x 15,7 % [§]	3,0 %	2,7 %
	20	9 %-Abzug: Tod vor 5. Linie [‡]	Zeile 19 x 91,0 %	2,7 %	2,5 %
	21	Alpelisib + Fulvestrant frühestens ab 5. Linie		2,7 %	2,5 %
	22	Abschluss 5. Linie ohne Alpelisib + Fulvestrant-Therapie	Zeile 18 x 19,0 % [#] minus Zeile 21	1,0 %	0,8 %
	23	Endokrine Monotherapie in 5. Linie	Zeile 22 x 15,7 % [§]	0,15 %	0,12 %
	24	9 %-Abzug: Tod vor 6. Linie [‡]	Zeile 23 x 91,0 %	0,14 %	0,11 %
25	Alpelisib + Fulvestrant frühestens ab 6. Linie		0,1 %	0,1 %	
26	Summen aus den Zeilen 9, 13, 17, 21 und 25		15,0 %	13,5 %	
alle	27	Summen aus den Zeilen 4 und 22		67,2 %	70,4 %

Abkürzungen: BSC, Best Supportive Care; TMK, Tumorregister Mammakarzinom;

¹ Gruppe a: vorherige (neo-)adjuvante endokine Monotherapie bei frühem Brustkrebs bei Erstdiagnose;
Gruppe b: keine vorherige (neo-)adjuvante endokrine Monotherapie bei frühem Brustkrebs bei Erstdiagnose;
Gruppe c: fortgeschrittener Brustkrebs bei Erstdiagnose

* basierend auf Daten aus einer retrospektiven monozentrischen Erhebung der Praxisklinik für Hämatologie und Onkologie in Koblenz [35].

[†] Mittelwert aus dem Anteil der Chemotherapie in der Erstlinie im PRAEGNANT-Register (25,4 % = Obergrenze) (Tabelle 3-13) und einer Untergrenze von 0 %.

[‡] Abzug wegen Todesfällen vor Einleitung einer antineoplastischen Therapielinie: mindestens 11 % (vor der 2. Therapielinie), 14 % (vor der 3. Therapielinie), 13 % (vor der 4. Therapielinie), 9 % (vor der 5. Therapielinie) [89] und Übernahme der 9 % als Schätzung für „vor der 6. Therapielinie“.

[§] keine Zahlen zur 4. und 5. Therapielinie vorliegend [89]. Übernahme des Anteils der endokrinen Monotherapie in der 3. Therapielinie unter der Annahme, dass sich die zwischen der 2. und 3. Therapielinie gezeigte Konstanz des Anteils der endokrinen Monotherapie fortsetzt.

[#] Während in den früheren Therapielinien Patientinnen mit „potential“, d. h. vorherige Therapie noch nicht abgeschlossen oder Therapie beendet, jedoch nächste Linie noch nicht eingeleitet, oder Ende der Beobachtungsperiode, sowie Patientinnen mit „Lost-to-Follow-up“ nicht abgezogen wurden, woraus eine Überschätzung resultiert, werden bei diesem letzten Schritt zur Kompensation der Überschätzungen nur noch Patientinnen mit dokumentierter antineoplastischer Therapie in der 5. Therapielinie berücksichtigt [89].

Fazit: Für die Berechnung der Zielpopulation wird angenommen, dass 67,2 bis 70,4 % der Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs einen Progress nach einer endokrinen Monotherapie erleiden und für eine weitere endokrin-basierte Therapie in Betracht kommen.

5) Anteil Patientinnen mit PIK3CA-Mutation

Für den Nachweis einer PIK3CA-Mutation stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung: Die Gewebeprobe zum Primärtumor oder zu einer Metastase kann mittels verschiedener PCR (Polymerase chain reaction)- oder Sequenzierungsverfahren, insbesondere NGS (Next-generation sequencing), untersucht werden. Zudem sind PIK3CA-Mutationen in zirkulierenden Tumorzellen („circulating tumor cells“; CTC) oder im Blutplasma („circulating tumor DNA“; ctDNA) nachweisbar [53-60]. Gemäß Anwendungsgebiet zu Alpelisib ist der Nachweis der PIK3CA-Mutation in Tumor- oder Plasmaproben möglich. Sofern in der Plasmaprobe keine Mutation nachgewiesen wird, sollte nach Möglichkeit eine Tumorprobe untersucht werden [47]. Da einerseits bei ungünstigen Metastasenlokalisationen oftmals keine Tumorbiopsie entnommen werden kann und andererseits Patientinnen mit PIK3CA-Mutation im Tumorgewebe zu einem hohen Anteil (83 %) einen entsprechenden Befund auch in der Flüssigbiopsie hatten [54], werden Ergebnisse sowohl zu Tumor- als auch Plasmaproben für die Berechnung der PIK3CA-Mutationsrate herangezogen. In Tabelle 3-15 sind Publikationen aufgelistet, aus denen Daten zum Anteil der PIK3CA-Mutation in Kollektiven mit HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinomen entnommen werden können. Die zu den randomisierten kontrollierten Studien BELLE-2 und BOLERO-2 durchgeführten Subgruppenauswertungen von Wan et al. (2018) beinhalten PIK3CA-Mutationsraten zu Populationen mit den Eigenschaften kaukasische Ethnie, postmenopausal und endokrine Vortherapie [59]. Bei den übrigen Untersuchungen sind die Kollektive bei mindestens eines der diesbezüglichen Parameter gemischt (Tabelle 3-15).

In den Subgruppenauswertungen zu den Studien BELLE-2 und BOLERO-2 lag die PIK3CA-Mutationsrate zwischen 27,3 % (Untergrenze) und 49,1 % (Obergrenze) [59]. Dies steht im Einklang mit den übrigen 29 PIK3CA-Mutationsraten (von 26,7 % bis 47,3 %), welche in der Tabelle 3-15 dargestellt sind.

Tabelle 3-15: PIK3CA-Mutationsraten bei Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs

Publikation	Parameter			Methode zum Nachweis PIK3CA-Mutation	PIK3CA-Mutation	
	Region bzw. Ethnie	Postmenopausal	Endokrine Vortherapie		Patientinnen/Gesamtpopulation (n)	Anteil
Wan 2018 [59]						
- BELLE-2	Subgruppe Kaukasier	ja	ja	Tumor, PCR	295/714	41,3 %
				ctDNA	111/407	27,3 %
- BOLERO-2	Subgruppe Kaukasier	ja	ja	Tumor, NGS	108/220	49,1 %
				ctDNA	189/425	44,5 %
- BELLE-3	Subgruppe Kaukasier	ja/nein	ja	Tumor, PCR	95/271	35,1 %
				Tumor, NGS	67/163	41,1 %
				ctDNA	103/289	35,6 %
Wan 2018 [59]*	Weltweit	ja/nein	ja	Tumor, PCR	521/1.315	39,6 %
				Tumor, NGS	219/487	45,0 %
				ctDNA	529/1.466	36,1 %
Pereira 2016 [144]	Vereinigtes Königreich, Kanada	ja	ja	Tumor, PCR	397/886 [†]	44,8 % [†]
Lefebvre 2016 [145]	USA	ja/nein	ja/nein	Tumor, PCR	53/143	37,1 %
Wendling 2017 [74]	Deutschland	ja/nein	ja/nein	Tumor, PCR	24/81 [§]	29,6 % [§]
Mosele 2020 [83]	Weltweit	ja/nein	ja/nein	Tumor, PCR	104/364	28,6 %
Vuytsteke 2016 [146]	Europa, Australien	ja/nein	ja/nein	Tumor, PCR	62/168	36,9%
Razavi 2018 [147]	USA	ja/nein	ja/nein	Tumor, PCR	193/492 [‡]	39,2 % [‡]
Krop 2016 [148]	Weltweit	ja/nein	ja	Tumor, PCR	70/168	41,7 %
Mayer 2014 [149]	USA	ja	ja	Tumor, PCR	16/51	31,4 %
Dickler 2018 [150]	USA, Spanien	ja	ja	Tumor, PCR	20/47	42,6 %
Abramson 2014 [151]	USA	ja/nein	ja/nein	Tumor, PCR	39/110 [§]	35,5 % [§]
Fitzgerald 2017 [152]	USA	ja/nein	ja/nein	Tumor, PCR	113/250	45,2%
Angus 2019 [153]	Niederlande	ja/nein	ja/nein	Tumor, WGS	128/279	45,9 %
Freitag 2020 [154]	China, USA	ja/nein	ja/nein	Tumor, NGS	48/129	37,2 %
Basho 2016 [84]	USA	ja/nein	ja/nein	Tumor, NGS	107/343 [§]	31,2 % [§]
Meric-Bernstam 2018 [155]	USA	ja/nein	ja/nein	Tumor, NGS	53/165	32,1 %
Tolaney 2019 [156]	Weltweit	ja/nein	ja	Tumor, PCR	133/333	39,9 %
				ctDNA	96/238	40,3 %
Cristofanilli 2016 [157]	Weltweit	ja/nein	ja	ctDNA	129/395	32,7 %
O’Leary 2018 [82]	Weltweit	ja/nein	ja	ctDNA	52/195 [#]	26,7 % [#]
Tang 2020 [158]	China	ja/nein	ja/nein	ctDNA	44/93	47,3 %
Hortobagyi 2018 [159]	Weltweit	ja	ja/nein	ctDNA	142/427	33,3 %
Bardia 2019 [160]	USA, Kanada	ja/nein	ja/nein	ctDNA	39/96	40,6 %
Martinez-Sáez 2020 [161]	Spanien	ja/nein	ja	ctDNA	17/48	35,4 %
Minimum – Maximum zu den 4 fett gedruckten PIK3CA-Mutationsraten						27,3 – 49,1 %
Minimum – Maximum zu den 27 nicht fett gedruckten PIK3CA-Mutationsraten						26,7 – 47,3 %

Abkürzungen: ctDNA, Zirkulierende Tumorzellen-DNS; NGS, Next-generation sequencing; PCR, Polymerase chain reaction; USA, Vereinigte Staaten von Amerika; WGS, Whole Genome Sequencing

* Gepoolte Daten aus den Studien BELLE-2, BOLERO-2 und BELLE-3

† Ergebnis zur Subgruppe, die mittels Filtereinstellungen im cBioPortal generiert wurde („ER+/HER2- Low Prolif“ or „ER+/HER2- High Prolif“, „Inferred Menopausal State: „post“ und „Hormone Therapy Yes“). Zugang zum cBioPortal erfolgte über einen Link in der Publikation von Pereira et al. 2016 [162]

‡ Ergebnis zur Subgruppe, die mittels Filtereinstellungen im cBioPortal „Metastasis“, „ER-Status Sequenced Sample: Positive“ und „HER2 IHC Status Sequenced Sample: Negative“ generiert wurde. Zugang zum cBioPortal erfolgte direkt über das cBioPortal [163]

§ Subgruppe: HR-positiv/HER2-negativ zzgl. metastasiert/rezidivierend bei Abramson et al. 2014 [151]

Zum Zeitpunkt des Therapieendes

Fazit: Für die Berechnung wird eine PIK3CA-Prävalenz von 27,3 % als Untergrenze und 49,1 % als Obergrenze für die Alpelisib-Zielpopulation angenommen.

6) Patientinnen in der GKV

Im Jahresdurchschnitt 2019 waren 37.906.145 Frauen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert [164]. Bezieht man diese Zahl auf einen Bevölkerungsstand für Frauen von 42.072.500 (Stand 30.06.2019) [165], ergibt sich ein Prozentsatz von 90,1 %.

Fazit: Für die Berechnung der Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation wird ein Anteil von 90,1 % zugrunde gelegt.

7) Hinzurechnung der Männer

Für die Hinzurechnung der Männer wird folgendes zugrunde gelegt:

- Der Anteil der Männer im Kollektiv der Personen mit Brustkrebs beträgt 0,9 % (berechnet auf Basis der Anzahl der Erstdiagnosen in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2016: im Mittel 661 Männer und 69.725 Frauen, d. h. 70.386 gesamt (Tabelle 3-7)).
- Gemäß Daten aus dem TRM haben nahezu alle Männer (99 %) einen HR-positiven Tumor und 6 % der Männer einen HER2-positiven Tumor [166], so dass bei ca. 93 % der Männer mit Brustkrebs ein HR-positiver/HER2-negativer Tumor vorliegt.
- Bei Männern entfällt der Berechnungsschritt zum Menopausenstatus mit dem Abzug von im Mittel 14,4 % bei Frauen.
- Die Gesamtmortalität der männlichen Patienten mit einer Brustkrebs-Diagnose ist mit 26,9 % [12] nur geringfügig höher als die Mortalität weiblicher postmenopausaler Patientinnen mit Brustkrebs. Daten aus dem TRM-Register zum Brustkrebs ergeben ebenfalls für Männer eine etwas schlechtere Prognose im Vergleich zu Frauen [166]. Die Anzahl der Brustkrebssterbefälle in den Jahren 2014 bis 2018 lag jedoch im Mittel bei 169 pro Jahr (Männer) und 18.273 pro Jahr (Frauen) (Tabelle 3-6), so dass der Anteil der Männer erneut 0,9 % (169/18.442) beträgt und dementsprechend im Vergleich zum Anteil bei den Erstdiagnosen (s. o.) nicht erhöht ist.

- Eine PIK3CA-Mutation wurde lediglich bei 17,5 % der männlichen Patienten mit Östrogenrezeptor-positivem/HER2-negativem Brustkrebs und bei 10,5 % bzw. 18,8 % der männlichen Patienten mit familiärem Brustkrebs festgestellt [85-87]. Der hieraus berechnete Mittelwert von 15,6 % entspricht 40,8 % der mittleren PIK3CA-Mutationsrate (38,2 %) bei postmenopausalen Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs.
- Zum Anteil der Männer, die einen Progress nach einer endokrinen Monotherapie erleiden und für eine weitere endokrin-basierte Therapie in Betracht kommen, liegen keine Daten vor. Es wird hier davon ausgegangen, dass es diesbezüglich keine relevanten Unterschiede zu Frauen gibt.
- Im Jahresdurchschnitt 2019 waren 35.146.410 Männer in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert [164]. Bezieht man diese Zahl auf einen Bevölkerungsstand für Männer von 41.000.500 (Stand 30.06.2019) [167], ergibt sich ein Prozentsatz von 85,7 %.

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass sich die Zielpopulation durch die Hinzurechnung der männlichen Patienten um 0,6 % vergrößert (Berechnungsschritte s. Tabelle 7 in Excel-Datei [125]).

Fazit: Zur Berücksichtigung der Männer bei der Berechnung der GKV-Zielpopulation wird die Zielpopulation ausgehend vom Kollektiv der Patientinnen mit einem PIK3CA-mutierten, HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs um 0,6 % erhöht.

Zusammenfassung

Das Anwendungsgebiet zu Alpelisib ermöglicht die Verwendung eines mortalitätsbasierten Inzidenzmodells zur Berechnung der Zielpopulation. Die Summe ($n = 20.208$) aus den prognostizierten Brustkrebs-Sterbefällen der Jahre 2022 bis 2025 ($n = 18.591$) und der bei Brustkrebs-patientinnen zu erwartenden Sterbefälle aus anderer Ursache ($n = 1.617$) ist als Ausgangszahl für die weiteren Berechnungen zur Abschätzung der Anzahl der im ersten Jahr mit Alpelisib behandelten GKV-Patientinnen geeignet. Register und Kohortenstudien aus Deutschland zum Anteil der HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinome bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs (54,1 bis 66,5 %), zum Anteil der postmenopausalen Patientinnen in dieser Teilpopulation (84,8 bis 86,5 %) und zum Progress nach einer endokrinen Monotherapie (67,2 bis 70,4 %) ermöglichen eine Prognose zur Anzahl der Patientinnen, die potentiell zum Zeitpunkt des Progresses einer Genanalyse für die Ermittlung des PIK3CA-Mutationsstatus zugeführt werden können (siehe Tabelle 3-16). Im Kollektiv der postmenopausalen Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs ist eine PIK3CA-Mutationsrate zwischen 27,3 % und 49,1 % zu erwarten. Die Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation wird mit 90,1 % angesetzt. Zur Berücksichtigung der Männer in der Zielpopulation wird das Ergebnis um 0,6 % erhöht. Die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant liegt im Bereich zwischen 1.542 und 3.642 (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Anzahl der Patientinnen der Zielpopulation – Zusammenfassende Übersicht

Charakteristikum	Beschreibung	Anteil	Anzahl der Pat.
Behandlungssituation	Nicht-kuratives, d. h. palliatives Behandlungssetting bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom abgebildet durch den Mittelwert zu den prognostizierten Brustkrebs-Sterbefällen der Jahre 2022 bis 2025 zuzüglich Sterbefälle aus anderer Ursache	100 %	20.208
Rezeptorstatus	HR-positives/HER2-negatives Mammakarzinom bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs	Untere Grenze	10.933 – 13.438
		Obere Grenze	
Menopausenstatus	Postmenopausale Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs	Untere Grenze	9.271 – 11.624
		Obere Grenze	
Vorbehandlung	Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie bei Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs	Untere Grenze	6.230 – 8.183
		Obere Grenze	
Mutationsstatus	PIK3CA-mutierte, HR-positiv/HER2-negative fortgeschrittene Mammakarzinome bei Patientinnen mit Progress nach endokriner Therapie als Monotherapie	Untere Grenze	1.701 – 4.018
		Obere Grenze	
GKV	Anteil gesetzlich versicherter Patientinnen an der weiblichen Bevölkerung	90,1 %	1.532 – 3.620
Männer	Hinzurechnung der Männer mit einem HR-positiven/HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	100,6 %	1.542 – 3.642

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant)	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	<u>Gesamtpopulation:</u> Beträchtlich <u>Patientinnen mit Baseline-ECOG- PS 1:</u> Erheblich	1.542 – 3.642

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Im Abschnitt 3.2.3 wurde die Größe der GKV-Zielpopulation auf Basis eines mortalitätsbasierten Inzidenzmodells auf insgesamt 1.542 und 3.642 postmenopausale Patientinnen geschätzt (Quellen siehe Abschnitt 3.2.6).

Die Patienten und Patientinnen der Zielpopulation leiden an einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs. Alle postmenopausale Frauen und Männer, bei denen die Erkrankung nach einer endokrinen Therapie als Monotherapie fortschreitet, profitieren durch die Behandlung mit Alpelisib plus Fulvestrant, sofern eine PIK3CA-Mutation nachgewiesen wurde und keine Gründe gegen diese endokrin-basierte Therapie sprechen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegebenen Quellen wurden jeweils mit Hilfe einer Literaturrecherche mit entsprechenden Schlagwörtern (z. B. „advanced/metastatic breast cancer“ und „PIK3CA“) in der Datenbank Medline, Embase und Biosis) sowie über eine Freihandsuche im Internet identifiziert (Zeitraum November 2016 bis Juni 2020). Die Informationen zur Erkrankung, zur Charakterisierung der Zielpopulation und zum therapeutischen Bedarf wurden folgenden öffentlichen und allgemein anerkannten Quellen entnommen:

- Leitlinien und gleichwertige Empfehlungen [2, 14, 16, 94, 95]
- Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD, www.krebsdaten.de) und Robert-Koch-Institut (RKI, www.rki.de)
- Statistisches Bundesamt (www.destatis.de)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de)

Für die Erhebung der epidemiologischen Daten wurde in den Suchmasken der Online-Portale www.gbe-bund.de (gemeinsam getragen vom RKI und von DESTATIS) sowie des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) die ICD C50 (Bösartige Neubildungen der Brustdrüse) gewählt und zwischen männlichen und weiblichen Patienten differenziert. Für die verschiedenen Daten (Inzidenz, Prävalenz) wurde die jeweils interessierende Maßzahl, z. B. 5-Jahres-Prävalenz und rohe Rate gewählt. Am 01.07.2020 wurde die Aktualität der Daten durch eine erneute Datenbankabfrage überprüft.

Zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 wurden folgende Quellen herangezogen.

Zu 1) Anzahl Patientinnen mit nicht-kurativer Behandlungssituation

- Anzahl der Brustkrebssterbefälle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) [5].
- Die Anzahl der Patientinnen mit nicht-kurativer Behandlungssituation und einem nicht durch Brustkrebs ausgelösten tödlichen Ereignis wurde auf Basis von Daten aus dem Tumorregister München ermittelt [140]. Das methodische Vorgehen war wie folgt:
 - o Da zu dieser Fragestellung keine offiziellen Quellen verfügbar sind, wurde in einem ersten Schritt nach Registerdaten gesucht, die den Versorgungsalltag in Deutschland abbilden. Hierzu erfolgte zunächst eine Suche auf der G-BA-Homepage nach Vorlagen aus früheren Nutzenbewertungsverfahren: Bei der Anwendung des mortalitätsbasierten Inzidenzmodells in den Nutzenbewertungen zu Pertuzumab (Perjeta®) und Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) [133-136] wurden die langzeitüberlebenden Patientinnen mit möglichen anderen Todesursachen mittels der relativen Überlebensraten bei metastasiertem Brustkrebs ermittelt (aus Nutzenbewertung zu Pertuzumab: 9,5 % nach 14 Jahren; aus Nutzenbewertung zu Trastuzumab Emtansin: 11,5 % nach 10 Jahren). Als Datenbasis dienten jeweils Daten des TRM. Hervorgehoben wurden die hohe Vollständigkeit der Daten, die niedrigen „Death-Certificate-Only“-Raten, ein geringer Anteil an Patienten ohne Angabe des Krebsstadiums und die Aktualität der Daten [168]. Mittlerweile wurden die Daten aktualisiert (Erhebungszeitraum bis Diagnosejahr 2017) und nicht nur hinsichtlich des 15-Jahres-Überlebens bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms im metastasierten Stadium sondern auch bzgl. 10-Jahres-Überleben bei Patientinnen mit erster Progression in Form von Metastasen ausgewertet [140]. Dies verbessert die Datensicherheit zusätzlich. Das Tumorregister München (TRM) erfasst seit dem 1.1.2007 Daten aus dem Regierungsbezirk Oberbayern und der Stadt sowie dem Landkreis Landshut mit einer Einwohnerzahl von insgesamt 4,86 Millionen. In den Jahren zuvor waren es 2,3 Millionen (bis 2002) und 3,84 Millionen (2002 bis 2006) Einwohner. Ziel ist die klinikübergreifende Kooperation von allen Versorgungsträgern, wobei nahezu alle stationären Einrichtungen und zahlreiche Ärzte/Ärztinnen in der Niederlassung kooperieren.

Zu 2) Anteil Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Rezeptorstatus

- Da zu dieser Fragestellung keine offiziellen Quellen verfügbar sind, wurde in einem ersten Schritt in Publikationen zu den nachfolgend aufgeführten Registern nach Daten gesucht, die den Versorgungsalltag in Deutschland abbilden. Aufgrund der Bedeutung des Rezeptorstatus für die Prognose waren nur Daten geeignet, die zwischen fortgeschrittenem Brustkrebs und nicht-fortgeschrittenem Brustkrebs differenzieren.
 - o Das Tumorregister Mammakarzinom (TMK) ist ein offene, multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie, die in deutschen Zentren durchgeführt wird. Mehr als 4.500 Patienten mit frühem oder fortgeschrittenem Brustkrebs wurden zwischen

2007 und 2016 rekrutiert. Es war eine konsekutive Erfassung der Patienten vorgesehen, um den Selektionsfehler zu minimieren. Eine Publikation mit Datenschnitt 31.10.2015 basiert auf 1.584 Patientinnen, bei denen eine palliative Erstlinientherapie aufgrund einer fortgeschrittenen Erkrankung begonnen worden war [89]. Die Patienten stammten aus 109 ambulanten Behandlungszentren und 15 Kliniken für medizinische Onkologie, die über Deutschland verteilt sind. Insofern sind die Daten repräsentativ für die deutsche Versorgungssituation. Der Tumorsubtyp war bei 1.395 der 1.584 Patientinnen bekannt (88,1 %), so dass diese für die weiteren Analysen geeignet waren.

- Daten aus dem Tumorregister München (TRM) wurden eingeschlossen, da eine publizierte Auswertung nach der primären Metastasierung (M0 vs. M1) und dem molekularen Subtyp differenzierte [141]. Die Daten basieren auf einer Auswertung zu 5.228 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom, die zwischen den Jahren 2000 und 2014 diagnostiziert wurden und zu denen Angaben zum molekularen Subtyp vorliegen. Das Tumorregister München (TRM) erfasst seit dem 1.1.2007 Daten aus dem Regierungsbezirk Oberbayern und der Stadt sowie dem Landkreis Landshut mit einer Einwohnerzahl von insgesamt 4,86 Millionen. In den Jahren zuvor waren es 2,3 Millionen (bis 2002) und 3,84 Millionen (2002 bis 2006) Einwohner. Ziel ist die klinikübergreifende Kooperation von allen Versorgungsträgern, wobei nahezu alle stationären Einrichtungen und zahlreiche Ärzte/Ärztinnen in der Niederlassung kooperieren
- Die im Jahre 2020 zur Publikation eingereichte Auswertung zum PRAEGNANT-Register basiert auf Daten zu 3.144 Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs, die zwischen Juli 2014 und Mai 2019 in 54 deutschen Zentren konsekutiv erfasst wurden [42]. Die Dokumentation in dem prospektiven Brustkrebsregister verläuft ähnlich wie in klinischen Studien [142].

Zu 3) Anteil Patientinnen in der Postmenopause

- Da zu dieser Fragestellung keine offiziellen Quellen verfügbar sind, wurde in einem ersten Schritt in Publikationen zu den oben bereits aufgeführten Registern nach Daten gesucht, die den Versorgungsalltag in Deutschland abbilden. Da der Menopausenstatus ein wichtiger Prognosefaktor ist, waren nur Daten geeignet, die zwischen fortgeschrittenem Brustkrebs und nicht-fortgeschrittenem Brustkrebs differenzieren.
- Die im Jahre 2018 publizierte Auswertung zum PRAEGNANT-Register bezieht sich speziell auf Patientinnen mit einem fortgeschrittenen HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs in Deutschland [142]. 47 Zentren schlossen im Zeitraum zwischen Juli 2014 und März 2017 insgesamt 1.744 Patientinn mit fortgeschrittenem Brustkrebs konsekutiv ein, wobei 958 von 1.401 auswertbaren Patientinnen (68,4 %) einen HR-positiven/HER2-negativen Tumor hatten. Die Dokumentation in diesem prospektiven Brustkrebsregister verläuft ähnlich wie in klinischen Studien. Die im Jahre 2020 zur Publikation eingereichte aktuellere Auswertung zum PRAEGNANT-Register

beinhaltet keine Differenzierung zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen [42] und kann deshalb bei diesem Berechnungsschritt nicht herangezogen werden.

Zu 4) Patientinnen bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie

- Da zu dieser Fragestellung keine offiziellen Quellen verfügbar sind, wurde in einem ersten Schritt in Publikationen zu den oben aufgeführten Registern und über eine weitergehende Recherche nach Daten gesucht, die den Versorgungsalltag in Deutschland abbilden. Da Menopausen- und Rezeptorstatus für Prognose und Therapieoptionen von zentraler Bedeutung sind, waren nur Daten zu postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs verwertbar.
 - Tumorregister Mammakarzinom (TMK) – Details siehe oben Abschnitt „Zu 2)“ [89].
 - Die von Weide et al. (2014) durchgeführte retrospektive monozentrische Erhebung aus dem deutschen Behandlungsalltag schloss 716 Frauen mit metastasiertem Brustkrebs ein, die im Zeitraum Juni 1995 bis Juni 2013 in der Praxisklinik für Hämatologie und Onkologie Koblenz behandelt wurden [35]. Bei 79 % der Patientinnen war der Tumor HR-positiv. Nicht zur Zielpopulation gehören 20 % der Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs und 9 % der Patientinnen mit Triple-negativem Brustkrebs. Außerdem waren 19 % der Frauen prämenopausal. Trotz dieser Einschränkungen ist die Erhebung geeignet, um den Anteil der nur mit Best Supportive Care im fortgeschrittenen Tumorstadium behandelten Patientinnen zu ermitteln (15/716; 2,1 %).
 - PRAEGNANT-Register – Details siehe oben Abschnitt „Zu 3)“ [42, 142].

Zu 5) Anteil Patientinnen mit PIK3CA-Mutation

- Zu dieser Fragestellung liegen weder offizielle Quellen noch Registerdaten aus dem Versorgungsalltag in Deutschland vor. Daher wurden am 31.01.2020 und am 01.07.2020 Literaturrecherchen zur Frage der Prävalenz der PIK3CA-Mutation in den Datenbanken Medline, Embase und Biosis durchgeführt. Anhand der Abstracts und ggf. Sichtung der Originalpublikation wurden Untersuchungen selektiert, die Daten zur PIK3CA-Mutationsrate bei Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs liefern. Kongressabstracts wurden nur berücksichtigt, wenn zu den darin dargestellten Studien auch Originalpublikationen verfügbar waren. Das Ergebnis dieser Recherchen ist in Tabelle 3-15 dargestellt. Um die Zielpopulation und die epidemiologische Situation in Deutschland abzubilden, wurden nachfolgend Auswertungen zu PIK3CA-Mutationsraten ausgewählt, bei denen die entsprechenden Kriterien zur Region bzw. Ethnie (mitteleuropäisch bzw. kaukasisch), zum Menopausenstatus (postmenopausal) und zur Vortherapie (endokrin) erfüllt waren. Die Ergebnisse der übrigen in Tabelle 3-15 dargestellten selektierten Treffer dienen zur Absicherung der hinsichtlich PIK3CA-Mutationsraten getroffenen Aussage.

Zu 6) Patientinnen in der GKV

- Die Mitgliederanzahlen der GKV-Versicherten wurden den offiziellen Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen [164].

Zu 7) Hinzurechnung der Männer

- Brustkrebs-Fallzahlen pro Jahr in Deutschland: Datensatz des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten [122].
- Brustkrebssterbefälle pro Jahr: Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) [5].
- Da zum Kollektiv der Männer mit einem HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs keine offiziellen Statistiken vorliegen, wurde nach Registerdaten gesucht, die den Versorgungsalltag in Deutschland abbilden, wobei Daten aus dem Tumorregister München (TRM) herangezogen wurden – Details siehe oben Abschnitt „Zu 2“ [166].
- Zur Frage der PIK3CA-Mutationsrate erfolgte eine PubMed-Recherche mit den Suchbegriffen „breast cancer“ und „PIK3CA“ und „male“. Nach Sichtung der Abstracts und ggf. Originalpublikationen wurden drei Arbeiten identifiziert, anhand derer eine Schätzung der Mutationsrate bei Männern im Vergleich zu weiblichen Kollektiven möglich ist [85-87].
- Die Mitgliederanzahlen der GKV-Versicherten wurden den offiziellen Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen [164].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Possinger K, Regierer AC. Mammakarzinom. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, editors. *Harrisons; Innere Medizin: ABW Wissenschaftsverlag*; 2012. p. 807-17.
2. 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>.
3. Ali S, Coombes RC. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(2):101-12.
4. Robert Koch Institut (RKI). *Krebs in Deutschland 2015/2016*. 2019 [abgerufen am 17.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019

[/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=0D906597A5898B31B1F1CBD46E73ABB1.2_cid290? blob=publicationFile.](#)

5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Sterbefälle, Sterbeziffern je 100000 Einwohner (altersstandardisiert) (ab 1980). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, Todesursachen laut "Europäischer Kurzliste", Art der Standardisierung (Tabelle eingeschränkt durch Stichwort: Brustkrebssterbefälle) - Geschlecht weiblich 2020 [abgerufen am 01.07.2020]. Abrufbar unter: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=8:38510550D>.

6. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Sterbefälle, Sterbeziffern je 100000 Einwohner (altersstandardisiert) (ab 1980). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, Todesursachen laut "Europäischer Kurzliste", Art der Standardisierung - Geschlecht weiblich 2020 [abgerufen am 18.07.2020]. Abrufbar unter: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=8:38615391D>.

7. Regierer AC, Possinger K. Mammakarzinom. In: Possinger K, Regierer AC, editors. Facharzt Hämatologie Onkologie. München: Elsevier; 2012. p. 723-62.

8. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. 2020 [abgerufen am 20.07.2020]. Abrufbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>.

9. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; verfügbare Diagnosejahre bis 2016. Datenbankabfrage Inzidenz des Brustkrebses (C50) bei Frauen in Deutschland nach Altersgruppen. 2019 [abgerufen am 10.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

10. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; verfügbare Diagnosejahre bis 2016. Datenbankabfrage Inzidenz des Brustkrebses (C50) bei Frauen in Deutschland, Gesamt. 2019 [abgerufen am 10.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

11. Yalaza M, Inan A, Bozer M. Male Breast Cancer. J Breast Health. 2016;12(1):1-8.

12. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABC International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol. 2018;29(2):405-17.

13. Jordan VC. Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. Cancer Cell. 2004;5(3):207-13.

14. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol. 2017;28(1):16-33.

15. Riniker S, Thürlimann B, Ruhstaller T. Therapie des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms. Ein Konzept am Brustzentrum St. Gallen. Schweizer Zeitschrift für Onkologie. 2010;5:12-6.

16. 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.

17. 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.
18. Molnar IA, Molnar BA, Vizkeleti L, Fekete K, Tamas J, Deak P, et al. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Arch.* 2017;470(3):275-83.
19. Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN, Brucker SY, Fasching PA, Graf J. Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(10):1065-73.
20. Wang H, Zhang C, Zhang J, Kong L, Zhu H, Yu J. The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study. *Oncotarget.* 2017;8(16):26368-79.
21. Jansen L, Hermann S, Bergbold S, Holleczeck B, Heil J, Kraywinkel K, et al. Überleben nach primär metastasiertem Brustkrebs. *Der Onkologe.* 2020;26(6):487-96.
22. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev.* 2017;11(1):321.
23. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol.* 2017;88(5):519M-39M.
24. Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Engel J. Mammakarzinom: Krebsregister deckt Metastasierungsprozess auf. *Dtsch Arztebl International.* 2017;114(48):22-6.
25. Ditsch N, Schmidt M. Treatment of Advanced Hormone Receptor-Positive (HR+) HER2-negative Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(12):1328-35.
26. Beck JT. Potential role for mammalian target of rapamycin inhibitors as first-line therapy in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2015;8:3629-38.
27. Holleczeck B, Arndt V, Stegmaier C, Brenner H. Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008 - a period analysis by age and stage. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(5):399-406.
28. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(5):457-65.
29. 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.
30. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290-303.
31. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR); Piqray. International non-proprietary name: alpelisib; Procedure No. EMEA/H/C/004804/0000. 2020 [abgerufen am 21.08.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf.

32. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020.
33. Fietz T, Zahn MO, Kohler A, Engel E, Frank M, Kruggel L, et al. Routine treatment and outcome of breast cancer in younger versus elderly patients: results from the SENORA project of the prospective German TMK cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(2):567-78.
34. Winer EP. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(8):1609-10.
35. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. *Springerplus.* 2014;3:535.
36. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes - dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736-47.
37. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
38. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1700-12.
39. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
40. Wu Q, Li J, Sun S, Zhu S, Chen C, Wu J, et al. Breast carcinoma in situ: An observational study of tumor subtype, treatment and outcomes. *Oncotarget.* 2017;8(2):2361-71.
41. Regierer AC, Possinger K. Prognostische Faktoren bei Primärdiagnose eines Mammakarzinoms. 2005 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2005; abgerufen am 29.01.2019]. Abrufbar unter: <http://www.onkodin.de/e2/e32345/e32557/>.
42. Schneeweiss A, Ettl J, Luftner D, Beckmann MW, Belleville E, Fasching PA, et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer — data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. *The Breast.* 2020; ahead of print.
43. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet.* 2017;389(10087):2415-29.
44. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019;321(3):288-300.
45. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):66.
46. 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.

47. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Piqray®. Stand: Juli 2020.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-010; Wirkstoff: Alpelisib. 2019.
49. lebensmut e. V. Metastasierter Brustkrebs. Ungekürztes Interview mit Frau Professor Nadia Harbeck vom November 2012. 2012 [abgerufen am 22.03.2017]. Abrufbar unter: https://web.archive.org/web/20170517012748/http://www.lebensmut.org:80/wp-content/uploads/2014/01/Interview_Metastasierter-Brustkrebs_Harbeck_Nov_2012.pdf.
50. LoRusso PM. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3803-15.
51. Miller TW, Rexer BN, Garrett JT, Arteaga CL. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):224.
52. Troxell ML, Brunner AL, Neff T, Warrick A, Beadling C, Montgomery K, et al. Phosphatidylinositol-3-kinase pathway mutations are common in breast columnar cell lesions. *Mod Pathol.* 2012;25(7):930-7.
53. Gasch C, Oldopp T, Mauermann O, Gorges TM, Andreas A, Coith C, et al. Frequent detection of PIK3CA mutations in single circulating tumor cells of patients suffering from HER2-negative metastatic breast cancer. *Mol Oncol.* 2016;10(8):1330-43.
54. Kodahl AR, Ehmsen S, Pallisgaard N, Jylling AMB, Jensen JD, Laenkholtm AV, et al. Correlation between circulating cell-free PIK3CA tumor DNA levels and treatment response in patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Mol Oncol.* 2018;12(6):925-35.
55. Lee JH, Jeong H, Choi JW, Oh HE, Kim YS. Liquid biopsy prediction of axillary lymph node metastasis, cancer recurrence, and patient survival in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(42):e12862.
56. Markou A, Farkona S, Schiza C, Efstathiou T, Kounelis S, Malamos N, et al. PIK3CA mutational status in circulating tumor cells can change during disease recurrence or progression in patients with breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(22):5823-34.
57. Müller V, Wockel A, Lux MP, Janni W, Hartkopf AD, Nabieva N, et al. Update Breast Cancer 2018 (Part 4) - Genomics, Individualized Medicine and Immune Therapies - in the Middle of a New Era: Treatment Strategies for Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(11):1119-28.
58. Schneck H, Blassl C, Meier-Stiegen F, Neves RP, Janni W, Fehm T, et al. Analysing the mutational status of PIK3CA in circulating tumor cells from metastatic breast cancer patients. *Mol Oncol.* 2013;7(5):976-86.
59. Wan K, Wang YA, Kaper M, Fritzemeier M, Babbar N. The prevalence of PIK3CA mutations in HR+/HER2- metastatic breast cancer (BELLE2, BELLE3 and BOLERO2 clinical trials). *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 8):viii95, Abstr. 299P.
60. Jung A, Kirchner T. Liquid Biopsy in Tumor Genetic Diagnosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(10):169-74.
61. Keup C, Storbeck M, Hauch S, Hahn P, Sprenger-Haussels M, Hoffmann O, et al. Multimodal Targeted Deep Sequencing of Circulating Tumor Cells and Matched Cell-Free DNA Provides a More Comprehensive Tool to Identify Therapeutic Targets in Metastatic Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2020;12(5).

62. Hodara E, Morrison G, Cunha A, Zainfeld D, Xu T, Xu Y, et al. Multiparametric liquid biopsy analysis in metastatic prostate cancer. *JCI Insight*. 2019;4(5).
63. Zardavas D, Te Marvelde L, Milne RL, Fumagalli D, Fountzilias G, Kotoula V, et al. Tumor PIK3CA Genotype and Prognosis in Early-Stage Breast Cancer: A Pooled Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol*. 2018;36(10):981-90.
64. Papaxoinis G, Kotoula V, Alexopoulou Z, Kalogeras KT, Zagouri F, Timotheadou E, et al. Significance of PIK3CA Mutations in Patients with Early Breast Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Study. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140293.
65. Reinhardt K. Dissertation: Prävalenz von PIK3CA-Genmutationen beim Mammakarzinom. 2018 [abgerufen am 13.08.2019]. Abrufbar unter: https://opendata.uni-halle.de/bitstream/1981185920/8998/1/Dissertation_KR_PIK3CA_23052018.pdf.
66. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
67. Arsenic R, Treue D, Lehmann A, Hummel M, Dietel M, Denkert C, et al. Comparison of targeted next-generation sequencing and Sanger sequencing for the detection of PIK3CA mutations in breast cancer. *BMC Clin Pathol*. 2015;15:20.
68. Arsenic R, Lehmann A, Budczies J, Koch I, Prinzler J, Kleine-Tebbe A, et al. Analysis of PIK3CA mutations in breast cancer subtypes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22(1):50-6.
69. Deng L, Zhu X, Sun Y, Wang J, Zhong X, Li J, et al. Prevalence and Prognostic Role of PIK3CA/AKT1 Mutations in Chinese Breast Cancer Patients. *Cancer Res Treat*. 2019;51(1):128-40.
70. Ramirez-Ardila DE, Helmijr JC, Look MP, Lurkin I, Ruigrok-Ritstier K, van Laere S, et al. Hotspot mutations in PIK3CA associate with first-line treatment outcome for aromatase inhibitors but not for tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(1):39-49.
71. Arthur LM, Turnbull AK, Renshaw L, Keys J, Thomas JS, Wilson TR, et al. Changes in PIK3CA mutation status are not associated with recurrence, metastatic disease or progression in endocrine-treated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):211-9.
72. Fehm T, Muller V, Aktas B, Janni W, Schneeweiss A, Stickeler E, et al. HER2 status of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer: a prospective, multicenter trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(2):403-12.
73. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2695-704.
74. Wendling J. Evaluation neuer molekularer Marker als prädiktive und prognostische Faktoren bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Inaugural – Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin durch die Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen. 2017 [12.08.2019]. Abrufbar unter: <https://core.ac.uk/download/pdf/154357161.pdf>.
75. Schleifman EB, Desai R, Spoerke JM, Xiao Y, Wong C, Abbas I, et al. Targeted biomarker profiling of matched primary and metastatic estrogen receptor positive breast cancers. *PLoS One*. 2014;9(2):e88401.

76. Ahn H, Park S, Hyun S, Park K, Lee E, Kim J-Y, et al. PIK3CA mutations in breast cancer: Mutational landscape and clinical implications in ER+/HER2- subtype. *Cancer Res.* 2019;79(4 Suppl):Abstract P3-08-12.
77. Filipenko ML, Os'kina NA, Oskorbin IA, Mishukova OV, Ovchinnikova LK, Gershtein ES, et al. Association between the Prevalence of Somatic Mutations in PIK3CA Gene in Tumors and Clinical and Morphological Characteristics of Breast Cancer Patients. *Bull Exp Biol Med.* 2017;163(2):250-4.
78. Broom RJ, Tang PA, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan AM, O'Malley FP, et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1557-62.
79. Macfarlane R, Seal M, Speers C, Woods R, Masoudi H, Aparicio S, et al. Molecular alterations between the primary breast cancer and the subsequent locoregional/metastatic tumor. *Oncologist.* 2012;17(2):172-8.
80. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R92.
81. Takeshita T, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, Tomiguchi M, Sueta A, Murakami K, et al. Clinical significance of plasma cell-free DNA mutations in PIK3CA, AKT1, and ESR1 gene according to treatment lines in ER-positive breast cancer. *Mol Cancer.* 2018;17(1):67.
82. O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y, Hrebien S, Huang X, Fenwick K, et al. The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial. *Cancer Discovery.* 2018;8(11):1390-403.
83. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, Tran Dien A, Garberis I, Droin N, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377-86.
84. Basho RK, de Melo Gagliato D, Ueno NT, Wathoo C, Chen H, Shariati M, et al. Clinical outcomes based on multigene profiling in metastatic breast cancer patients. *Oncotarget.* 2016;7(47):76362-73.
85. Piscuoglio S, Ng CK, Murray MP, Guerini-Rocco E, Martelotto LG, Geyer FC, et al. The Genomic Landscape of Male Breast Cancers. *Clin Cancer Res.* 2016;22(16):4045-56.
86. Deb S, Do H, Byrne D, Jene N, kConFab Investigators, Dobrovic A, et al. PIK3CA mutations are frequently observed in BRCA1 but not BRCA2-associated male breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2013;15(4):R69.
87. Deb S, Wong SQ, Li J, Do H, Weiss J, Byrne D, et al. Mutational profiling of familial male breast cancers reveals similarities with luminal A female breast cancer with rare TP53 mutations. *Br J Cancer.* 2014;111(12):2351-60.
88. iOMEDICO. Tumorregister Mammakarzinom TMK, Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben, Anzahl Behandlungslinien, Behandlungsdauer pro Linie [VERTRAULICH]. 2017.
89. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast.* 2017;34:122-30.
90. Kaklamani VG. Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Oncologist.* 2016;21(8):922-30.

91. 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.
92. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer.* 2005;104(8):1742-50.
93. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. 2019 [abgerufen am 17.07.2020]. Abrufbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/anzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2019.pdf>.
94. Thomssen C, Luftner D, Untch M, Haidinger R, Wurstlein R, Harbeck N, et al. International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, Lisbon 2019: ABC5 Consensus - Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care (Basel).* 2020;15(1):82-95.
95. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Empfehlungen der AGO Kommission Mamma. 2020 [abgerufen am 20.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf.
96. Normanno N, Di Maio M, De Maio E, De Luca A, de Matteis A, Giordano A, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(4):721-47.
97. O'Sullivan CC. Overcoming Endocrine Resistance in Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer-The Emerging Role of CDK4/6 Inhibitors. *Int J Cancer Clin Res.* 2015;2(4).
98. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr Cancer Drug Targets.* 2017;17(7):637-49.
99. Bedard PL, Freedman OC, Howell A, Clemons M. Overcoming endocrine resistance in breast cancer - are signal transduction inhibitors the answer? *Breast Cancer Res Treat.* 2008;108(3):307-17.
100. McCartney A, Migliaccio I, Bonechi M, Biagioni C, Romagnoli D, De Luca F, et al. Mechanisms of Resistance to CDK4/6 Inhibitors: Potential Implications and Biomarkers for Clinical Practice. *Front Oncol.* 2019;9:666.
101. Mayer IA, Arteaga CL. PIK3CA activating mutations: a discordant role in early versus advanced hormone-dependent estrogen receptor-positive breast cancer? *J Clin Oncol.* 2014;32(27):2932-4.
102. Gonzalez A, Lluch A, Aba E, Albanell J, Anton A, Alvarez I, et al. A definition for aggressive disease in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer: an expert consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol.* 2017;19(5):616-24.
103. Fontes F, Pereira S, Castro-Lopes JM, Lunet N. A prospective study on the neurological complications of breast cancer and its treatment: Updated analysis three years after cancer diagnosis. *Breast.* 2016;29:31-8.

104. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res.* 2016;22(8):2000-8.
105. Galalae RM, Michel J, Siebmann JU, Kuchler T, Eilf K, Kimmig B. Significant negative impact of adjuvant chemotherapy on health-related quality of life (HR-QoL) in women with breast cancer treated by conserving surgery and postoperative 3-D radiotherapy. A prospective measurement. *Strahlenther Onkol.* 2005;181(10):645-51.
106. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(6):929-40.
107. Lee KM, Jung D, Hwang H, Son KL, Kim TY, Im SA, et al. Pre-treatment anxiety is associated with persistent chemotherapy-induced peripheral neuropathy in women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Psychosom Res.* 2018;108:14-9.
108. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001(30):135-42.
109. International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2018. Cancer Fact Sheet: Breast - Cancer incidence and mortality statistics worldwide and by region. 2018 [16.08.2019]. Abrufbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
110. Statistisches Bundesamt (Destatis). Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebserkrankungen. Sterbefälle insgesamt 2016. 2019 [abgerufen am 14.06.2019]. Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html>.
111. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; verfügbare Diagnosejahre bis 2016. Datenbankabfrage Inzidenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland, gesamt. 2019 [abgerufen am 01.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
112. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Bevölkerungsstand 2016. 2016 [abgerufen am 10.07.2020]. Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0003&bypass=true&levelindex=0&levelid=1594398832346#abreadcrumb>.
113. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; verfügbare Diagnosejahre bis 2016. Datenbankabfrage Inzidenz des Brustkrebses (C50) bei Männern in Deutschland nach Altersgruppen. 2019 [abgerufen am 10.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
114. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; verfügbare Diagnosejahre bis 2016. Datenbankabfrage Inzidenz des Brustkrebses (C50) bei Männern in Deutschland, Gesamt. 2019 [abgerufen am 10.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
115. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; verfügbare Diagnosejahre bis 2016.

Datenbankabfrage Prävalenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland, 5 und 10-Jahres-Prävalenz, Gesamt. 2019 [abgerufen am 10.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

116. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; verfügbare Diagnosejahre bis 2016. Datenbankabfrage Prävalenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppen, 5-Jahres-Prävalenz. 2019 [abgerufen am 10.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

117. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzels D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128(3):795-805.

118. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Sterbefälle, Sterbeziffern je 100000 Einwohner (altersstandardisiert) (ab 1980). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, Todesursachen laut "Europäischer Kurzliste", Art der Standardisierung (Tabelle eingeschränkt durch Stichwort: Brustkrebssterbefälle) - Geschlecht männlich 2020 [abgerufen am 01.07.2020]. Abrufbar unter: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=8:38510550D>.

119. Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Jahresbericht Evaluation 2016. Deutsches Mammographie-Screening-Programm. 2016 [abgerufen am 16.08.2019]. Abrufbar unter: https://fachservice.mammo-programm.de/download/evaluationsberichte/KOOPMAMMO_Jahresbericht_Eval_2016_20181010_web_2.pdf.

120. Fann JC, Chang KJ, Hsu CY, Yen AM, Yu CP, Chen SL, et al. Impact of Overdiagnosis on Long-Term Breast Cancer Survival. *Cancers (Basel).* 2019;11(3).

121. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Nofzt MR, Hubner J. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer.* 2019.

122. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; verfügbare Diagnosejahre bis 2016. Datenbankabfrage Inzidenz, Rohe Rate des Brustkrebses (C50) pro 100.000 Einwohner bei Frauen und Männern in Deutschland. 2019 [abgerufen am 08.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

123. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 -. 2019 [abgerufen am 29.05.2020]. Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?blob=publicationFile>.

124. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung im Wandel. Annahmen und Ergebnisse der 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2019 [abgerufen am 29.05.2020]. Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/pressebroschuere-bevoelkerung.pdf?blob=publicationFile>.

125. Novartis Pharma GmbH. Excel Tabelle zur Herleitung der Patientenzahlen der Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor

Rezeptor 2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA Mutation. 2020.

126. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-16.

127. Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, Cabiddu M, Borgonovo K, Parati MC, et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):597-604.

128. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-36.

129. Iwamoto Y, Kaucher S, Lorenz E, Barnighausen T, Winkler V. Development of breast cancer mortality considering the implementation of mammography screening programs - a comparison of western European countries. *BMC Public Health.* 2019;19(1):823.

130. 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 – Palbociclib. 2017 [abgerufen am 16.01.2019]. Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.

131. 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.

132. 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 – Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). 2019 [abgerufen am 28.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf.

133. 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. 2013 [abgerufen am 16.08.2019]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2513/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_TrG.pdf.

134. 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 – Trastuzumab Emtansin. 2014 [abgerufen am 09.12.2016]. Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_TrG.pdf.

135. 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.

136. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pertuzumab (Perjeta®). Modul 3A. Brustkrebs. 2013 [abgerufen am 16.08.2019]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-255/2013-03-04_Modul3A_Pertuzumab.pdf.

137. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 701, Palbociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2018 [abgerufen am 16.08.2019]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A18-63_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

138. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 719, Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019 [abgerufen am 16.08.2019]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A18-73_Abemaciclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

139. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 752, Ribociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019 [abgerufen am 16.08.2019]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A19-06_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

140. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival. 2020 [abgerufen am 08.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.

141. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung. 2017 [abgerufen am 29.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_07_20170724_abmet.pdf.

142. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:42-51.

143. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry - Supplementary Material. 2018 [abgerufen am 08.07.2020]. Abrufbar unter: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0960977617305817-mmcl.docx>.

144. cBioPortal. Breast Cancer (MSK, Cancer Cell 2018). Data from Pereira B, et al. The Somatic Mutation Profiles of 2,433 Breast Cancers Refines Their Genomic and Transcriptomic Landscapes. *Nat Commun*. 2016; 7:11479. 2016 [abgerufen am 10.07.2020]. Abrufbar unter: <https://bit.ly/38MtrOU>.

145. Lefebvre C, Bachelot T, Filleron T, Pedrero M, Campone M, Soria JC, et al. Mutational Profile of Metastatic Breast Cancers: A Retrospective Analysis. *PLoS Med*. 2016;13(12):e1002201.

146. Vuylsteke P, Huizing M, Petrakova K, Roylance R, Laing R, Chan S, et al. Pictilisib PI3Kinase inhibitor (a phosphatidylinositol 3-kinase [PI3K] inhibitor) plus paclitaxel for the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, locally recurrent, or metastatic breast

cancer: interim analysis of the multicentre, placebo-controlled, phase II randomised PEGGY study. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2059-66.

147. cBioPortal. Breast Cancer (MSK, Cancer Cell 2018). Data from Razavi P, et.al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell.* 2018; 34(3):427-38 2018 [abgerufen am 10.07.2020]. Abrufbar unter: <https://bit.ly/31ZJojE>.

148. Krop IE, Mayer IA, Ganju V, Dickler M, Johnston S, Morales S, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):811-21.

149. Mayer IA, Abramson VG, Isakoff SJ, Forero A, Balko JM, Kuba MG, et al. Stand up to cancer phase Ib study of pan-phosphoinositide-3-kinase inhibitor buparlisib with letrozole in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1202-9.

150. Dickler MN, Saura C, Richards DA, Krop IE, Cervantes A, Bedard PL, et al. Phase II Study of Taselisib (GDC-0032) in Combination with Fulvestrant in Patients with HER2-Negative, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2018;24(18):4380-7.

151. Abramson VG, Cooper Lloyd M, Ballinger T, Sanders ME, Du L, Lai D, et al. Characterization of breast cancers with PI3K mutations in an academic practice setting using SNaPshot profiling. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(2):389-99.

152. Fitzgerald DM, Henderson LE, Isakoff S, Moy B, Oh K, Shih HA, et al. Association between tumor genotype and development of brain metastases in patients with hormone receptor positive (HR+)/HER2- metastatic breast cancer. *Cancer Research.* 2017;77(4 Suppl):Abstract P1-12-03.

153. Angus L, Smid M, Wilting SM, van Riet J, Van Hoeck A, Nguyen L, et al. The genomic landscape of metastatic breast cancer highlights changes in mutation and signature frequencies. *Nat Genet.* 2019;51(10):1450-8.

154. Freitag CE, Mei P, Wei L, Parwani AV, Li Z. Genetic alterations and their association with clinicopathologic characteristics in advanced breast carcinomas: focusing on clinically actionable genetic alterations. *Hum Pathol.* 2020.

155. Meric-Bernstam F, Zheng X, Shariati M, Damodaran S, Wathoo C, Brusco L, et al. Survival Outcomes by TP53 Mutation Status in Metastatic Breast Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2018(2):1-15.

156. Tolaney SM, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke E-M, Llombart-Cussac A, et al. Clinical significance of PIK3CA and ESR1 mutations in ctDNA and FFPE samples from the MONARCH 2 study of abemaciclib plus fulvestrant. *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019.* 2019;79(13 Suppl):Abstract nr 4458.

157. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-39.

158. Tang Y, Li J, Xie N, Yang X, Liu L, Wu H, et al. PIK3CA gene mutations in the helical domain correlate with high tumor mutation burden and poor prognosis in metastatic breast carcinomas with late-line therapies. *Aging.* 2020;12(2):1577-90.

159. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541-7.
160. Bardia A, Blum JL, McCune SL, Patel K, Frank RC, Mosalpuria K, et al. Blood-based genotyping and clinical outcomes in patients with advanced breast cancer receiving the CDK4/6 inhibitor palbociclib in real-world settings: Results from POLARIS. *Cancer Res.* 2019;79(13 Suppl):Abstract nr 443.
161. Martinez-Saez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, Vidal M, Gonzalez-Farre B, et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):45.
162. Pereira B, Chin SF, Rueda OM, Vollan HK, Provenzano E, Bardwell HA, et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun.* 2016;7:11479.
163. Razavi P, Chang MT, Xu G, Bandlamudi C, Ross DS, Vasan N, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell.* 2018;34(3):427-38 e6.
164. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019. 2020 [Zuletzt aktualisiert 14.04.2020; abgerufen am 10.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
165. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Stand: 19. Juni 2020 [abgerufen am 10.07.2020]. Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html?nn=208632>.
166. Schrodi S, Braun M, Andrulat A, Mahner S, Harbeck N, Kiechle M, et al. Male and Female Breast Cancer: a Comparison of a 15-Year Population-Based Cohort. *Oncol Res Treat.* 2020;43(suppl 1):13, Abstract 262.
167. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2015 [abgerufen am 17.06.2019]. Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-presse-5124204159004.pdf?__blob=publicationFile.
168. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®). Modul 3A. Brustkrebs. 2013 [abgerufen am 29.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-424/2013-11-25_Modul3A_Trastuzumab_Emtansin.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Pat. pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alpelisib (Piqray®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	1x täglich 2 Filmtabletten 150 mg (kontinuierlich)	365	1
In Kombination mit Fulvestrant				
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Ever®) <i>Fertigspritze</i>	s.o.	500 mg i.m. in Abständen von einem Monat mit einer zusätzlichen 500-mg-Dosis zwei Wochen nach der Anfangsdosis	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Ever®) <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	500 mg i.m. in Abständen von einem Monat mit einer zusätzlichen 500-mg-Dosis zwei Wochen nach der Anfangsdosis	13	1
Tamoxifen (z.B. TAMOXIFEN 20 Heumann®, TAMOXIFEN 40 Hexal®) <i>Filmtabletten</i>	s.o.	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Anastrozol	s.o.	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Pat. pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
(z.B. Anastrozol-biomo [®]) <i>Filmtabletten</i>				
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo [®]) <i>Filmtabletten</i>	s.o.	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL [®]) <i>Filmtabletten</i>	s.o.	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Everolimus (Afinitor [®]) <i>Tabletten</i> In Kombination mit Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL [®]) <i>Filmtabletten</i>	s.o.	Jeweils: 1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	Jeweils 365	Jeweils 1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-18 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Alpelisib [1] in Kombination mit Fulvestrant [2], sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien Letrozol [3], Anastrozol [4], Tamoxifen [5, 6], Fulvestrant [2], Exemestan [7] und Everolimus [8] in Kombination mit Exemestan [7] aus. Für detaillierte Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Abschnitt 3.1. Die Angaben beziehen sich auf die Empfehlung für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen und ggf. Männern mit Progress nach einer endokrinen Monotherapie. Der Behandlungsmodus wurde sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Alpelisib (Piqray[®]) als auch bei den Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie der jeweiligen Fachinformation entnommen [1-8].

Bei allen dargestellten Therapieoptionen wird rechnerisch von einer im ersten Jahr ohne Unterbrechungen oder Dosisreduktionen durchgeführten Therapie ausgegangen. Für keines der gelisteten Arzneimittel ist eine maximale Therapiedauer in der Fachinformation angegeben [1-8], daher wird als Behandlungsdauer ein Jahr angenommen. Die Dauer der Therapie kann

individuell unterschiedlich sein. Die Therapie erfolgt in der Regel bis zum Progress und kann bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen reduziert, unterbrochen oder beendet werden. Somit können innerhalb eines Jahres bei einzelnen Patientinnen die Behandlungsdauer kürzer und der Jahresverbrauch geringer ausfallen. Dies ist abhängig vom individuellen Therapieschema und Therapiepausen, die bei der hier standardisierten Kostendarstellung nicht berücksichtigt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Pat. pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Alpelisib (Piqray®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	1x täglich 2 Filmtabletten 150 mg (kontinuierlich)	365
In Kombination mit Fulvestrant			
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Ever®) <i>Fertigspritze</i>	s. o.	500 mg i.m. in Abständen von einem Monat mit einer zusätzlichen 500-mg-Dosis zwei Wochen nach der Anfangsdosis	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Ever®) <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	500 mg i.m. in Abständen von einem Monat mit einer zusätzlichen 500-mg-Dosis zwei Wochen nach der Anfangsdosis	13
Tamoxifen (z.B. TAMOXIFEN 20 Heumann®, TAMOXIFEN 40 Hexal®) <i>Filmtabletten</i>	s. o.	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Anastrozol (z.B. Anastrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	s. o.	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	s. o.	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	s. o.	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Pat. pro Jahr (ggf. Spanne)
Everolimus (Afinitor®) <i>Tabletten</i> in Kombination mit Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	s. o.	Jeweils 1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	Jeweils 365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Die jeweiligen Behandlungstage pro Patientin und Jahr ergeben sich aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungen pro Patientin und pro Jahr mit der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen.</p> <p>Abkürzungen: i.m., intramuskulär; s. o., siehe oben</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Pat. pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Pat. (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alpelisib (Piqray®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	365	1x täglich 2 Filmtabletten 150 mg (kontinuierlich)	109.500 mg 365 DDD DDD: 300 mg O
In Kombination mit Fulvestrant				
Fulvestrant <i>Fertigspritze</i>	s. o.	13	500 mg (2 Fertigspritzen á 250 mg)	6.500 mg 361,1 DDD DDD: 18 mg P
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fulvestrant <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	13	500 mg (2 Fertigspritzen á 250 mg)	6.500 mg 361,1 DDD DDD: 18 mg P
Tamoxifen <i>Filmtabletten</i>	s. o.	365	1x täglich 20 bis 40 mg	7.300 – 14.600 mg 365 – 730 DDD DDD: 20 mg O

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Pat. pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Pat. (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Anastrozol <i>Filmtabletten</i>	s. o.	365	1x täglich 1 mg	365 mg 365 DDD DDD: 1 mg O
Letrozol <i>Filmtabletten</i>	s. o.	365	1x täglich 2,5 mg	912,5 mg 365 DDD DDD: 2,5 mg O
Exemestan <i>Filmtabletten</i>	s. o.	365	1x täglich 25 mg	9.125 mg 365 DDD DDD: 2,5 mg O
Everolimus (Afinitor®) <i>Tabletten</i> in Kombination mit Exemestan <i>Filmtabletten</i>	s. o.	Jeweils 365	Everolimus: 1x täglich 10 mg Exemestan: 1x täglich 25 mg	3.650 mg 365 DDD DDD: 10 mg O 9.125 mg 365 DDD DDD: 2,5 mg O
Abkürzungen: DDD, defined daily dose; mg, Milligramm; O, oral; P, parenteral				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in der Fachinformation der betrachteten Arzneimittel [1-8] und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr und Patientin (Tabelle 3-19).

Es werden im Folgenden zusätzlich definierte Tagesdosen (engl. Defined Daily Doses, kurz: DDD) gemäß der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikation [9] mit DDD-Angaben für Deutschland aufgeführt. Analog zum Vorgehen des G-BA erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten jedoch mit den Dosierungs- und Verbrauchsangaben aus den jeweiligen Fachinformationen.

Dies liegt darin begründet, dass die DDD eine angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen darstellt. Zu beachten ist dabei, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit darstellt und nicht zwingend mit der tatsächlich im Einzelfall verordneten Tagesdosis (Prescribed Daily Dose, PDD) eines Arzneimittels übereinstimmen muss.

Zu bewertendes Arzneimittel

Alpelisib (Piqray®)

Gemäß Fachinformation erhalten die Patientinnen kontinuierlich 1x täglich 2 Filmtabletten à 150 mg [1]. Bezogen auf ein Jahr sind dies 365 Behandlungstage pro Patientin. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch in Höhe von 109.500 mg (= 365 Tage x 300 mg) bzw. 730 Filmtabletten (= 365 Tage x 2 Filmtabletten).

Als DDD für Alpelisib wird 300 mg zugrundegelegt. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD.

Dosisanpassungen laut Fachinformation werden nicht betrachtet, da sie patientenindividuell in Abhängigkeit vom jeweiligen Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit erfolgen und somit nicht für die standardisierte Berechnung der Jahrestherapiekosten geeignet sind.

Alpelisib wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet:

Fulvestrant

Die Behandlung mit Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Ever®) erfolgt laut Fachinformation in einer Dosierung von 500 mg i.m. in Abständen von einem Monat mit einer zusätzlichen 500-mg-Dosis zwei Wochen nach der Anfangsdosis [2]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich pro Patientin ein durchschnittlicher Verbrauch von 6.500 mg in 13 Injektionen.

Die DDD für Fulvestrant beträgt 18 mg/P. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 361,1 DDD (= 6.500 mg / 18 mg).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Fulvestrant

Die Behandlung mit Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Ever®) erfolgt laut Fachinformation in einer Dosierung von 500 mg i.m. in Abständen von einem Monat mit einer zusätzlichen 500-mg-Dosis zwei Wochen nach der Anfangsdosis [2]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich pro Patientin ein durchschnittlicher Verbrauch von 6.500 mg in 13 Injektionen.

Die DDD für Fulvestrant beträgt 18 mg/P. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 361,1 DDD (= 6.500 mg / 18 mg).

Tamoxifen

Die Fachinformation Tamoxifen (z.B. Tamoxifen 20 Heumann[®], Tamoxifen 40 HEXAL[®]) gibt eine Dosierungsspanne von 1x täglich 20 bis 40 mg Tamoxifen pro Tag vor [5, 6]. Pro Patientin und Jahr werden demnach 7.300 mg (= 365 Tage x 20 mg) bis 14.600 mg (= 365 Tage x 40 mg) bzw. 365 Filmtabletten verbraucht.

Die DDD für Tamoxifen wird in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit 20 mg angegeben. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 (= 7.300 mg / 20 mg) bis 730 DDD (= 14.600 mg / 20 mg).

Anastrozol

Die Behandlung mit Anastrozol (z.B. Anastrozol-biomo[®]) erfolgt laut Fachinformation mit 1x täglich 1 Filmtablette à 1 mg Arimidex[®] bzw. Anastrozol [4]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich pro Patientin ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 365 mg bzw. 365 Filmtabletten.

Die in Deutschland festgelegte DDD für Anastrozol beträgt 1 mg. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 365 mg / 1 mg).

Letrozol

Die empfohlene Dosierung für Letrozol (z.B. Letrozol-biomo[®]) ist laut Fachinformation 1x täglich 2,5 mg [3]. Es resultiert ein durchschnittlicher Verbrauch pro Patientin und Jahr in Höhe von 912,5 mg (= 365 Tage x 2,5 mg) bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Letrozol beträgt laut der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation 2,5 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 912,5 mg / 2,5 mg).

Exemestan

Die empfohlene Dosierung für Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL[®]) wird in der Fachinformation mit 1x täglich 1 Filmtablette (entsprechend 25 mg Exemestan) angegeben [7]. Pro Patientin und Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 9.125 mg bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Exemestan wird in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit 25 mg angegeben. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 9.125 mg / 25 mg).

Everolimus (Afinitor[®]) in Kombination mit Exemestan

Die empfohlene Dosierung für Everolimus (Afinitor[®]) wird in der Fachinformation mit 1x täglich 1 Tablette (entsprechend 10 mg Everolimus) angegeben [8]. Pro Patientin und Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 3.650 mg bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Everolimus wird in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit 10 mg angegeben. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 3.650 mg / 10 mg).

Die empfohlene Dosierung für Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) wird in der Fachinformation mit 1x täglich 1 Filmtablette (entsprechend 25 mg Exemestan) angegeben [7]. Pro Patientin und Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 9.125 mg bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Exemestan wird in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit 25 mg angegeben. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 9.125 mg / 25 mg).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Alpelisib (Piqray®) (in Kombination mit Fulvestrant) <i>Filmtabletten</i>	PZN 16020111, Packung mit 56 Filmtabletten à 150 mg AVP: 6.222,63 €	5.859,57 € [1,77 €; 361,29 €]
In Kombination mit Fulvestrant		
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Ever®) <i>Fertigspritzen</i>	PZN: 14449235, Packung mit 6 Fertigspritzen à 250 mg AVP: 2.027,36 €	1.926,59 € [1,77 €; 99,00 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. mögliche Kombinationspartner		
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Ever®) <i>Fertigspritzen</i>	PZN: 14449235, Packung mit 6 Fertigspritzen à 250 mg AVP: 2.027,36 €	1.926,59 € [1,77 €; 99,00 €]
Tamoxifen (z.B. TAMOXIFEN 20 Heumann®, TAMOXIFEN 40 HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 03570956, Packung mit 100 Filmtabletten à 20 mg Festbetrag: 21,63 € PZN: 03103195, Packung mit 100 Filmtabletten à 40 mg Festbetrag: 33,28 €	19,06 € [1,77 €, 0,80 €] 29,68 € [1,77 €, 1,83 €]
Anastrozol (z.B. Anastrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 08401141, Packung mit 120 Filmtabletten à 1 mg Festbetrag: 63,19 €	57,17 € [1,77 €; 4,25 €]
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 08460439, Packung mit 120 Filmtabletten à 2,5 mg Festbetrag: 59,86 €	54,11 € [1,77 €; 3,98 €]
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 08891116, Packung mit 120 Filmtabletten à 25 mg Festbetrag: 146,50 €	133,72 € [1,77 €; 11,01 €]
Everolimus (Afinitor®) <i>Tabletten</i>	PZN: 15267080, Packung mit 90 Tabletten à 10 mg AVP: 11.859,93 €	10.277,44 € [1,77 €; 1.580,72 €]
Abkürzungen: AVP, Apothekenverkaufspreis; GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; mg, Milligramm; ml, Milliliter Stand Lauer-Steuer: 01.07.2020		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-21 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf den aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Im Einzelfall kann der AVP niedriger liegen, wie z.B. bei Tamoxifen 20 Heumann in der 20 mg-Formulierung.

Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 Euro der 10%ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Alpelisib (Piqray®)

Der Apothekenabgabepreis von Alpelisib (Piqray®) bei einer Packungsgröße von 56 Filmtabletten und einer Wirkstärke von 150 mg pro Filmtablette beträgt 6.222,63 Euro.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (361,29 Euro) und Abs. 1a (1,77 Euro) ergeben sich 5.859,57 Euro zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Ever®)

Der Apothekenabgabepreis von Fulvestrant (Fulvestrant Ever®) bei einer Packungsgröße von 6 Fertigspritzen und einer Wirkstärke von 250 mg pro Injektionslösung beträgt 2.027,36 Euro.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (99,00 Euro) und Abs. 1a (1,77 Euro) ergeben sich 1.926,59 Euro zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Tamoxifen (z.B. Tamoxifen 20 Heumann® oder Tamoxifen 40 HEXAL®)

Zur Abbildung der Dosierungsspanne in den Fachinformationen werden die Kosten der wirtschaftlichsten Packung für Tamoxifen à 20 mg und Tamoxifen à 40 mg herangezogen.

Die Festbeträge der Packungen für 20 mg Tamoxifen (100 Filmtabletten) und für 40 mg Tamoxifen (100 Filmtabletten) betragen 21,63 Euro bzw. 33,28 Euro. Nach Berücksichtigung des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,80 Euro bzw. 1,83 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren aus GKV-Perspektive jeweils 19,06 Euro bzw. 29,68 Euro.

Anastrozol (z.B. Anastrozol-biomo®)

Der Festbetrag von Anastrozol beträgt für die Packung mit 120 Filmtabletten 63,19 Euro. Nach Abzug des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (4,25 Euro) und des Apothekenzuschlages (1,77 Euro) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 57,17 Euro.

Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®)

Der Festbetrag von Letrozol beläuft sich für die Packung mit 120 Filmtabletten auf 59,86 Euro. Nach Subtraktion des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (3,98 Euro) und des Apothekenzuschlages (1,77 Euro) ergeben sich 54,11 Euro zu Lasten der GKV.

Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®)

Der Festbetrag von Exemestan beträgt für die Packungen mit 120 Filmtabletten à 25 mg 146,50 Euro. Nach Abzug des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (11,01 Euro) und des Apothekenzuschlages (1,77 Euro) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 133,72 Euro.

Everolimus (Afinitor®) in Kombination mit Exemestan (Exemestan HEXAL®)

Der Apothekenabgabepreis von Everolimus (Afinitor®) bei einer Packungsgröße von 90 Tabletten und einer Wirkstärke von 10 mg pro Tablette beträgt 11.859,93 Euro.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (1.580,72 Euro) und Abs. 1a (1,77 Euro) ergeben sich 10.277,44 Euro zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Pat. pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alpelisib (Piqray®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	Nüchtern-Plasmaglukose	16 (Vor Beginn der Therapie, danach in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8, dann monatlich)	16
		HbA _{1c} -Bestimmung	5 (Vor Beginn der Therapie, dann nach 4 Wochen und danach alle 3 Monate)	5
In Kombination mit Fulvestrant				
Fulvestrant <i>Fertigspritzen</i>	s. o.	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fulvestrant <i>Fertigspritzen</i>	Postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Pat. pro Jahr
Tamoxifen <i>Filmtabletten</i>	s. o.	Vollständiges Blutbild	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Quantitative Bestimmung von Calcium	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, Bilirubin)	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Quantitative Bestimmung der Triglyceride	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
Anastrozol <i>Filmtabletten</i>	s. o.	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Letrozol <i>Filmtabletten</i>	s. o.	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Exemestan <i>Filmtabletten</i>	s. o.	25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegel	1	1
Everolimus (Afinitor®) <i>Tabletten</i> in Kombination mit Exemestan <i>Filmtabletten</i>	s. o.	Vollständiges Blutbild	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Nierenfunktionstests (Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Protein im Urin oder Serum-Kreatinin)	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Serumglukose	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Bestimmung der Serumlipide (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin)	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegel	1	1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen *regelmäßige* Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Alpelisib (Piqray®)

Die Fachinformation von Alpelisib (Piqray®) schreibt die Bestimmung der Nüchtern-Plasmaglukose vor Therapiebeginn, hiernach in den Wochen 1, 2, 4, 6, 8 und dann monatlich vor [1]. Insgesamt sind somit pro Patientin und Jahr 16 Bestimmungen der Plasmaglukose (Gebührenordnungsposition 32057; 0,25 €) anzusetzen.

Der HbA_{1c}-Wert sollte gemäß der Fachinformation von Alpelisib (Piqray®) vor Therapiebeginn und dann nach 4 Wochen sowie nachfolgend alle 3 Monate kontrolliert werden.

Fulvestrant

Die in der Fachinformation beschriebenen besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung stellen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar [2]. Im Rahmen der standardisierten Kostendarstellung sollen nur regelhafte Unterschiede, die unabhängig von individuellen Patientencharakteristika anfallen, angeführt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Fulvestrant

Die in der Fachinformation beschriebenen besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung stellen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar [2]. Im Rahmen der standardisierten Kostendarstellung sollen nur regelhafte Unterschiede, die unabhängig von individuellen Patientencharakteristika anfallen, angeführt werden.

Tamoxifen

Während der Behandlung mit Tamoxifen sollte das Blutbild, das Serumkalzium sowie die Leberfunktion laut Fachinformation regelmäßig kontrolliert werden. Außerdem kann eine regelmäßige Kontrolle der Triglyceride sinnvoll sein [5, 6].

Die Kontrolle der genannten Leistungen sollte laut Fachinformation regelmäßig erfolgen, ein konkretes Kontrollintervall ist jedoch nicht angegeben. Hilfsweise wird daher davon

ausgegangen, dass Laborkontrollen jeweils 1x im Quartal erfolgen. Die Blutbilduntersuchungen (GOP 32122 und 32123), die Bestimmung des Serumkalziums (GOP 32082) sowie die Kontrolle der Leberfunktion (GOP 32058, GOP 32069 bis GOP 32071) und der Triglyceride (GOP 32063) werden somit insgesamt 4x pro Patientin und Jahr zum Ansatz gebracht [10].

Darüber hinaus schreibt die Fachinformation bei nicht hysterektomierten Patientinnen 1x pro Jahr eine gynäkologische Untersuchung im Hinblick auf Endometriumveränderungen vor. Diese Untersuchung ist in der Regel mit der gynäkologischen Grundpauschale (z.B. über die GOP 08211 für Patientinnen zwischen dem 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr) abgegolten.

Aufgrund des Risikos okulärer Nebenwirkungen sollten sich die Patientinnen zusätzlich vor Behandlungsbeginn einer augenärztlichen Untersuchung unterziehen. Die ophthalmologische Ausgangsuntersuchung beinhaltet in der Regel die Inspektion der Augen, die Spaltlampenuntersuchung sowie die tonometrische Untersuchung. Diese Leistungen sind in der augenärztlichen Grundpauschale (z.B. GOP 06211 für Patientinnen zwischen dem 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr) enthalten und nicht gesondert abrechnungsfähig.

Sowohl die gynäkologische als auch die augenärztliche Grundpauschale werden entsprechend des Vorgehens des G-BA nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage gewertet und daher nicht zum Ansatz gebracht [10].

Bezüglich Augenkontrolluntersuchungen besteht zudem die Möglichkeit, dass die ophthalmologischen Symptome anamnestisch überprüft werden und keine Überweisung zum Augenarzt notwendig ist.

Anastrozol

Die in der Fachinformation beschriebenen besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung stellen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar. Im Rahmen der standardisierten Kostendarstellung sollen nur regelhafte Unterschiede, die unabhängig von individuellen Patientencharakteristika anfallen, angeführt werden. So werden auch Knochendichteuntersuchungen und eine ggf. durchgeführte Behandlung mit Bisphosphonaten an dieser Stelle nicht angeführt, da diese gemäß Fachinformation nur bei Frauen mit Osteoporose bzw. Osteoporose-Risiko angezeigt sind [4].

Letrozol

Gemäß Fachinformation wurde Letrozol nicht an einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance von < 10 ml/min geprüft. Vor diesem Hintergrund sollte das mögliche Risiko und der mögliche Nutzen bei solchen Patientinnen vor der Einnahme sorgfältig in Erwägung gezogen werden [3]. Eine regelhafte Prüfung der Nierenfunktion vor Behandlungsbeginn ist nicht angezeigt, so dass dies nicht als zusätzliche GKV-Leistung in die vorliegende Betrachtung aufgenommen werden muss.

So wie Anastrozol bewirkt auch Letrozol eine Senkung des Östrogen-Spiegels, so dass ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und Frakturen besteht. In Analogie zu Anastrozol soll auch

hier bei Patientinnen mit bestehender Vorerkrankung und erhöhtem Osteoporose-Risiko eine Knochendichtemessung und ggf. eine Osteoporosebehandlung erfolgen [3]. Diese Leistungen werden an dieser Stelle nicht als regelhafte Unterschiede aufgeführt.

Exemestan

Vergleichbar mit Anastrozol und Letrozol kann die Behandlung mit Exemestan eine ausgeprägte Östrogensenkung verursachen. Folglich sollte gemäß Fachinformation insbesondere bei Patientinnen mit Osteoporose oder erhöhtem Osteoporoserisiko eine Knochendichtemessung erfolgen [7]. Diese Leistungen stellen analog zu Anastrozol und Letrozol jedoch keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar und werden daher nicht zum Ansatz gebracht.

Vor Behandlungsbeginn sollten laut Fachinformation aufgrund der hohen Prävalenz einer schweren Mangelerkrankung Routinemessungen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Bloodspiegel in Betracht gezogen werden [7]. Dementsprechend wird die GOP 32413 „Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay zur Untersuchung auf 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D)“ zum Ansatz gebracht [10].

Alle weiteren in der Fachinformation benannten Vorsichtsmaßnahmen sind ebenfalls nicht als zusätzliche GKV-Leistungen zu werten [7].

Everolimus (Afinitor®) in Kombination mit Exemestan

Während der Behandlung mit Everolimus (Afinitor®) soll laut Fachinformation eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion, der Serumglukose und -lipide, sowie des Blutbilds erfolgen.

Die Kontrolle der genannten Leistungen sollte laut Fachinformation regelmäßig erfolgen, ein konkretes Kontrollintervall ist jedoch nicht angegeben. Hilfsweise wird daher davon ausgegangen, dass Laborkontrollen jeweils 1x im Quartal erfolgen. Die Blutbilduntersuchungen (GOP 32122 und 32123), die Bestimmung der Serumglukose (GOP 32057), die Kontrolle der Nierenfunktion (GOP 32065, GOP 32067 und GOP 32030) sowie der Serumlipide (GOP 32060, GOP 32061, GOP 32062 und GOP 32063) werden somit insgesamt 4x pro Patientin und Jahr zum Ansatz gebracht [8].

Vor Behandlungsbeginn mit Exemestan sollten laut Fachinformation aufgrund der hohen Prävalenz einer schweren Mangelerkrankung Routinemessungen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Bloodspiegel in Betracht gezogen werden [7]. Dementsprechend wird die GOP 32413 „Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay zur Untersuchung auf 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D)“ zum Ansatz gebracht [10].

Vergleichbar mit Anastrozol und Letrozol kann die Behandlung mit Exemestan eine ausgeprägte Östrogensenkung verursachen. Folglich sollte gemäß Fachinformation insbesondere bei Patientinnen mit Osteoporose oder erhöhtem Osteoporoserisiko eine Knochendichtemessung erfolgen [7]. Diese Leistungen stellen analog zu Anastrozol und

Letrozol jedoch keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar und werden daher nicht zum Ansatz gebracht.

Alle weiteren in der Fachinformation benannten Vorsichtsmaßnahmen sind ebenfalls nicht als zusätzliche GKV-Leistungen zu werten [7].

Regelhafte Leistungen im Anwendungsgebiet

Nachfolgend werden weitere Leistungen im Anwendungsgebiet aufgeführt, die regelhaft durchgeführt werden, daher nicht den einzelnen Arzneimitteln zuzurechnen sind und folglich bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt werden können.

Bestimmung des menopausalen Status

Sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie dürfen nur nach eindeutig festgestelltem postmenopausalen Status angewendet werden. Patientinnen, bei denen der menopausale Status nicht eindeutig ist, sollten bei Bedarf biochemisch auf das Vorliegen des Lutein-bildenden Hormons, des Follikel-stimulierenden Hormons und/oder auf Östradiol-Plasmaspiegel getestet werden [1-8].

Nachweisverfahren zur Bestimmung des HR und HER2-Status sowie des PIK3CA-Mutationsstatus

Kosten zum Nachweis des HR-positiven und HER2-negativen Status sowie des PIK3CA-Mutationsstatus des Tumors wurden nicht berücksichtigt, da sowohl Patientinnen, die mit Alpelisib (Piqray®), als auch Patientinnen, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits getestet wurden (vgl. Nutzenbewertung zu Trastuzumab-Emtasin aus dem Jahre 2014) [11]. Die PIK3CA-Mutation kann in Tumor- oder in Plasmaproben nachgewiesen worden sein, wobei die entsprechende Diagnostik bisher nicht ausreichend im EBM abgebildet ist. Die in Abschnitt 3.5 beschriebene Anpassung ist somit zwingend erforderlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Vollständiges Blutbild	
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (GOP 32122)	1,10 €
Zuschlag auf GOP 32122 bei nachfolgender mikroskopischer Differenzierung (GOP 32123)	0,40 €
Quantitative Bestimmung von Glukose	
Glukose (GOP 32057)	0,25 €
Quantitative Bestimmung von glykiertem Hämoglobin (HbA1c)	
HbA _{1c} (GOP 32094)	4,00 €
Quantitative Bestimmung von Cholesterin	
Gesamtcholesterin (GOP 32060)	0,25 €
HDL-Cholesterin (GOP 32061)	0,25 €
LDL-Cholesterin (GOP 32062)	0,25 €
Quantitative Bestimmung der Triglyceride	
Triglyceride (GOP 32063)	0,25 €
Leberfunktionstests	
Bilirubin gesamt (GOP 32058)	0,25 €
GOT (GOP 32069)	0,25 €
GPT (GOP 32070)	0,25 €
Gamma-GT (GOP 32071)	0,25 €
Nierenfunktionstests	
Harnstoff (GOP 32065)	0,25 €
Kreatinin (GOP 32067)	0,40 €
Quantitative Bestimmung von Elektrolyten	
Calcium (GOP 32082)	0,25 €
Quantitative Bestimmung von Vitamin D	
25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D) (GOP 32413)	18,40 €
Orientierende Untersuchung	
Protein im Urin (GOP 32030)	0,50 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß EBM wurden im Juli 2020 der Online-Version des EBM-Katalogs (2. Quartal 2020) entnommen [10].

Vollständiges Blutbild

Obligate Leistungsinhalte der GOP 32122 sind die Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung sowie die mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten [10].

Die mechanisierte Zählung der Retikulozyten sowie die Bestimmung weiterer hämatologischer Kenngrößen zählen zu den fakultativen Leistungsinhalten dieser Gebührenordnungsposition [10].

Mit Hilfe der GOP 32123 kann zudem ein Zuschlag auf die GOP 32122 erfolgen, wenn anschließend eine mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile des gefärbten Blutausstriches erfolgt [10].

Quantitative Bestimmung von Glukose

Die Bestimmung der Plasmaglukose ist im ambulanten Bereich über den EBM mit der Ziffer GOP 32057 abrechnungsfähig [10].

Quantitative Bestimmung von glykiertem Hämoglobin (HbA_{1c})

Die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes ist im ambulanten Bereich über den EBM mit der Ziffer GOP 32094 abrechnungsfähig [10].

Quantitative Bestimmung von Cholesterin

Die Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin sowie von LDL-Cholesterin ist im ambulanten Bereich über den EBM mit der Ziffer GOP 32060, GOP 32061 und GOP 32062 abrechnungsfähig [10].

Quantitative Untersuchung auf Triglyceride

Die Bestimmung der Triglyceride ist im ambulanten Bereich über den EBM mit der Ziffer GOP 32063 abrechnungsfähig [10].

Leberfunktionstests

Die Leberfunktion wird regelhaft mit Hilfe der Laborparameter Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-GT und Bilirubin gesamt durchgeführt und entsprechend der Ziffern GOP 32058 und GOP 32069 bis GOP 32071 im ambulanten Bereich zu Lasten der GKV abgerechnet [10].

Nierenfunktionstests

Die Bestimmungen der Nierenfunktionswerte Harnstoff und Kreatinin sind über die GOP 32067 (Kreatinin) und GOP 32065 (Harnstoff) abgebildet [10].

Quantitative Bestimmung von Elektrolyten

Die Bestimmung des Serumelektrolyts Calcium ist über die Gebührenordnungspositionen GOP 32082 abrechnungsfähig [10].

Quantitative Bestimmung von Vitamin D

Mittels Immunoassay kann das 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D) untersucht und mit Hilfe der GOP 32413 abgerechnet werden [10].

Orientierende Untersuchung

Die Bestimmung von Protein im Urin ist im ambulanten Bereich über den EBM mit der Ziffer GOP 32030 abrechnungsfähig [10].

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Pat. pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Alpelisib (Piqray®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	Quantitative Bestimmung von Glukose	
		Glukose (GOP 32057)	4,00 €
		Quantitative Bestimmung von HbA_{1c}	
		HbA _{1c} (GOP 32094)	20,00 €
		Gesamt	24,00 €
In Kombination mit Fulvestrant			
Fulvestrant <i>Fertigspritzen</i>	s. o.	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Fulvestrant <i>Fertigspritzen</i>	Postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €
Tamoxifen <i>Filmtabletten</i>	s. o.	Vollständiges Blutbild	
		Vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	4,40 €
		Zuschlag auf GOP 32122	1,60 €
		Quantitative Untersuchung auf Calcium	
		Calcium	1,00 €
		Leberfunktionstests	
		GOT	1,00 €
GPT	1,00 €		
Gamma-GT	1,00 €		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Pat. pro Jahr in Euro
		Bilirubin gesamt	1,00 €
		Quantitative Bestimmung der Triglyceride	
		Triglyceride	1,00 €
		Gesamt	12,00 €
Anastrozol <i>Filmtabletten</i>	s. o.	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €
Letrozol <i>Filmtabletten</i>	s. o.	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €
Exemestan <i>Filmtabletten</i>	s. o.	Vitamin D	18,40 €
		Gesamt	18,40 €
Everolimus (Afinitor®) <i>Tabletten</i> In Kombination mit Exemestan <i>Filmtabletten</i>	s. o.	Vollständiges Blutbild	
		Vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	4,40 €
		Zuschlag auf GOP 32122	1,60 €
		Nierenfunktionstests	
		Kreatinin (1,60 €) oder Harnstoff (1,00 €) oder Protein im Urin (2,00 €)	4,00 € – 8,00 €
		Quantitative Bestimmung der Serumglukose	
		Glukose	1,00 €
		Quantitative Bestimmung der Serumlipide	
		Gesamtcholesterin	1,00 €
		HDL-Cholesterin	1,00 €
		LDL-Cholesterin	1,00 €
		Triglyceride	1,00 €
		Quantitative Bestimmung von Vitamin D	
		Vitamin D	18,40 €
Gesamt	33,40 € – 37,40 €		

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Alpelisib (Piqray®) Filmtabletten	Postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	76.174,41 €	24,00 €	Keine	76.198,41 €
In Kombination mit Fulvestrant					
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Ever®) Fertigspritzen	s.o.	9.632,95 €	Keine	Keine	9.632,95 €
Summe Alpelisib + Fulvestrant				Keine	85.831,36 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Ever®) <i>Fertigspritzen</i>	Postmenopausale Frauen und Männer mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie	9.632,95 €	Keine	Keine	9.632,95 €
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	s. o.	76,24 € - 118,72 €	12,00 €	Keine	88,24 € - 130,72 €
Anastrozol (z.B. Anastrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	s. o.	171,51 €	Keine	Keine	171,51 €
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	s. o.	162,33 €	Keine	Keine	162,33 €
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	s. o.	401,16 €	18,40 €	Keine	419,56 €
Everolimus (Afinitor®) <i>Tabletten</i> in Kombination mit	s. o.	41.109,76 €	33,40 €	Keine	41.143,16 € - 41.147,16 €
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>		401,16 €	18,40 €	Keine	419,56 €
Summe Everolimus + Exemestan		41.510,92 €	51,80 €	Keine	41.562,92 € - 41.566,92 €

Die Angaben in Tabelle 3-25 ergeben sich aus der Zusammenführung der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Alpelisib ist die erste zugelassene Behandlungsoption einer neuen Wirkstoffklasse für die endokrin-basierte Kombinationstherapie bei einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation und wird bei postmenopausalen Frauen und Männern mit Progression der Erkrankung nach endokriner Monotherapie in Kombination mit Fulvestrant eingesetzt.

Bei fortgeschrittenen Mammakarzinomen ist in jeder Therapielinie eine Entscheidung zu treffen, ob eine endokrine Monotherapie, eine endokrin-basierte Kombinationstherapie oder eine Chemotherapie durchgeführt werden soll. Gemäß PRAEGNANT-Register hatte die Chemotherapie unter den Erstlinientherapien im fortgeschrittenen Brustkrebsstadium zuletzt einen abnehmenden, jedoch unverändert relevant hohen Anteil von 25,4 % im deutschen Versorgungsalltag (Tabelle 3-26) [12]. In welchem Umfang dieser Prozentsatz Patientinnen beinhaltet, bei denen auch eine endokrine Monotherapie oder eine endokrin-basierte Kombinationstherapie möglich gewesen wäre, da kein hoher Remissionsdruck vorlag, ist offen. Da es zwischen November 2016 bis Oktober 2017 und November 2017 bis Oktober 2018 deutliche Veränderungen in den Häufigkeitsanteilen der verschiedenen Therapieoptionen gab, sind weitergehende Verschiebungen in nachfolgenden Zeiträumen denkbar.

Tabelle 3-26: Veränderungen der Anteile von Therapien bei einem HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs in Deutschland in den Zeiträumen November 2016 bis Oktober 2017 und November 2017 bis Oktober 2018 [12].

	1. Therapielinie		2. Therapielinie		3. Therapielinie	
	11/2016-10/2017	11/2017-10/2018	11/2016-10/2017	11/2017-10/2018	11/2016-10/2017	11/2017-10/2018
Endokrine Monotherapie	22,1 %	9,3 %	25,7 %	15,6 %	16,2 %	15,7 %
Endokrine Therapie + CDK4/6-Inhibitor	43,8 %	64,3 %	39,8 %	42,5 %	40,1 %	26,9 %
Endokrine Therapie + Everolimus	0,5 %	1,0 %	4,4 %	4,4 %	1,8 %	5,6 %
Chemotherapie	33,7 %	25,4 %	30,1 %	37,5 %	41,9 %	51,9 %

Da mit Alpelisib erstmals ein Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor bei Mammakarzinom zugelassen wurde, mit dem eine im Zuge der Vortherapien entwickelte endokrine Resistenz durch die selektive Blockade der α -Untereinheit der PI3K überwunden werden kann, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht einschätzen, welchen Stellenwert dieses Therapieprinzip unter den verfügbaren endokrinen bzw. endokrin-basierten Optionen einnehmen wird. Diese Frage stellt sich für jede Therapielinie im fortgeschrittenen Tumorstadium. Sollte Alpelisib + Fulvestrant überwiegend in der ersten Therapielinie zum Einsatz kommen, wäre der Versorgungsanteil aufgrund der von Therapielinie zu Therapielinie abnehmenden Anzahl an Patientinnen mit antineoplastischer Therapie [13] höher als bei einem bevorzugten Einsatz in späteren Therapielinien. Erfahrungswerte und Daten zum Marktanteil von Alpelisib + Fulvestrant im deutschen Versorgungsalltag liegen derzeit noch nicht vor.

Außerdem wird der Versorgungsanteil für Alpelisib + Fulvestrant durch die Notwendigkeit zum Nachweis einer PIK3CA-Mutation beeinflusst. Die Infrastruktur zur Testung einer Mutation im Tumorgewebe ist in Deutschland in vielen Tumorzentren bereits vorhanden, und Mutationstests mittels zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) werden derzeit breit etabliert [14]. Dennoch kann derzeit nicht eingeschätzt werden, inwieweit Hürden bei der praktischen Umsetzung dieser Methoden zu einer deutlichen Verringerung der Anzahl der mit Alpelisib + Fulvestrant behandelten Patientinnen führen könnten. Die Möglichkeit zur Verwendung einer Plasmaprobe anstelle einer Tumorbiopsie vereinfacht die Probenentnahme [1]. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Plasmaprobe bereits zum Nachweis der PIK3CA-Mutation führt, ist hoch: So konnte in einer Studie die im Tumorgewebe festgestellte PIK3CA-Mutation bei 83 % der Patientinnen auch mittels Flüssigbiopsien identifiziert werden [15]. Allerdings ist die ctDNA-Mutationsanalyse beim Mammakarzinom in Deutschland derzeit weder in breiter Verwendung noch abschließend validiert [16]. Wenn eine ctDNA-Mutationsanalyse nicht verfügbar ist oder zu keinem PIK3CA-Mutationsnachweis geführt hat, wird Tumorgewebe benötigt. Dies kann auch aus archiviertem Probenmaterial zum Primärtumor oder zu einer Metastase stammen [16]. Sofern Tumorgewebe neu gewonnen werden muss, können verschiedene Gründe einer weitergehenden PIK3CA-Mutationsdiagnostik entgegenstehen. Beispielsweise blieben in einer US-amerikanischen Studie 5 von 19 Patientinnen (26,3 %) mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs ohne einen

Befund zu Mutationen, da eine Biopsie mangels Zustimmung der Patientin oder Zugänglichkeit der Metastasen nicht durchgeführt wurde (n = 4) oder weil das Biopsat für die Mutations-Analyse nicht geeignet war (n = 1) [17]. Bis zur Befundmitteilung vergingen im Gesamtkollektiv, welches zudem Patienten mit Prostata- oder Pankreaskarzinom einschloss, zwischen 11 und 46 Tage (Median: 17 Tage). Eine zu große Verzögerung bis zum Eingang des Testergebnisses kann im Versorgungsalltag ebenfalls eine Hürde zur Einleitung einer Therapie mit Alpelisib + Fulvestrant darstellen.

Weitere Gründe, warum derzeit nicht alle Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs auf das Vorliegen einer PIK3CA-Mutation getestet werden, sind organisatorischer Natur, die noch fehlende Abrechnungsfähigkeit bei einer Flüssigbiopsie und die vor der Zulassung von Alpelisib noch fehlende therapeutische Konsequenz des Testergebnisses. So zeigen retrospektiv erhobene Daten aus den USA für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasierten Brustkrebs, dass vor der dortigen Zulassung von Alpelisib lediglich 177 von 8.499 Patientinnen (2,1 %) eine PCR und/oder NCR-Testung auf Mutationen einschließlich PIK3CA-Mutation erhielten [18]. Diese Daten beziehen sich auf den Diagnosezeitraum zur erstmaligen Metastasierung vom 01.01.2012 bis 31.07.2018. Es ist absehbar, dass die Testraten deutlich ansteigen werden, da mit der Einführung von Alpelisib ein hoher therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet abgedeckt wird (s. Abschnitt 3.2.2).

Der Versorgungsanteil für Alpelisib wird zudem durch die Therapiedauer bestimmt. In der Studie SOLAR-1 wurde die Therapie mit Alpelisib bis zum 1. Datenschnitt vom 12. Juni 2018 bei 25,0 % der Patientinnen wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen [19]. Mittels Amendments zum Studienprotokoll wurde das Management zur Prävention und Therapie von Hyperglykämien sowie Hautausschlägen verbessert, so dass in der Folge die Therapieabbruchrate abnahm [19].

Kontraindikation für die Anwendung von Alpelisib und Fulvestrant ist eine Überempfindlichkeit gegen die jeweiligen Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel [1, 2]. Dies ist als ausgesprochen selten zu betrachten und kann somit bei Abschätzung der mit Alpelisib behandelten Patientinnen vernachlässigt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Jahrestherapiekosten für die Gesamtpopulation gemäß Anwendungsgebiet verringern sich durch nicht auf eine PIK3CA-Mutation getestete Patientinnen um einen derzeit noch nicht abzuschätzenden Prozentsatz. Außerdem führen vorzeitige Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen zu einer Reduktion der Jahrestherapiekosten um ca. 20 %. Die 20 % wurden auf Basis von Daten aus der SOLAR-1-Studie wie folgt kalkuliert: In den ersten 2 Monaten wird bei 20 % der Patientinnen die Therapie abgebrochen, so dass bei diesen im ersten Jahr

Verordnungen für im Mittel 10,5 Monate wegfallen; in den Monaten 3 bis 12 wird die Therapie bei weiteren 6 % der Patientinnen abgebrochen, so dass bei diesen im ersten Jahr Verordnungen für im Mittel 5,0 Monate wegfallen. Bei 100 behandelten Patienten entfallen Verordnungen für 240 Monate ($20 * 10,5$ Monate plus $6 * 5,0$ Monate), was einem Anteil von 20 % (240 von 1.200 Monate) entspricht.

Die Jahrestherapiekosten für die GKV-Population, wie unter 3.3.5 angegeben, sind in dem gleichen Ausmaß unter- bzw. überschätzt wie die Größe der zu versorgenden Patientenpopulation unter- bzw. überschätzt ist. Eine abschließende Prognose zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Alpelisib kann zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht abgegeben werden, weil die aktuelle Datenbasis für eine valide Schätzung nicht ausreicht. Der Marktanteil für Alpelisib ist insbesondere aufgrund der erstmaligen Zulassung eines Wirkstoffes, der speziell bei Patientinnen mit Brustkrebs und PIK3CA-Mutation zur Anwendung kommt, zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht feststellbar. Auch eine Abschätzung möglicher zukünftiger Veränderungen dieser Anteile und damit der Jahrestherapiekosten ist deshalb derzeit noch nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Piqray® und dessen Kombinationspartners Fulvestrant sowie aller zweckmäßigen Vergleichstherapien (ausgewählte Fachinformationen von Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Fulvestrant, Letrozol, Anastrozol, Tamoxifen, Exemestan und Everolimus) entnommen.

Epidemiologische Angaben ergeben sich aus der entsprechenden Darstellung in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5. Die Informationsbeschaffung zu den Quellen, die in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 referenziert sind, findet sich in dem dafür vorgesehenen Abschnitt 3.2.6.

Weitere Angaben sind den folgenden offiziellen Quellen entnommen:

- Die Kosten für Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen den aktuellen Angaben in der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand 01.07.2020.
- Definitionen der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entsprechen den aktuellen Angaben im SGB V.
- EBM-Ziffern und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen dem von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) veröffentlichten Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) in seiner aktuellen Fassung (2. Quartal 2020).

Entscheidungen zur Frage, ob es sich im Einzelfall um regelhafte Unterschiede handelt, die im Rahmen der standardisierten Kostenrechnung einzubeziehen sind, orientierten sich an früheren Beschlüssen des G-BA.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. EVER Neuro Pharma GmbH. Fachinformation Fulvestrant EVER Pharma 250 mg Injektionslösung. Stand: Dezember 2018.
3. biomo pharma GmbH. Fachinformation letrozol-biomo 2,5 mg Filmtabletten. Stand: September 2019.
4. biomo pharma GmbH. Fachinformation anastrozol-biomo® 1 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2015.
5. Heumann Pharma. Fachinformation Tamoxifen 20 Heumann. Stand: Februar 2018.
6. Hexal AG. Fachinformation Tamoxifen HEXAL®. Stand: Juni 2016.
7. Hexal AG. Fachinformation Exemestan HEXAL 25 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2019.
8. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Afinitor®. Stand: Juni 2020.
9. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. 2019 [abgerufen am 17.07.2020].
Abrufbar unter:
<https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2019.pdf>.

10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2020. 2020 [abgerufen am 13.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2020.pdf.
11. 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 – Trastuzumab Emtansin. 2014 [abgerufen am 09.12.2016]. Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_TrG.pdf.
12. Schneeweiss A, Ettl J, Luftner D, Beckmann MW, Belleville E, Fasching PA, et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer — data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. *The Breast*. 2020; ahead of print.
13. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*. 2017;34:122-30.
14. Welslau M, Hartkopf AD, Muller V, Wockel A, Lux MP, Janni W, et al. Update Breast Cancer 2019 Part 5 - Diagnostic and Therapeutic Challenges of New, Personalised Therapies in Patients with Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(10):1090-9.
15. Kodahl AR, Ehmsen S, Pallisgaard N, Jylling AMB, Jensen JD, Laenkholm AV, et al. Correlation between circulating cell-free PIK3CA tumor DNA levels and treatment response in patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Mol Oncol*. 2018;12(6):925-35.
16. Thomssen C, Luftner D, Untch M, Haidinger R, Wurstlein R, Harbeck N, et al. International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, Lisbon 2019: ABC5 Consensus - Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care (Basel)*. 2020;15(1):82-95.
17. Mitri ZI, Parmar S, Johnson B, Kolodzie A, Keck JM, Morris M, et al. Implementing a comprehensive translational oncology platform: from molecular testing to actionability. *J Transl Med*. 2018;16(1):358.
18. Princic N, Said Q, Smith D, Johnson W, Aizer A. PIK3CA mutation testing prevalence among post-menopausal (PM) women with hormone receptor positive and human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (mBC) using real world data. *Cancer Res*. 2020;80(4 Suppl):P1-1818.
19. 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.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation von Alpelisib [1], sowie den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Alpelisib entnommen und leiten sich im Wesentlichen aus den Sicherheitsdaten des klinischen Studienprogramms mit Alpelisib ab [2].

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Piqray® sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Alpelisib (2 Filmtabletten zu 150 mg) einmal täglich, die kontinuierlich eingenommen wird. Piqray sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die maximale empfohlene Tagesdosis von Piqray beträgt 300 mg.

Eine versäumte Dosis von Piqray kann unmittelbar nach einer Mahlzeit und innerhalb von 9 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit nachgeholt werden. Nach mehr als 9 Stunden sollte die Dosis für diesen Tag ausgelassen werden. Am nächsten Tag sollte die Einnahme von Piqray zur üblichen Zeit erfolgen. Kommt es nach der Einnahme von Piqray zu Erbrechen, sollte der Patient an diesem Tag keine zusätzliche Dosis einnehmen und am nächsten Tag zur üblichen Zeit mit dem vorgesehenen Dosierungsschema fortfahren.

Piqray sollte zusammen mit Fulvestrant verabreicht werden. Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg intramuskulär an den Tagen 1, 15 und 29 und danach einmal monatlich. Weitere Informationen sind der Fachinformation von Fulvestrant zu entnehmen.

Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder keine inakzeptable Toxizität auftritt. Dosisanpassungen können erforderlich sein, um die Verträglichkeit zu verbessern.

Dosisanpassungen bei Auftreten von Nebenwirkungen

Die Behandlung schwerer oder intolerabler Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion und/oder die Beendigung der Behandlung mit Piqray erfordern. Ist aufgrund von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich, sind hierfür in Tabelle 3-27 Empfehlungen angegeben. Es werden höchstens zwei Dosisreduktionen empfohlen. Danach sollte die Therapie mit Piqray dauerhaft abgebrochen werden. Die Dosisreduktion richtet sich nach der schwersten vorangegangenen Toxizität.

Tabelle 3-27: Empfehlungen zur Dosisreduktion von Piqray bei Nebenwirkungen¹

Piqray-Dosis	Dosierung und Schema	Anzahl und Stärke der Tabletten
Anfangsdosis	300 mg/Tag, kontinuierlich	2 Tabletten zu 150 mg
Erste Dosisreduktion	250 mg/Tag, kontinuierlich	1 Tablette zu 200 mg und 1 Tablette zu 50 mg
Zweite Dosisreduktion	200 mg/Tag, kontinuierlich	1 Tablette zu 200 mg

¹ Bei Pankreatitis ist nur eine Dosisreduktion zulässig.

Tabelle 3-28, Tabelle 3-29, Tabelle 3-30 und Tabelle 3-31 beinhalten Empfehlungen zur Unterbrechung und Anpassung der Dosis oder zur Beendigung der Therapie mit Piqray® bei Nebenwirkungen sowie für die Behandlung der speziellen Nebenwirkungen Hyperglykämie, Hautausschlag und Diarrhoe. Der Behandlungsplan für die einzelnen Patienten sollte sich auf die klinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt, ggf. einschließlich einer Bestätigung der Laborwerte, und auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung mit Piqray stützen.

Hyperglykämie

Tabelle 3-28: Dosisanpassung und Behandlung bei Hyperglykämie¹

Nüchtern glukosewerte ¹	Empfehlung
Dosisanpassungen sollten stets basierend auf Nüchtern glukosewerten (Plasma/Blut) durchgeführt werden	
	<p>Es sollte stets eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt erwogen werden. Eine solche Beratung wird auch für prädiabetische Patienten oder bei einem Nüchtern glukosewert (NG) > 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l, Body-Mass-Index (BMI) \geq 30 oder ab einem Alter von \geq 75 Jahren empfohlen.</p> <p>Bei Patienten mit Diabetes sollte stets eine Beratung bei einem Diabetologen oder einem in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt stattfinden. Alle Patienten sollten angewiesen werden, ihren Lebensstil zu ändern, um die Blutzuckerwerte zu senken (z. B. Ernährungseinschränkungen und körperliche Aktivitäten).</p>
> ONG-160 mg/dl oder > ONG-8,9 mmol/l	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² .
> 160-250 mg/dl oder > 8,9-13,9 mmol/l	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder weiter intensivieren ² . Wenn der NG-Wert unter einer geeigneten Therapie mit oralen Antidiabetika ^{2,3} innerhalb von 21 Tagen nicht auf \leq 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Piqray-Dosis um eine Dosisstufe zu verringern. Die für die entsprechenden NG-Werte spezifischen Empfehlungen sind zu beachten.
> 250-500 mg/dl oder > 13,9-27,8 mmol/l	Behandlung mit Piqray unterbrechen. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² und zusätzliche Antidiabetika (wie z. B. Insulin ³) für 1 bis 2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie in Erwägung ziehen. Intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität). Wenn der NG-Wert innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf \leq 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, die Piqray-Therapie mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf \leq 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, wird eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt empfohlen. Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie ^{2,3} auf \leq 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Therapie mit Piqray dauerhaft abzusetzen.
> 500 mg/dl oder \geq 27,8 mmol/l	Behandlung mit Piqray unterbrechen. Geeignete antidiabetische Therapie einleiten oder intensivieren ^{2,3} (intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung [z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität]), Nachkontrolle innerhalb von 24 Stunden und nach klinischer Indikation. Wenn der NG-Wert auf \leq 500 mg/dl oder \leq 27,8 mmol/l fällt, sind die spezifischen Empfehlungen für NG-Werte < 500 mg/dl zu beachten. Bei Bestätigung eines NG-Werts von > 500 mg/dl oder \geq 27,8 mmol/l nach 24 Stunden ist die Behandlung mit Piqray dauerhaft zu beenden.

- ¹ Die Nüchtern glukose-Werte entsprechen der Hyperglykämie-Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).
- ² Eine geeignete Therapie mit Antidiabetika ist einzuleiten. Die entsprechenden Fachinformationen sind in Bezug auf Dosierung und Dosisanpassungen zu beachten. Außerdem sind die lokalen Leitlinien zur Diabetestherapie zu beachten. Metformin wurde in der klinischen Phase-III-Studie wie folgt empfohlen: Eine Behandlung mit Metformin sollte mit 500 mg einmal täglich eingeleitet werden. Je nach Verträglichkeit kann die Metformin-Dosis auf 500 mg zweimal täglich, dann 500 mg zum Frühstück und 1000 mg zum Abendessen und schließlich bei Bedarf weiter auf 1000 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).
- ³ Wie in der klinischen Phase-III-Studie empfohlen, kann Insulin 1 bis 2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie angewendet werden. In den meisten Fällen einer Alpelisib-bedingten Hyperglykämie ist dies jedoch möglicherweise nicht erforderlich, da Alpelisib nur eine kurze Halbwertszeit hat und zu erwarten ist, dass die Glukosewerte nach Unterbrechung der Therapie mit Piqray wieder auf ihre Normalwerte fallen.

Das Vorliegen von Diabetes oder Prädiabetes, ein BMI ≥ 30 und ein Alter ≥ 75 Jahren bei Studienbeginn erwiesen sich bei den mit Alpelisib behandelten Patienten als Risikofaktoren für Hyperglykämie. Diese Risikofaktoren lagen bei 74,7 % der Patienten mit Hyperglykämie (alle Schweregrade zusammengenommen) und bei 86,2 % der Patienten mit Hyperglykämie vom Schweregrad 3 oder 4 vor (siehe Abschnitt 4.4).

Hautausschlag

Bei Einleitung der Behandlung mit Piqray kann eine prophylaktische Gabe oraler Antihistaminika in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich werden Antihistaminika zur Behandlung der Symptome von Hautausschlägen empfohlen.

Bei den ersten Anzeichen eines Hautausschlags sollte eine topische Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden; bei mittelschweren bis schweren Hautausschlägen sollte die Gabe oraler Kortikosteroide in Erwägung gezogen werden. Je nach Ausprägung des Hautausschlags kann wie in Tabelle 3 beschrieben eine Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie mit Piqray erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Tabelle 3-29: Dosisanpassung und Behandlung bei Hautausschlag¹

Grad	Empfehlung
Alle Grade	Es sollte stets eine Beratung mit einem Dermatologen erwogen werden.
Grad 1 (< 10 % der Körperoberfläche (KOF) mit aktiver Hauttoxizität)	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit topischem Kortikosteroid einleiten. Zusätzliche Gabe eines oralen Antihistaminikums zur Behandlung der Symptome erwägen.
Grad 2 (10 – 30 % der KOF mit aktiver Hauttoxizität)	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit topischem Kortikosteroid und einem oralen Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Behandlung mit niedrigdosiertem oralem Kortikosteroid erwägen.
Grad 3 (z. B. schwerer Hautausschlag, der nicht auf die Behandlung anspricht) (> 30 % der Körperoberfläche mit aktiver Hauttoxizität)	Behandlung mit Piqray unterbrechen, bis der Hautausschlag auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Therapie mit topischem/oralem Kortikosteroid und Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Nach Besserung auf Grad ≤ 1 die Behandlung mit Piqray beim ersten Auftreten des Hautausschlags bei der gleichen Dosisstufe und beim zweiten Auftreten bei der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.
Grad 4 (z. B. schwere bullöse, blasenbildende oder exfoliative Hauterkrankungen) (beliebige % der Körperoberfläche in Verbindung mit einer ausgedehnten Superinfektion, mit Indikation intravenöser Antibiotika; lebensbedrohende Folgen)	Piqray dauerhaft absetzen.

¹ Einstufung gemäß CTCAE Version 5.0

Diarrhö

Tabelle 3-30: Dosisanpassung und Behandlung bei Diarrhö

Grad¹	Empfehlung
Grad 1	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen, wie klinisch angezeigt.
Grad 2	Geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren und überwachen, wie klinisch angezeigt. Behandlung mit Piqray unterbrechen, bis die Diarrhö auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist, danach Piqray mit der bisherigen Dosierung weiterführen.
Grad 3 oder 4 ²	Geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren und überwachen, wie klinisch angezeigt. Behandlung mit Piqray unterbrechen, bis die Diarrhö auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist, danach Piqray mit der nächst niedrigeren Dosierung weiterführen.

¹ Einstufung gemäß CTCAE Version 5.0.
² Patienten müssen zusätzlich gemäß dem örtlichen Therapiestandard behandelt werden. Sofern klinisch erforderlich, schließt dies eine Überwachung der Elektrolyte, die Gabe von Antiemetika und Antidiarrhoika und/oder Flüssigkeitsersatz und Elektrolytergänzungen ein.

*Andere Toxizitäten*Tabelle 3-31: Dosisanpassung und Behandlung bei anderen Toxizitäten (außer Hyperglykämie, Hautausschlag und Diarrhö)¹

Grad	Empfehlung
Grad 1 oder 2	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen, falls klinisch erforderlich ^{2, 3} .
Grad 3	Therapie mit Piqray bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrechen, dann mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen ² .
Grad 4	Piqray dauerhaft absetzen ³ .
¹	Einstufung gemäß CTCAE Version 5.0
²	Bei Pankreatitis Grad 2 und 3 ist die Therapie mit Piqray bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 zu unterbrechen und dann mit der nächst niedrigeren Dosis wieder aufzunehmen. Es ist nur eine Dosisverringering zulässig. Bei erneutem Auftreten der Toxizität ist die Behandlung mit Piqray dauerhaft abzubrechen.
³	Bei einer Erhöhung der absoluten Bilirubin-Werte auf Grad 2 ist die Therapie mit Piqray bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 zu unterbrechen und dann mit der gleichen Dosis wieder aufzunehmen, wenn die Besserung innerhalb von ≤ 14 Tagen erfolgte. Bei einer Besserung > 14 Tage ist die Therapie mit der nächst niedrigeren Dosis wieder aufzunehmen.

Wechselwirkungen von Alpelisib mit anderen Arzneimitteln und weitere WechselwirkungenSubstanzen, die die Alpelisib Plasmakonzentrationen erhöhen könnenBCRP-Hemmer

Alpelisib ist ein Substrat für BCRP *in vitro*. BCRP ist am hepatobiliären Export und der intestinalen Ausscheidung von Alpelisib beteiligt, weshalb die Hemmung von BCRP in Leber und Darm bei der Elimination zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Alpelisib führen kann. Daher ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Inhibitoren von BCRP (z. B. Eltrombopag, Lapatinib, Pantoprazol) Vorsicht geboten und eine Überwachung auf Toxizitäten wird empfohlen.

Substanzen, die die Alpelisib Plasmakonzentrationen verringern könnenSäurereduzierende Wirkstoffe

Die gleichzeitige Gabe des H₂-Rezeptorantagonisten Ranitidin und einer oralen Einzeldosis von 300 mg Alpelisib führte zu einer leicht verringerten Bioverfügbarkeit von Alpelisib und einer verminderten Gesamtexposition von Alpelisib. Nach einer fett- und kalorienarmen Mahlzeit und Gabe von Ranitidin war die AUC_{inf} durchschnittlich um 21 % und die C_{max} um 36 % vermindert. Ohne Nahrungsaufnahme war die Wirkung der Gabe von Ranitidin mit einer Verringerung der AUC_{inf} um 30 % und der C_{max} um 51 % im Vergleich zum Nüchternzustand ohne zusätzliche Gabe von Ranitidin stärker ausgeprägt. Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss der gleichzeitigen Gabe von säurereduzierenden Arzneimitteln einschließlich Protonenpumpenhemmern, H₂-Rezeptorantagonisten und Antazida auf die Pharmakokinetik von Alpelisib. Sofern Alpelisib unmittelbar nach der Nahrung eingenommen wird, kann es daher mit säurereduzierenden Arzneimitteln verabreicht

werden (siehe Abschnitt 4.2).

Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Piqray® verändert werden können

Auf der Basis der Ergebnisse der metabolischen Induktions- und Inhibitionsstudien *in vitro* kann Alpelisib die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel induzieren, die von CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A abgebaut werden, und die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel hemmen, die von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 abgebaut werden (zeitabhängige Hemmung), sofern *in vivo* ausreichend hohe Konzentrationen erreicht werden.

CYP3A4-Substrate

Bei gleichzeitiger Gabe von Piqray zusammen mit CYP3A4-Substraten (z. B. Everolimus, Midazolam) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen mit gleichzeitiger Gabe von Alpelisib und Everolimus, einem sensitiven CYP3A4-Substrat, wurde gezeigt, dass zwischen Alpelisib und CYP3A4-Substraten keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen (Zunahme der AUC um 11,2 %) auftreten. Bei Alpelisib-Dosen zwischen 250 und 300 mg wurde keine Veränderung der Exposition von Everolimus festgestellt.

Vorsicht ist geboten, wenn Piqray zusammen mit CYP3A4-Substraten angewendet wird, die ebenfalls ein zusätzliches Potenzial zur zeitabhängigen Inhibition und Induktion von CYP3A4 haben, das ihren eigenen Stoffwechsel beeinflusst (z. B. Rifampicin, Ribociclib, Encorafenib).

CYP2C9-Substrate mit enger therapeutischer Breite

Da keine klinischen Daten zu CYP2C9 vorliegen, ist Vorsicht geboten. Untersuchungen *in vitro* deuten darauf hin, dass die pharmakologische Aktivität von CYP2C9-Substraten mit enger therapeutischer Breite wie Warfarin durch die CYP2C9-induzierende Wirkung von Alpelisib vermindert sein könnte.

CYP2B6-sensitive Substrate mit enger therapeutischer Breite

Bei der gleichzeitigen Gabe von CYP2B6-sensitiven Substraten (z. B. Bupropion) oder CYP2B6-Substraten mit enger therapeutischer Breite und Piqray ist Vorsicht geboten, da Alpelisib die klinische Aktivität dieser Arzneimittel vermindern kann.

Substanzen, die Substrate von Transportern sind

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Alpelisib (und/oder sein Metabolit BZG791) das Potenzial hat, die Aktivitäten von OAT3-Transportern und Darm-BCRP und P-gp zu hemmen. Piqray sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten dieser Transporter verwendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen, da Piqray die systemische Exposition dieser Substrate erhöhen kann.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Anpassung des Dosisschemas erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren und insbesondere ≥ 85 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Auf Basis einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, da für diese Patientengruppe keine Erfahrungen mit der Anwendung von Piqray vorliegen.

Leberfunktionsstörung

Auf der Basis einer Studie zu den Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen bei Probanden mit Leberfunktionsstörung ohne Krebs ist bei leichten, mittelschweren oder schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A, B bzw. C) keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Piqray bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Piqray hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, beim Steuern eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls es bei ihnen im Verlauf der Behandlung zu Ermüdungserscheinungen oder verschwommenem Sehen kommt (siehe Abschnitt 4.8).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IIb des europäischen Zulassungstextes unterliegt Piqray® der Verschreibungspflicht [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wurde kein Annex IV des EPAR erstellt, bzw. es gibt keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 3-32 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind, entsprechend der Vorgaben, dem EPAR entnommen [2].

Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Hyperglykämie	<p>Kommunikation zum Risiko durch Berücksichtigung in der Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8, sowie in der Gebrauchsinformation, Abschnitte 2 bis 4.</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>Anleitung zum Umgang mit Hyperglykämien mittels Alpelisib-Dosisanpassung und einer zusätzlichen Therapie (s. Ausführungen im Abschnitt 3.4.1, Tabelle 3-28, des vorliegenden Dokuments)</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p>Anleitung zu Vorsichtsmaßnahmen, zum Monitoring und zum Umgang mit Hyperglykämien wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Notwendigkeit zur Optimierung des Blutzuckerspiegels des Patienten vor Start der Therapie mit Alpelisib - Notwendigkeit zu regelmäßigen Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchtern glukose nach Start der Therapie mit Alpelisib; in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Behandlungswochen häufiger gemäß den Anweisungen des Arztes. Kontrolle des HbA1c-Wertes 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate - Empfehlung für Patienten mit Diabetes oder Prädiabetes, bei Patienten mit BMI ≥ 30 oder Alter ≥ 75 Jahre (bei diesen ist die Wahrscheinlichkeit für schwere Reaktionen höher) zur täglichen Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchtern glukose in den ersten 2 Behandlungswochen. Danach entsprechend den Anweisungen eines Arztes Kontrolle der Nüchtern glukose so häufig wie notwendig - Empfehlung zur Konsultation eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Hyperglykämie bei Patienten mit Prädiabetes oder Patienten mit Nüchterblutzucker > 250 mg/dl, einem BMI ≥ 30 oder einem Alter ≥ 75 Jahre. - Empfehlung, bei Patienten mit Diabetes immer einen Diabetologen oder einen in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt zu konsultieren - Schärfung des Bewusstseins zu möglichen schweren Hyperglykämien, einschließlich Ketoazidose - Empfehlung an die Patienten, ihren Lebensstil zu ändern, um die Blutzuckerwerte zu senken (z. B. Ernährungseinschränkungen und körperliche Aktivität) - Anleitungen, wie frühe Zeichen und Symptome einer Hyperglykämie erkrant werden können, und zur 	<p>Schulungsmaterial für Verordner/innen</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Studien C BYL719C2402 und BYL719A0IC02</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Kontrolle des Nüchterblutzuckers finden sich in der Gebrauchsinformation, Abschnitt 2.	
Pneumonitis	<p>Kommunikation zum Risiko durch Berücksichtigung in der Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8, sowie in der Gebrauchsinformation, Abschnitte 2 bis 4.</p> <p>Patienten sollten angewiesen werden, alle neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Atemwegssymptome sofort mitzuteilen.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Empfehlung zum Abbruch der Behandlung mit Alpelisib bei Patienten mit neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder mit Verdacht auf Pneumonitis. Bei Patienten mit unspezifischen respiratorischen Anzeichen und Symptomen wie Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitiellen Infiltraten auf Röntgenaufnahmen und bei denen Infektionen, neoplastische Neubildungen sowie andere Ursachen mithilfe geeigneter Untersuchungen ausgeschlossen wurden, sollte die Diagnose einer nicht-infektiösen Pneumonitis in Betracht gezogen werden. Bei allen Patienten mit bestätigter Pneumonitis ist Alpelisib dauerhaft abzusetzen. 	Keine weiteren Maßnahmen
Schwere kutane Reaktionen	<p>Kommunikation zum Risiko durch Berücksichtigung in der Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8, sowie in der Gebrauchsinformation, Abschnitte 2 bis 4.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p>Anleitung zum klinischen Umgang mit schweren kutanen Reaktionen wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Behandlung mit Alpelisib darf bei Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Hautreaktionen nicht eingeleitet bzw. wieder begonnen werden. - Empfehlung, die Patienten über Anzeichen und Symptome von schweren Hautreaktionen aufzuklären. Wenn diese auftreten, sollte die Behandlung mit Alpelisib bis zur Klärung der Ätiologie unterbrochen werden und es wird die Beratung mit einem Dermatologen empfohlen. - Bei bestätigter schwerer Hautreaktionen muss Alpelisib dauerhaft abgesetzt werden. - Wenn die schwere Hautreaktion nicht bestätigt wird, kann eine Unterbrechung, Dosisverringering oder ein Absetzen von Alpelisib erforderlich sein. 	Keine weiteren Maßnahmen
Osteonekrose des Kiefers	<p>Kommunikation zum Risiko durch Berücksichtigung in der Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8, sowie in der Gebrauchsinformation, Abschnitte 2 bis 4.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Empfehlung im Abschnitt 4.4 der Fachinformation, die Behandlung mit Alpelisib nicht bei Patienten mit einer aktiven Osteonekrose des Kiefers, die durch eine frühere 	Follow-up Checkliste zur Übermittlung von Informationen zu

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Therapie oder aus anderen Gründen entstanden ist, einzuleiten. - Vorsicht ist geboten, wenn Alpelisib und Bisphosphonate oder Denosumab entweder gleichzeitig oder sequenziell verwendet werden. - Patienten sind über Zeichen und Symptome der Kiefernekrose aufzuklären und dass diese unverzüglich zu melden sind, wobei eine medizinische Behandlung eingeleitet werden sollte.	einer Osteonekrose des Kiefers Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie BYL719A0IC02
Fehlende Informationen		
Langzeitanwendung	Keine	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Anwendung von Alpelisib wurden der Fachinformation von Piqray[®] entnommen [1]. Zusätzliche Angaben entstammen dem EPAR zu Piqray[®] [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR); Piqray. International non-proprietary name: alpelisib; Procedure No. EMEA/H/C/004804/0000. 2020 [abgerufen am 21.08.2020]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-33 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Mutationssuche zum PIK3CA-Mutationsnachweis unter Verwendung von Plasmaproben	S. 2, Abschnitt 4.1: „Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem [...] lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation [...].“	Ja, sofern keine Bestätigung mittels Tumorgewebe möglich ist bzw. erfolgen soll (s. Nr. 2)
2	Nachweis oder Ausschluss von PIK3CA-Mutationen mittels Tumorgewebe	S. 3, Abschnitt 4.2: „Für eine Therapie mit Piqray sollten Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ausgewählt werden, bei denen mithilfe eines validierten Tests in Tumor- oder Plasmaproben eine PIK3CA-Mutation nachgewiesen wurde. Wird in einer Plasmaprobe keine Mutation nachgewiesen, sollte nach Möglichkeit eine Tumorprobe untersucht werden.“	Ja, sofern die PIK3CA-Mutation nicht mittels Flüssigbiopsie bestätigt wurde (s. Nr. 1)

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)																					
3	Bestimmung der Nüchtern-Plasmaglukose	<p>S. 8-9, Abschnitt 4.4: „Da eine Hyperglykämie nach Beginn der Behandlung rasch einsetzen kann, wird empfohlen, in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Wochen der Behandlung, wie klinisch angezeigt, eine häufige Selbstkontrolle durchzuführen. Ein spezifischer Zeitplan für die Nüchternglukosekontrolle wird in Tabelle 6 empfohlen.“ Tabelle 6 Zeitplan für die Kontrolle der Nüchternglukose</p> <table border="1" data-bbox="464 752 1137 1417"> <thead> <tr> <th data-bbox="464 752 619 887"></th> <th data-bbox="619 752 874 887">Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchternglukose und HbA1c-Werte bei allen mit Piqray behandelten Patienten</th> <th data-bbox="874 752 1137 887">Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchternglukose und HbA1c-Werte bei diabetischen oder prädiabetischen Patienten, bei Patienten mit BMI \geq 30 oder \geq 75 Jahre, die mit Piqray behandelt werden</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="464 887 619 965">Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit Piqray</td> <td colspan="2" data-bbox="619 887 1137 965">Test auf Nüchternplasmaglukose (NPG), HbA1c sowie Optimierung des Blutzuckerspiegels des Patienten (siehe Tabelle 2).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 965 619 1223">Nach Beginn der Behandlung mit Piqray</td> <td colspan="2" data-bbox="619 965 1137 1223">Überwachung der NPG in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 1223 619 1375"></td> <td data-bbox="619 1223 874 1375">Regelmäßige Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchternglukose; in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Behandlungswochen häufiger gemäß den Anweisungen des Arztes*.</td> <td data-bbox="874 1223 1137 1375">Tägliche Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchternglukose während der ersten 2 Wochen der Behandlung. Danach entsprechend den Anweisungen eines Arztes Kontrolle der Nüchternglukose so häufig wie notwendig, um Hyperglykämien zu behandeln*.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 1375 619 1417"></td> <td colspan="2" data-bbox="619 1375 1137 1417">Der HbA1c-Wert sollte 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 1417 619 1444">Bei Hyperglykämie nach Beginn der Behandlung mit Piqray</td> <td colspan="2" data-bbox="619 1417 1137 1444">Regelmäßige Kontrolle der Nüchternglukose gemäß örtlichem Therapiestandard und mindestens bis Nüchternglukose auf Normalwerte zurückgegangen ist. Während der Behandlung mit Antidiabetika ist die Kontrolle der Nüchternglukose mindestens einmal wöchentlich für 8 Wochen und danach einmal alle 2 Wochen fortzusetzen zusätzlich zur Kontrolle der Nüchternglukose gemäß den Anweisungen eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Hyperglykämie.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 1444 619 1444"></td> <td colspan="2" data-bbox="619 1444 1137 1444">* Das gesamte Glukose-Monitoring sollte nach Ermessen des Arztes wie klinisch indiziert durchgeführt werden.</td> </tr> </tbody> </table>		Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchternglukose und HbA1c-Werte bei allen mit Piqray behandelten Patienten	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchternglukose und HbA1c-Werte bei diabetischen oder prädiabetischen Patienten, bei Patienten mit BMI \geq 30 oder \geq 75 Jahre, die mit Piqray behandelt werden	Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit Piqray	Test auf Nüchternplasmaglukose (NPG), HbA1c sowie Optimierung des Blutzuckerspiegels des Patienten (siehe Tabelle 2).		Nach Beginn der Behandlung mit Piqray	Überwachung der NPG in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich.			Regelmäßige Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchternglukose; in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Behandlungswochen häufiger gemäß den Anweisungen des Arztes*.	Tägliche Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchternglukose während der ersten 2 Wochen der Behandlung. Danach entsprechend den Anweisungen eines Arztes Kontrolle der Nüchternglukose so häufig wie notwendig, um Hyperglykämien zu behandeln*.		Der HbA1c-Wert sollte 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.		Bei Hyperglykämie nach Beginn der Behandlung mit Piqray	Regelmäßige Kontrolle der Nüchternglukose gemäß örtlichem Therapiestandard und mindestens bis Nüchternglukose auf Normalwerte zurückgegangen ist. Während der Behandlung mit Antidiabetika ist die Kontrolle der Nüchternglukose mindestens einmal wöchentlich für 8 Wochen und danach einmal alle 2 Wochen fortzusetzen zusätzlich zur Kontrolle der Nüchternglukose gemäß den Anweisungen eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Hyperglykämie.			* Das gesamte Glukose-Monitoring sollte nach Ermessen des Arztes wie klinisch indiziert durchgeführt werden.		Ja
	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchternglukose und HbA1c-Werte bei allen mit Piqray behandelten Patienten	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchternglukose und HbA1c-Werte bei diabetischen oder prädiabetischen Patienten, bei Patienten mit BMI \geq 30 oder \geq 75 Jahre, die mit Piqray behandelt werden																						
Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit Piqray	Test auf Nüchternplasmaglukose (NPG), HbA1c sowie Optimierung des Blutzuckerspiegels des Patienten (siehe Tabelle 2).																							
Nach Beginn der Behandlung mit Piqray	Überwachung der NPG in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich.																							
	Regelmäßige Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchternglukose; in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Behandlungswochen häufiger gemäß den Anweisungen des Arztes*.	Tägliche Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchternglukose während der ersten 2 Wochen der Behandlung. Danach entsprechend den Anweisungen eines Arztes Kontrolle der Nüchternglukose so häufig wie notwendig, um Hyperglykämien zu behandeln*.																						
	Der HbA1c-Wert sollte 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.																							
Bei Hyperglykämie nach Beginn der Behandlung mit Piqray	Regelmäßige Kontrolle der Nüchternglukose gemäß örtlichem Therapiestandard und mindestens bis Nüchternglukose auf Normalwerte zurückgegangen ist. Während der Behandlung mit Antidiabetika ist die Kontrolle der Nüchternglukose mindestens einmal wöchentlich für 8 Wochen und danach einmal alle 2 Wochen fortzusetzen zusätzlich zur Kontrolle der Nüchternglukose gemäß den Anweisungen eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Hyperglykämie.																							
	* Das gesamte Glukose-Monitoring sollte nach Ermessen des Arztes wie klinisch indiziert durchgeführt werden.																							

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)									
4	Bestimmung des HbA1c-Wertes	<p>S. 9, Abschnitt 4.4: Tabelle 6 Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose</p> <table border="1" data-bbox="472 577 1142 1043"> <thead> <tr> <th data-bbox="472 577 627 707"></th> <th data-bbox="627 577 884 707">Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei allen mit Piqray behandelten Patienten</th> <th data-bbox="884 577 1142 707">Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei diabetischen oder prädiabetischen Patienten, bei Patienten mit BMI ≥ 30 oder ≥ 75 Jahre, die mit Piqray behandelt werden</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 707 627 790">Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit Piqray</td> <td data-bbox="627 707 884 790">Test auf Nüchternplasmaglukose (NPG), HbA1c sowie Optimierung des Blutzuckerspiegels des Patienten (siehe Tabelle 2).</td> <td data-bbox="884 707 1142 790"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 790 627 1043">Nach Beginn der Behandlung mit Piqray</td> <td data-bbox="627 790 884 1043">Überwachung der NPG in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich. Regelmäßige Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchtern glukose; in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Behandlungswochen häufiger gemäß den Anweisungen des Arztes*.</td> <td data-bbox="884 790 1142 1043">Tägliche Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchtern glukose während der ersten 2 Wochen der Behandlung. Danach entsprechend den Anweisungen eines Arztes Kontrolle der Nüchtern glukose so häufig wie notwendig, um Hyperglykämien zu behandeln*. Der HbA1c-Wert sollte 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.</td> </tr> </tbody> </table> <p>[...]</p>		Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei allen mit Piqray behandelten Patienten	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei diabetischen oder prädiabetischen Patienten, bei Patienten mit BMI ≥ 30 oder ≥ 75 Jahre, die mit Piqray behandelt werden	Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit Piqray	Test auf Nüchternplasmaglukose (NPG), HbA1c sowie Optimierung des Blutzuckerspiegels des Patienten (siehe Tabelle 2).		Nach Beginn der Behandlung mit Piqray	Überwachung der NPG in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich. Regelmäßige Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchtern glukose; in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Behandlungswochen häufiger gemäß den Anweisungen des Arztes*.	Tägliche Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchtern glukose während der ersten 2 Wochen der Behandlung. Danach entsprechend den Anweisungen eines Arztes Kontrolle der Nüchtern glukose so häufig wie notwendig, um Hyperglykämien zu behandeln*. Der HbA1c-Wert sollte 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.	Ja
	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei allen mit Piqray behandelten Patienten	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei diabetischen oder prädiabetischen Patienten, bei Patienten mit BMI ≥ 30 oder ≥ 75 Jahre, die mit Piqray behandelt werden										
Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit Piqray	Test auf Nüchternplasmaglukose (NPG), HbA1c sowie Optimierung des Blutzuckerspiegels des Patienten (siehe Tabelle 2).											
Nach Beginn der Behandlung mit Piqray	Überwachung der NPG in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich. Regelmäßige Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchtern glukose; in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Behandlungswochen häufiger gemäß den Anweisungen des Arztes*.	Tägliche Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchtern glukose während der ersten 2 Wochen der Behandlung. Danach entsprechend den Anweisungen eines Arztes Kontrolle der Nüchtern glukose so häufig wie notwendig, um Hyperglykämien zu behandeln*. Der HbA1c-Wert sollte 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.										
5	Überweisung zu einem Diabetologen oder einen in der antidiabetischen Therapie erfahrenen Arzt	<p>S. 4, Abschnitt 4.2, Tabelle 2: „Es sollte stets eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt erwogen werden. Eine solche Beratung wird auch für prädiabetische Patienten oder bei einem Nüchtern glukosewert (NG) > 250 mg/dl oder $13,9$ mmol/l, Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 oder ab einem Alter von ≥ 75 Jahren empfohlen. Bei Patienten mit Diabetes sollte stets eine Beratung bei einem Diabetologen oder einem in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt stattfinden.“</p>	Nein, sofern keine entsprechende Befundkonstellation vorliegt.									

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)												
6	Antidiabetische Therapie mit oralem Antidiabetikum	<p>S. 4-5, Abschnitt 4.2, Tabelle 2:</p> <table border="1" data-bbox="459 546 1126 1653"> <thead> <tr> <th data-bbox="459 546 699 577">Nüchternblutglukosewerte¹</th> <th data-bbox="699 546 1126 577">Empfehlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="459 577 699 609">[...]</td> <td data-bbox="699 577 1126 609"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 609 699 792">> ONG-160 mg/dl oder > ONG-8,9 mmol/l</td> <td data-bbox="699 609 1126 792">Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren².</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 792 699 1169">> 160-250 mg/dl oder > 8,9-13,9 mmol/l</td> <td data-bbox="699 792 1126 1169">Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder weiter intensivieren². Wenn der NG-Wert unter einer geeigneten Therapie mit oralen Antidiabetika^{2,3} innerhalb von 21 Tagen nicht auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Piqray-Dosis um eine Dosisstufe zu verringern. Die für die entsprechenden NG-Werte spezifischen Empfehlungen sind zu beachten.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1169 699 1415">> 250-500 mg/dl oder > 13,9-27,8 mmol/l</td> <td data-bbox="699 1169 1126 1415">Behandlung mit Piqray unterbrechen. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren² und zusätzliche Antidiabetika (wie z. B. Insulin³) für 1 bis 2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie in Erwägung ziehen. Intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität). Wenn der NG-Wert innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, die Piqray-Therapie mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, wird eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt empfohlen. Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie^{2,3} auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Therapie mit Piqray dauerhaft abzusetzen.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1415 699 1653">> 500 mg/dl oder ≥ 27,8 mmol/l</td> <td data-bbox="699 1415 1126 1653">Behandlung mit Piqray unterbrechen. Geeignete antidiabetische Therapie einleiten oder intensivieren^{2,3} (intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung [z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität]), Nachkontrolle innerhalb von 24 Stunden und nach klinischer Indikation. Wenn der NG-Wert auf ≤ 500 mg/dl oder ≤ 27,8 mmol/l fällt, sind die spezifischen Empfehlungen für NG-Werte < 500 mg/dl zu beachten. Bei Bestätigung eines NG-Werts von > 500 mg/dl oder ≥ 27,8 mmol/l nach 24 Stunden ist die Behandlung mit Piqray dauerhaft zu beenden.</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Die Nüchternblutglukose-Werte entsprechen der Hyperglykämie-Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).</p> <p>² Eine geeignete Therapie mit Antidiabetika ist einzuleiten. Die entsprechenden Fachinformationen sind in Bezug auf Dosierung und Dosisanpassungen zu beachten. Außerdem sind die lokalen Leitlinien zur Diabetestherapie zu beachten. Metformin wurde in der klinischen Phase-III-Studie wie folgt empfohlen: Eine Behandlung mit Metformin sollte mit 500 mg einmal täglich eingeleitet werden. Je nach Verträglichkeit kann die Metformin-Dosis auf 500 mg zweimal täglich, dann 500 mg zum Frühstück und 1000 mg zum Abendessen und schließlich bei Bedarf weiter auf 1000 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>³ Wie in der klinischen Phase-III-Studie empfohlen, kann Insulin 1 bis 2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie angewendet werden. In den meisten Fällen einer Alpelisib-bedingten Hyperglykämie ist dies jedoch möglicherweise nicht erforderlich, da Alpelisib nur eine kurze Halbwertszeit hat und zu erwarten ist, dass die Glukosewerte nach Unterbrechung der Therapie mit Piqray wieder auf ihre Normalwerte fallen.</p>	Nüchternblutglukosewerte ¹	Empfehlung	[...]		> ONG-160 mg/dl oder > ONG-8,9 mmol/l	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² .	> 160-250 mg/dl oder > 8,9-13,9 mmol/l	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder weiter intensivieren ² . Wenn der NG-Wert unter einer geeigneten Therapie mit oralen Antidiabetika ^{2,3} innerhalb von 21 Tagen nicht auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Piqray-Dosis um eine Dosisstufe zu verringern. Die für die entsprechenden NG-Werte spezifischen Empfehlungen sind zu beachten.	> 250-500 mg/dl oder > 13,9-27,8 mmol/l	Behandlung mit Piqray unterbrechen. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² und zusätzliche Antidiabetika (wie z. B. Insulin ³) für 1 bis 2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie in Erwägung ziehen. Intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität). Wenn der NG-Wert innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, die Piqray-Therapie mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, wird eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt empfohlen. Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie ^{2,3} auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Therapie mit Piqray dauerhaft abzusetzen.	> 500 mg/dl oder ≥ 27,8 mmol/l	Behandlung mit Piqray unterbrechen. Geeignete antidiabetische Therapie einleiten oder intensivieren ^{2,3} (intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung [z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität]), Nachkontrolle innerhalb von 24 Stunden und nach klinischer Indikation. Wenn der NG-Wert auf ≤ 500 mg/dl oder ≤ 27,8 mmol/l fällt, sind die spezifischen Empfehlungen für NG-Werte < 500 mg/dl zu beachten. Bei Bestätigung eines NG-Werts von > 500 mg/dl oder ≥ 27,8 mmol/l nach 24 Stunden ist die Behandlung mit Piqray dauerhaft zu beenden.	Ja, bei entsprechender Befundkonstellation
Nüchternblutglukosewerte ¹	Empfehlung														
[...]															
> ONG-160 mg/dl oder > ONG-8,9 mmol/l	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² .														
> 160-250 mg/dl oder > 8,9-13,9 mmol/l	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder weiter intensivieren ² . Wenn der NG-Wert unter einer geeigneten Therapie mit oralen Antidiabetika ^{2,3} innerhalb von 21 Tagen nicht auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Piqray-Dosis um eine Dosisstufe zu verringern. Die für die entsprechenden NG-Werte spezifischen Empfehlungen sind zu beachten.														
> 250-500 mg/dl oder > 13,9-27,8 mmol/l	Behandlung mit Piqray unterbrechen. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² und zusätzliche Antidiabetika (wie z. B. Insulin ³) für 1 bis 2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie in Erwägung ziehen. Intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität). Wenn der NG-Wert innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, die Piqray-Therapie mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, wird eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt empfohlen. Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie ^{2,3} auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Therapie mit Piqray dauerhaft abzusetzen.														
> 500 mg/dl oder ≥ 27,8 mmol/l	Behandlung mit Piqray unterbrechen. Geeignete antidiabetische Therapie einleiten oder intensivieren ^{2,3} (intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung [z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität]), Nachkontrolle innerhalb von 24 Stunden und nach klinischer Indikation. Wenn der NG-Wert auf ≤ 500 mg/dl oder ≤ 27,8 mmol/l fällt, sind die spezifischen Empfehlungen für NG-Werte < 500 mg/dl zu beachten. Bei Bestätigung eines NG-Werts von > 500 mg/dl oder ≥ 27,8 mmol/l nach 24 Stunden ist die Behandlung mit Piqray dauerhaft zu beenden.														

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)				
7	Antidiabetische Therapie mit Insulin	<p>S. 4-5, Abschnitt 4.2, Tabelle 2:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <p>NPG¹ >250-500 mg/dl oder >13,9-27,8 mmol/l □</p> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <p>Behandlung mit Piqray unterbrechen. ¶ Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren³ und zusätzliche Antidiabetika (wie z.B. Insulin³) für 1-2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie in Erwägung ziehen. ¶ Intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z.B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität). ¶ Wenn der NPG-Wert innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, die Piqray-Therapie mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. ¶ Wenn der NPG-Wert nicht innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, wird eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt empfohlen. ¶ → Wenn der NPG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie³ auf ≤160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Therapie mit Piqray dauerhaft abzusetzen. □</p> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <p>• >500 mg/dl oder >27,8 mmol/l □</p> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <p>Behandlung mit Piqray unterbrechen. ¶ Geeignete antidiabetische Therapie einleiten oder intensivieren³ (intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z.B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität)). Nachkontrolle innerhalb von 24 Stunden und nach klinischer Indikation. ¶ → Wenn der NPG-Wert auf ≤500 mg/dl oder ≤27,8 mmol/l fällt, sind die spezifischen Empfehlungen für NPG-Werte <500 mg/dl zu beachten. ¶ Bei Bestätigung eines NPG-Werts von >500 mg/dl oder >27,8 mmol/l nach 24 Stunden ist die Behandlung mit Piqray dauerhaft zu beenden. □</p> </td> </tr> </table> <p>¹ → Die Blutzucker-/NPG-Werte entsprechen der Hyperglykämie-Einstufung gemäß CTCAE, Version² 4.03 (CTCAE²=Common Terminology Criteria for Adverse Events). ¶</p> <p>² → Eine geeignete Therapie mit Antidiabetika ist einzuleiten. Die entsprechenden Fachinformationen sind in Bezug auf Dosierung und Dosisanpassungen zu beachten. Außerdem sind die örtlichen Leitlinien zur Diabetestherapie zu beachten. Metformin wurde in der klinischen Phase-III-Studie wie folgt empfohlen: Eine Behandlung mit Metformin sollte mit 500 mg einmal täglich eingeleitet werden. Je nach Verträglichkeit kann die Metformin-Dosis auf 500 mg zweimal täglich, dann 500 mg zum Frühstück und 1.000 mg zum Abendessen und schließlich bei Bedarf weiter auf 1.000 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt⁴ 4.4). ¶</p> <p>³ → Wie in der klinischen Phase-III-Studie empfohlen kann Insulin 1-2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie angewendet werden. In den meisten Fällen einer Alpelisib-bedingten Hyperglykämie ist dies jedoch möglicherweise nicht erforderlich, da Alpelisib nur eine kurze Halbwertszeit hat und zu erwarten ist, dass die Glukosewerte nach Unterbrechung der Therapie mit Piqray wieder auf ihre Normalwerte fallen. □</p>	<p>NPG¹ >250-500 mg/dl oder >13,9-27,8 mmol/l □</p>	<p>Behandlung mit Piqray unterbrechen. ¶ Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren³ und zusätzliche Antidiabetika (wie z.B. Insulin³) für 1-2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie in Erwägung ziehen. ¶ Intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z.B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität). ¶ Wenn der NPG-Wert innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, die Piqray-Therapie mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. ¶ Wenn der NPG-Wert nicht innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, wird eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt empfohlen. ¶ → Wenn der NPG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie³ auf ≤160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Therapie mit Piqray dauerhaft abzusetzen. □</p>	<p>• >500 mg/dl oder >27,8 mmol/l □</p>	<p>Behandlung mit Piqray unterbrechen. ¶ Geeignete antidiabetische Therapie einleiten oder intensivieren³ (intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z.B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität)). Nachkontrolle innerhalb von 24 Stunden und nach klinischer Indikation. ¶ → Wenn der NPG-Wert auf ≤500 mg/dl oder ≤27,8 mmol/l fällt, sind die spezifischen Empfehlungen für NPG-Werte <500 mg/dl zu beachten. ¶ Bei Bestätigung eines NPG-Werts von >500 mg/dl oder >27,8 mmol/l nach 24 Stunden ist die Behandlung mit Piqray dauerhaft zu beenden. □</p>	Ja, bei entsprechender Befundkonstellation
<p>NPG¹ >250-500 mg/dl oder >13,9-27,8 mmol/l □</p>	<p>Behandlung mit Piqray unterbrechen. ¶ Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren³ und zusätzliche Antidiabetika (wie z.B. Insulin³) für 1-2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie in Erwägung ziehen. ¶ Intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z.B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität). ¶ Wenn der NPG-Wert innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, die Piqray-Therapie mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. ¶ Wenn der NPG-Wert nicht innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, wird eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt empfohlen. ¶ → Wenn der NPG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie³ auf ≤160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Therapie mit Piqray dauerhaft abzusetzen. □</p>						
<p>• >500 mg/dl oder >27,8 mmol/l □</p>	<p>Behandlung mit Piqray unterbrechen. ¶ Geeignete antidiabetische Therapie einleiten oder intensivieren³ (intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z.B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität)). Nachkontrolle innerhalb von 24 Stunden und nach klinischer Indikation. ¶ → Wenn der NPG-Wert auf ≤500 mg/dl oder ≤27,8 mmol/l fällt, sind die spezifischen Empfehlungen für NPG-Werte <500 mg/dl zu beachten. ¶ Bei Bestätigung eines NPG-Werts von >500 mg/dl oder >27,8 mmol/l nach 24 Stunden ist die Behandlung mit Piqray dauerhaft zu beenden. □</p>						

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)												
8	Therapie bei Ausschlag	<p>S. 5-6, Abschnitt 4.2 „Bei Einleitung der Behandlung mit Piqray kann eine prophylaktische Gabe oraler Antihistaminika in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich werden Antihistaminika zur Behandlung der Symptome von Hautausschlägen empfohlen. Bei den ersten Anzeichen eines Hautausschlags sollte eine topische Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden; bei mittelschweren bis schweren Hautausschlägen sollte die Gabe oraler Kortikosteroide in Erwägung gezogen werden. Je nach Ausprägung des Hautausschlags kann wie in Tabelle 3 beschrieben eine Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie mit Piqray erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8).“</p> <p>Tabelle 3 Dosisanpassung und Behandlung bei Hautausschlag¹</p> <table border="1" data-bbox="472 943 1142 1480"> <thead> <tr> <th>Grad</th> <th>Empfehlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alle Grade</td> <td>Es sollte stets eine Beratung mit einem Dermatologen erwogen werden.</td> </tr> <tr> <td>Grad 1 (< 10 % der Körperoberfläche (KOF) mit aktiver Hauttoxizität)</td> <td>Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit topischem Kortikosteroid einleiten. Zusätzliche Gabe eines oralen Antihistaminikums zur Behandlung der Symptome erwägen.</td> </tr> <tr> <td>Grad 2 (10-30 % der KOF mit aktiver Hauttoxizität)</td> <td>Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit topischem Kortikosteroid und einem oralen Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Behandlung mit niedrigdosiertem oralem Kortikosteroid erwägen.</td> </tr> <tr> <td>Grad 3 (z. B. schwerer Hautausschlag, der nicht auf die Behandlung anspricht) (> 30 % der Körperoberfläche mit aktiver Hauttoxizität)</td> <td>Behandlung mit Piqray unterbrechen, bis der Hautausschlag auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Therapie mit topischem/oralem Kortikosteroid und Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Nach Besserung auf Grad ≤ 1 die Behandlung mit Piqray beim ersten Auftreten des Hautausschlags bei der gleichen Dosisstufe und beim zweiten Auftreten bei der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.</td> </tr> <tr> <td>Grad 4 (z. B. schwere bullöse, blasenbildende oder exfoliative Hauterkrankungen) (beliebige % der Körperoberfläche in Verbindung mit einer ausgedehnten Superinfektion, mit Indikation intravenöser Antibiotika; lebensbedrohende Folgen)</td> <td>Piqray dauerhaft absetzen.</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Einstufung gemäß CTCAE Version 5.0</p>	Grad	Empfehlung	Alle Grade	Es sollte stets eine Beratung mit einem Dermatologen erwogen werden.	Grad 1 (< 10 % der Körperoberfläche (KOF) mit aktiver Hauttoxizität)	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit topischem Kortikosteroid einleiten. Zusätzliche Gabe eines oralen Antihistaminikums zur Behandlung der Symptome erwägen.	Grad 2 (10-30 % der KOF mit aktiver Hauttoxizität)	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit topischem Kortikosteroid und einem oralen Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Behandlung mit niedrigdosiertem oralem Kortikosteroid erwägen.	Grad 3 (z. B. schwerer Hautausschlag, der nicht auf die Behandlung anspricht) (> 30 % der Körperoberfläche mit aktiver Hauttoxizität)	Behandlung mit Piqray unterbrechen, bis der Hautausschlag auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Therapie mit topischem/oralem Kortikosteroid und Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Nach Besserung auf Grad ≤ 1 die Behandlung mit Piqray beim ersten Auftreten des Hautausschlags bei der gleichen Dosisstufe und beim zweiten Auftreten bei der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.	Grad 4 (z. B. schwere bullöse, blasenbildende oder exfoliative Hauterkrankungen) (beliebige % der Körperoberfläche in Verbindung mit einer ausgedehnten Superinfektion, mit Indikation intravenöser Antibiotika; lebensbedrohende Folgen)	Piqray dauerhaft absetzen.	Ja, bei entsprechender Befundkonstellation
Grad	Empfehlung														
Alle Grade	Es sollte stets eine Beratung mit einem Dermatologen erwogen werden.														
Grad 1 (< 10 % der Körperoberfläche (KOF) mit aktiver Hauttoxizität)	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit topischem Kortikosteroid einleiten. Zusätzliche Gabe eines oralen Antihistaminikums zur Behandlung der Symptome erwägen.														
Grad 2 (10-30 % der KOF mit aktiver Hauttoxizität)	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit topischem Kortikosteroid und einem oralen Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Behandlung mit niedrigdosiertem oralem Kortikosteroid erwägen.														
Grad 3 (z. B. schwerer Hautausschlag, der nicht auf die Behandlung anspricht) (> 30 % der Körperoberfläche mit aktiver Hauttoxizität)	Behandlung mit Piqray unterbrechen, bis der Hautausschlag auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Therapie mit topischem/oralem Kortikosteroid und Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Nach Besserung auf Grad ≤ 1 die Behandlung mit Piqray beim ersten Auftreten des Hautausschlags bei der gleichen Dosisstufe und beim zweiten Auftreten bei der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.														
Grad 4 (z. B. schwere bullöse, blasenbildende oder exfoliative Hauterkrankungen) (beliebige % der Körperoberfläche in Verbindung mit einer ausgedehnten Superinfektion, mit Indikation intravenöser Antibiotika; lebensbedrohende Folgen)	Piqray dauerhaft absetzen.														
9	Therapie einer Überempfindlichkeitsreaktion	<p>S. 8, Abschnitt 4.4: „Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen [...] ist unverzüglich eine geeignete Behandlung einzuleiten.“</p>	Nein, sofern keine Befundkonstellation vorliegt, die ein Eingreifen erfordert.												
10	Überweisung an Dermatologen	<p>S. 8, Abschnitt 4.4: „Bei Anzeichen oder Symptomen schwerer Hautreaktionen sollte die Behandlung mit Piqray unterbrochen werden, bis die Ätiologie der Hautreaktion geklärt ist. Es wird eine Beratung mit einem Dermatologen empfohlen.“</p>	Ja, bei entsprechender Befundkonstellation												

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
11	Ausschluss Pneumonitis	S. 10, Abschnitt 4.4: „Bei Patienten mit neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder mit Verdacht auf Pneumonitis muss die Behandlung mit Piqray unverzüglich abgebrochen und der Patient auf eine Pneumonitis untersucht werden.“	Ja, bei entsprechender Befundkonstellation
12	Verordnung(en) bei gastro-intestinaler Toxizität	S. 6, Abschnitt 4.4, Tabelle 4 und Fußnote 2: Behandlung bei Diarrhö [...] Grad 3 oder 4 ² [...] ² Patienten müssen zusätzlich gemäß dem örtlichen Therapiestandard behandelt werden. Sofern klinisch erforderlich, schließt dies eine Überwachung der Elektrolyte, die Gabe von Antiemetika und Antidiarrhoika und/oder Flüssigkeitsersatz und Elektrolytergänzungen ein.“	Nein, sofern keine Befundkonstellation vorliegt, die ein Eingreifen erfordert.
13	Laborbestimmung Elektrolyte	S. 6, Abschnitt 4.4, Tabelle 4 und Fußnote 2: Behandlung bei Diarrhö [...] Grad 3 oder 4 ² [...] ² Patienten müssen zusätzlich gemäß dem örtlichen Therapiestandard behandelt werden. Sofern klinisch erforderlich, schließt dies eine Überwachung der Elektrolyte, die Gabe von Antiemetika und Antidiarrhoika und/oder Flüssigkeitsersatz und Elektrolytergänzungen ein.“	Nein, sofern keine Befundkonstellation vorliegt, die ein Eingreifen erfordert.
14	Therapie bei Osteonekrose des Kiefers	S. 11, Abschnitt 4.4: „Bei Patienten, die eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, sollte die medizinische Standardbehandlung eingeleitet werden.“	Nein, sofern keine Befundkonstellation vorliegt, die ein Eingreifen erfordert.

Gemäß dem Anwendungsgebiet von Alpelisib (Piqray®) ist der Nachweis einer PIK3CA-Mutation in Tumor- oder Plasmaproben eine Voraussetzung für die Therapie. Die molekulargenetische Diagnostik kann in Tumorproben oder als sogenannte „Flüssigbiopsie“ (Liquid biopsy, ausgehend von Plasmaproben) durchgeführt werden. Wenn in der Plasmaprobe keine PIK3CA-Mutation festgestellt wird, sollte nach Möglichkeit eine Tumorprobe untersucht werden.

PIK3CA-Mutationen können mit verschiedenen Methoden nachgewiesen werden wie z. B. der next generation Sequenzierung (NGS). NGS-Panels, die neben anderen Genen auch das PIK3CA-Gen enthalten, sind kommerziell verfügbar. Beispiele für solche Panels sind „Human Actionable Solid Tumor Panel“ (Qiagen) [1], „Oncomine Focus Assay“ [2] und „AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2“ [3] (beide Thermo Fisher) oder „TruSight™-Tumor 15“ (Illumina) [4]. Neben der Sequenzierung kann auch die quantitative oder digital droplet Polymerase-Kettenreaktion (qPCR bzw. ddPCR) angewendet werden.

Die in-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen wie z. B. der PIK3CA-Mutation ist im EBM abgebildet, sofern die Bestimmung im Tumorgewebe durchgeführt wird. Die

Mutationssuche zum Nachweis einer PIK3CA-Mutation unter Verwendung von Plasmaproben ist nach EBM bisher nicht abrechnungsfähig [5].

Die Fachinformation von Alpelisib (Piqray®) schreibt die Bestimmung der Nüchtern-Plasmaglukose bei allen Patientinnen vor Therapiebeginn, hiernach wöchentlich in den ersten beiden Wochen ab Therapiebeginn und nachfolgend alle 4 Wochen vor [6].

Bei entsprechenden Befundkonstellationen können Konsultationen von Internisten/Diabetologen oder Dermatologen notwendig sein. Außerdem können je nach Symptomatik antidiabetische Therapien mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin (ggf. zusätzlich intravenöse Flüssigkeitsgabe, Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität), Therapien bei Hautausschlag (topische oder orale Behandlung mit Kortikosteroid, orale Therapie mit Antihistaminikum) sowie Therapien bei gastrointestinaler Toxizität (Antiemetika, Antidiarrhoika, Flüssigkeitsersatz, Elektrolytergänzungen), die Therapie einer Überempfindlichkeitsreaktion oder eine Therapie bei Osteonekrose des Kiefers notwendig werden. Sofern klinisch erforderlich ist zudem die Überwachung der Elektrolyte bei gastrointestinaler Toxizität vorgesehen.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Juli 2020

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-33, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-33 bei.

Der molekulargenetische Nachweis einer PIK3CA-Mutation ist im EBM nicht abgebildet, wenn dieser mittels zirkulierender Tumor-DNA im Plasma und somit als Flüssigbiopsie (Liquid biopsy) erfolgt (s. Ziffer 1 in Tabelle 3-33). Zwar liegen EBM-Ziffern zum Nachweis von Mutationen am Tumorgewebe vor, jedoch ist der Nachweis mittels Flüssigbiopsie in verschiedenen Situationen weniger invasiv, wenn Tumorgewebe nicht bereits aus anderen Gründen gewonnen wurde. Insbesondere bei ungünstiger Lokalisation der Metastase(n) – wie z. B. bei Lungen-, Leber- oder Hirnmetastasen denkbar – ist eine Gewebebiopsie eventuell nicht möglich oder mit einem hohen medizinischen Risiko verbunden, so dass der Mutationsnachweis mittels Flüssigbiopsie aus medizinischen Gründen zu bevorzugen wäre.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2. Quartal 2020

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Für die Therapie mit Alpelisib ist gemäß Anwendungsgebiet und dem Abschnitt 4.2 in der Piqray®-Fachinformation der Nachweis einer PIK3CA-Mutation in Tumor- oder Plasmaprobe mithilfe eines validierten Tests notwendig. Sofern in der Plasmaprobe keine Mutation nachgewiesen wurde, sollte je nach Möglichkeit eine Tumorprobe untersucht werden [6].

Während der Nachweis einer PIK3CA-Mutation in Tumorgewebe durch den EBM 2/2020 (Kapitel 19.4.4) abgebildet wird (z. B. Gebührenordnungsposition 19451), fehlt bisher eine dementsprechende Abrechnungsmöglichkeit für den PIK3CA-Mutationsnachweis in einer Plasmaprobe [5]. Aus Plasmaprobe lässt sich bei metastasiertem Brustkrebs zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) [7] isolieren.

Die genetische Analyse auf Basis von ctDNA hat bereits eine bedeutende Rolle zum Nachweis von T790M-Resistenzmutationen im „Epidermal Growth Factor Receptor“ (EGFR)-Gen bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom erlangt [8] und ist über die Gebührenordnungsposition 19460 abrechnungsfähig [5]. Außerdem beinhaltet der EBM 2/2020 die Gebührenordnungsposition 19461: „Nachweis oder Ausschluss von allen bekannten EGFR-aktivierenden Mutationen in den Exonen 18 bis 21 unter Verwendung von zirkulierender Tumor-DNA zur Indikationsstellung einer gezielten Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, wenn diese laut Fachinformation obligat ist, [...]“ [5].

Wird aus peripherem Blut ctDNA gewonnen, ist dies die bei der Tumordiagnostik am häufigsten verwendete Form der Liquid biopsy, welche auch mit anderen Körperflüssigkeiten wie z. B. Liquor, Aszites oder Urin zur Analyse von zirkulierender freier DNA (cfDNA) durchgeführt werden kann [8]. Für die Blutentnahme zur PIK3CA-Mutationsdiagnostik sollten neben ausreichend großen Kanülen ($\geq 21G$) auch spezielle Röhrchen verwendet werden, die aus der Pränataldiagnostik stammen oder speziell für tumorgenetische Untersuchungen entwickelt wurden, wobei die Blutentnahmeröhrchen maximal zu befüllen sind (jeweilige

Begründung zu diesen Empfehlungen siehe Jung A. und Kirchner T. 2018 [8]). Die speziellen Röhrchen sind mit negativ geladenen Werkstoffen hergestellt und beinhalten Stabilisatoren gegen den Zerfall der Blutzellen. Dies ermöglicht den Transport auf dem Postweg ohne besondere Kühlketten [8]. Ohne Zellstabilisatoren wird eine Verarbeitung der Blutprobe innerhalb der ersten 6 Stunden empfohlen [7]. Die Arbeitsschritte im Labor bestehen aus dem zweimaligen Zentrifugieren, dem Überführen des Plasmas in Laborröhrchen, ggf. dem Einfrieren bei Minus 20° Celsius, wenn die Probe nicht zeitnah verarbeitet wird [7], der ctDNA-Isolierung (kommerzielle Kits verfügbar [9]), der ctDNA-Mengen und -Qualitätsanalyse sowie der Mutationsanalyse zur ctDNA (kommerzielle Assays verfügbar, z. B. theascreen® [10]).

PIK3CA-Mutationen können z. B. mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR), Next-Generation-Sequencing (NGS) oder klassischer Sequenzierung nachgewiesen werden. Für den Nachweis einer Mutation auf Basis der Liquid biopsy werden aufgrund der geringen ctDNA-Menge hochsensitive Nachweissysteme benötigt. Standardmäßige PCR-Verfahren wurden als weniger gut geeignet eingestuft, während digitale PCR-Systeme eine Sensitivität unter 0,1 % erreichten. Mit „Beads Emulsification, Amplification and Magnetics“ (BEAMing) und „digital droplet PCR“ (ddPCR) lassen sich nur wenige Genloci gleichzeitig untersuchen. Dagegen eignet sich das „digital next-generation sequencing“ (dNGS) für den hochsensitiven Nachweis einer Vielzahl von nicht bekannten Mutationen [7, 8]. Weitere Einzelheiten zu den Mutationsnachweis-Verfahren BEAMing, „digital PCR“ (dPCR) bzw. ddPCR und NGS können dem Konsensus-Statement von Remon et al. (2020) entnommen werden [7].

In Studien erfolgte der ctDNA-basierte PIK3CA-Mutationsnachweis insbesondere durch BEAMing und ddPCR [11]. Es zeigte sich zuletzt ein Trend zur häufigeren Anwendung der neueren NGS-basierten Methodik im Vergleich zu PCR-basierten Verfahren oder der Sanger-Sequenzierung [11]. Hempel et al. verwendeten in deutschen Zentren eine NGS-Service-Plattform, um diverse genetische Alterationen einschließlich PIK3CA-Mutationen bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs im Behandlungsalltag zu identifizieren [12].

Im Falle des Nachweises einer PIK3CA-Mutation ist eine Wiederholung des Tests nicht erforderlich. Wenn jedoch in der Liquid biopsy und ggf. in der Gewebeprobe zunächst keine PIK3CA-Mutation nachgewiesen wurde, kann später eine erneute Testung sinnvoll sein, da eine Änderung des PIK3CA-Mutationsstatus im Verlauf der Brustkrebserkrankung möglich ist [13, 14]. Dementsprechend wird die wiederholte Testung diskutiert, wie dies bereits für den Hormonrezeptorstatus empfohlen wird [12].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Chung J, Lee KW, Lee C, Shin SH, Kyung S, Jeon HJ, et al. Performance evaluation of commercial library construction kits for PCR-based targeted sequencing using a unique molecular identifier. *BMC Genomics*. 2019;20(1):216.
2. Thermo Fisher Scientific. White Paper: An approach for establishing OncoPrint Focus Assay performance. 2016 [abgerufen am 13.07.2020]. Abrufbar unter: <http://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/Vector-Information/oncomine-focus-assay-performance-white-paper.pdf>.
3. Liu L-C, Lau A, Norman K. Streamlined next generation sequencing assay development using a highly multiplexed FFPE quality control technology based on the Genome in a Bottle. AMP 2018 Annual Meeting; Poster, 2018.
4. Illumina. TruSight® Tumor 15. Evidence-based gene content and an efficient workflow solution for evaluation of common somatic variants in FFPE solid tumor samples. 2016 [abgerufen am 13.07.2020]. Abrufbar unter: <https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/trusight-tumor-15-data-sheet-1170-2015-003.pdf>.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2020. 2020 [abgerufen am 13.07.2020]. Abrufbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2020.pdf.
6. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Piqray®. Stand: Juli 2020.
7. Remon J, Garcia-Campelo R, de Alava E, Vera R, Rodriguez-Peralto JL, Rodriguez-Lescure A, et al. Liquid biopsy in oncology: a consensus statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(6):823-34.
8. Jung A, Kirchner T. Liquid Biopsy in Tumor Genetic Diagnosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(10):169-74.
9. Boguszewska-Byczkiewicz K, Jarych D, Drożdż I, Hamed Al Huwaidi H, Zawlik I, Kołacińska A. A comparison of four commercial kits used for isolating circulating cell-free DNA: QuickGeneMINI8L (Kurabo), Maxwell RSC cfDNA Plasma Kit (Promega), cfKapture 21 Kit (MagBio), and QIAamp MinElute ccfDNA Kit (Qiagen). *Medical Research Journal*. 2020;5(2):92-9.
10. QIAGEN launches FFPE and Liquid Biopsy PIK3CA diagnostics in Europe to enhance precision medicine in advanced breast cancer. [press release]. 03.02.2020 2020.
11. Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, Warholak TL, Aizer A, Platt EA, et al. A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer. *Int J Breast Cancer*. 2020;2020:3759179.
12. Hempel D, Ebner F, Garg A, Trepotec Z, Both A, Stein W, et al. Real world data analysis of next generation sequencing and protein expression in metastatic breast cancer patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):10459.
13. O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y, Hrebien S, Huang X, Fenwick K, et al. The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial. *Cancer Discov*. 2018;8(11):1390-403.
14. Gonzalez-Angulo AM, Ferrer-Lozano J, Stemke-Hale K, Sahin A, Liu S, Barrera JA, et al. PI3K pathway mutations and PTEN levels in primary and metastatic breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(6):1093-101.