

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Capivasertib (Truqap[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant
zur Behandlung von erwachsenen Patienten
mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem,
lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom
mit einer oder mehreren PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen
nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung
während oder nach einer endokrinen Therapie*

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

Stand: 30.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	23
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	24
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	27
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	27
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	43
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	47
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	72
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	73
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	76
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	87
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	87
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	105
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	116
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	120
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	134
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	154
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	156
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	157
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	160
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	160
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	182
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	183
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	201

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms	29
Tabelle 3-2: Stadien-Einteilung des Mammakarzinoms gemäß UICC	30
Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe für die Behandlung des HR+/HER2- lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms differenziert nach Therapieart und Wirkstoffklasse	37
Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für das Mammakarzinom (ICD-10 C50) in Deutschland für 2015 – 2019	48
Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz nach Geschlecht für das Mammakarzinom (ICD- 10 C50) in Deutschland für 2015–2019	50
Tabelle 3-6: Prognose der 1-Jahres-Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für das Mammakarzinom (ICD-10 C50) in Deutschland für 2024 – 2029	52
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 3-8: Übersicht zur schrittweisen Ermittlung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation von Capivasertib	56
Tabelle 3-9: Detaillierte Übersicht zu den Berechnungen der Angaben aus Schritt 5.....	64
Tabelle 3-10: <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationsraten bei Patient:innen mit Mammakarzinom	67
Tabelle 3-11: Berechnung der GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Capivasertib....	70
Tabelle 3-12: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	72
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	99
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	106
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	117
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	121
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	128
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)	129
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in); Teilpopulation a1	135

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in); Teilpopulation a2	140
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in); Teilpopulation a3	143
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in); Teilpopulation b1	144
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in); Teilpopulation b2	149
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in); Teilpopulation b3	152
Tabelle 3-26: Dosierungsschema von TRUQAP pro Woche.....	160
Tabelle 3-27: Empfehlungen zur Dosisreduktion von TRUQAP bei Nebenwirkungen	161
Tabelle 3-28: Empfohlene Dosierungsmodifikation für TRUQAP bei Hyperglykämie.....	162
Tabelle 3-29: Empfohlene Dosierungsmodifikation für TRUQAP bei Diarrhö	164
Tabelle 3-30: Empfohlene Dosierungsmodifikation für TRUQAP bei Hautausschlag und anderen Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen	165
Tabelle 3-31: Empfohlene Dosierungsmodifikation und Behandlung anderer Toxizitäten (mit Ausnahme von Hyperglykämie, Diarrhö, Hautausschlag und anderen Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen)	166
Tabelle 3-32: Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte	168
Tabelle 3-33: Nebenwirkungen, die bei mit TRUQAP behandelten Patienten beobachtet wurden	175
Tabelle 3-34: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	180
Tabelle 3-35: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	183

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematischer Querschnitt durch die weibliche Brust	27
Abbildung 3-2: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms	32
Abbildung 3-3: Darstellung der in den evidenzbasierten nationalen und europäischen Leitlinien empfohlenen endokrinen sowie zielgerichteten Therapieoptionen zur Behandlung des HR+/HER2- lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms	42
Abbildung 3-4: Altersspezifische Inzidenzraten je 100.000 nach Geschlecht für das Mammakarzinom (ICD-10 C50) in Deutschland.....	49
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur schrittweisen Ermittlung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation von Capivasertib	58

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aBC	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom/ fortgeschrittenes Mammakarzinom (<i>Advanced Breast Cancer</i>)
ADR	Nebenwirkung (<i>Adverse Drug Reaction</i>)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AI	Aromatase-Inhibitor
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AKT	<i>Ak Strain Transforming</i> (Proteinkinase B [PKB])
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AUC _{inf}	Gesamtexposition (<i>The Area from Time of Dosing Extrapolated to Infinity</i>)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
<i>BRCA1/2</i>	<i>Breast Cancer 1/2</i>
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (<i>Cyclin-dependent Kinase</i>)
CE	<i>Conformité Européenne</i>
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA (<i>circulating tumor DNA</i>)
CYP	Cytochrom P450
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
eBC	Frühes Mammakarzinom (<i>Early Breast Cancer</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab

EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ER	Östrogenrezeptor (<i>Estrogen Receptor</i>)
ER α	Östrogenrezeptor alpha (<i>Estrogen Receptor alpha</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
<i>ESR1</i>	<i>Estrogen Receptor 1</i> (kodiert für ER α)
EU	Europäische Union
EURD	<i>European Union Reference Dates</i>
FUL	Fulvestrant
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOP	Gebührenordnungsposition
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (<i>human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR	Hormonrezeptor
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IHC	Immunhistochemie
i.m.	Intramuskulär
INF	Unendlichkeit (<i>Infinity</i>)
ISH	In-situ-Hybridisierung
IU	<i>International Unit</i>
IVD	In-vitro-Diagnostikum
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
m	Männlich
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>Marketing Authorisation Holder</i>)
MATE	<i>Multidrug And Toxin Extrusion</i>
MATE1	<i>Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1</i>

MATE2K	<i>Multidrug And Toxin Extrusion Transporter-2K</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
M-Status	Vorliegen von Fernmetastasen (M-Status)
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NG	Nüchtern glukose
NGS	<i>Next-Generation-Sequencing</i>
ngSERD	<i>Next Generation SERD</i>
N-Status	Lymphknotenbefall
OATP	<i>Organic-Anion-Transporter Polypeptide</i>
OCT	Organischer Kationentransporter (<i>Organic Cation Transporter</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen
PI3K	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>)
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase <i>Catalytic Subunit alpha</i>
PR	Progesteronrezeptor
PR+	Progesteronrezeptor-positiv
PR-	Progesteronrezeptor-negativ
PTEN	<i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Korrigiertes QT-Intervall
QTcF	QT-Intervall, korrigiert nach der Fridericia-Formel
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RT	Echtzeit (<i>Real Time</i>)
SERD	<i>Selective Estrogen Receptor Degradier</i>
SERM	Selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (<i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) gemäß MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE

TAM	Tamoxifen
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
Tis	Carcinoma in situ
TNM	<i>Tumor-Node-Metastasis</i>
TRM	Tumorregister München
T-Status	Ausdehnung des Primärtumors
UE	Unerwünschte Ereignisse
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
ULN	Oberer Normwert (<i>Upper Limit of Normal</i>)
w	Weiblich
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant (FUL) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Östrogenrezeptor(*Estrogen Receptor*, ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(*human Epidermal Growth Factor Receptor 2*, HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer

oder mehreren Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase *Catalytic Subunit alpha (PIK3CA)*/ *Ak Strain Transforming 1(AKT1)*/ *Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN)*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie [1].

Am 17. April 2023 sowie am 24. April 2024 fanden Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)“ statt (Vorgangsnummern: 2023-B-010 [2] und 2024-B-043 [3]). Im Zuge dieser Beratungsgespräche definierte der G-BA sechs Teilpopulationen (a1 bis a3 und b1 bis b3), die anhand des Zeitpunkts der endokrinen Vortherapie, des Geschlechts und des Menopausenstatus differenziert wurden (vgl. Abschnitt 3.1.2.)

Die Teilpopulationen werden im vorliegenden Dossier nachfolgend abgekürzt als:

- Teilpopulation a1 (prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie)
- Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie)
- Teilpopulation a3 (Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie)
- Teilpopulation b1 (prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom/ fortgeschrittenes Mammakarzinom [*Advanced Breast Cancer, aBC*])
- Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC)
- Teilpopulation b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC)

Insgesamt wird im vorliegenden Dossier der vom G-BA festgelegten Differenzierung von sechs Teilpopulationen (a1 bis a3 und b1 bis b3) anhand des Zeitpunkts der endokrinen Vortherapie, des Geschlechts und des Menopausenstatus zwar gefolgt, jedoch teilt die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) die Auffassung wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften, dass diese Differenzierung der Zielpopulation nicht nachvollziehbar ist, da prä/perimenopausale Frauen mit Ovarialsuppression definitionsgemäß, funktionell und laborchemisch postmenopausalen Frauen entsprechen. Demnach sollte die Teilpopulation a1 als Bestandteil der Teilpopulation a2 sowie die Teilpopulation b1 als Bestandteil der Teilpopulation b2 angesehen werden (vgl. hierzu Ausführungen unter Abschnitt 3.1.2).

Die Bestimmung des Zusatznutzens von Capiwasertib in Kombination mit FUL erfolgt für die vom G-BA festgelegte Teilpopulationen a2, b2 und b3 im Vergleich zu einer Monotherapie mit FUL als zVT.

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).

Am 17. April 2023 und am 24. April 2024 fanden Beratungsgespräche mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt (Vorgangsnummern: 2023-B-010 [2] und 2024-B-043 [3]). Im Zuge dieser Beratungsgespräche erfolgte eine Festlegung von zVT-Optionen für sechs Teilpopulationen (a1 bis a3 und b1 bis b3), die anhand des Zeitpunkts der endokrinen Vortherapie, des Geschlechts und des Menopausenstatus differenziert wurden. Die Festlegung kann den Niederschriften der Beratungsgespräche entnommen werden [2, 3].

Die nachfolgenden Beschreibungen der Teilpopulationen sind an dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation orientiert. Etwaige Diskrepanzen zum genauen Wortlaut des G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche, z. B. hinsichtlich des Rezeptorstatus („ER+“ vs. „Hormonrezeptor[HR]+“) oder der Anzahl an Alterationen („mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen“ vs. „mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-mutiertem“), basieren auf Änderungen des Anwendungsgebiets während des Zulassungsprozesses und haben keinen Einfluss auf die Ableitung der zVT-Optionen. Darüber hinaus ist die festgelegte Therapie nach ärztlicher Maßgabe für die Teilpopulationen b1 bis b3 gemäß G-BA im Sinne einer *oder*-Verknüpfung der zVT-Optionen zu verstehen, sodass die zVT auch durch eine Single-Komparator-Studie abgebildet werden kann [3].

Im Rahmen des zweiten Beratungsgesprächs legte der G-BA die zVT-Optionen für die sechs Teilpopulationen wie folgt fest:

Teilpopulation a1

Prä-/perimenopausale Frauen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

- Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (nur für Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben)
oder
- Letrozol in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
oder
- Exemestan in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)
oder

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon(LHRH)-Agonisten ¹
oder
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten
oder
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten
oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten
oder
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten
oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten

Teilpopulation a2

Postmenopausale Frauen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

- Anastrozol
oder
- Letrozol
oder
- Fulvestrant
oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
oder
- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)
oder

¹ Weitere Synonyme lauten LHRH-Analoga, Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Agonisten und GnRH-Analoga. Im vorliegenden Dossier wird einheitlich der Begriff LHRH-Agonisten verwendet, sofern nicht explizit der Wortlaut des G-BA zitiert wird.

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
oder
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
oder
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
oder
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Teilpopulation a3

Männer mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

- Tamoxifen
oder
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Teilpopulation b1

Prä-/perimenopausale Frauen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte.

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf:

- Tamoxifen
- Letrozol
- Exemestan

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten

Teilpopulation b2

Postmenopausale Frauen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte.

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf:

- Tamoxifen
- Anastrozol
- Fulvestrant
- Letrozol
- Exemestan
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patienten ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Teilpopulation b3

Männer mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte.

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf:

- Tamoxifen
- Aromatasehemmer in Kombination mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analogon ²
- Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Insgesamt wird im vorliegenden Dossier der vom G-BA festgelegten Differenzierung von sechs Teilpopulationen (a1 bis a3 und b1 bis b3) anhand des Zeitpunkts der endokrinen Vortherapie, des Geschlechts und des Menopausenstatus gefolgt. Die Bestimmung des Zusatznutzens von Capivasertib in Kombination mit FUL erfolgt für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen a2 (prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie), b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) und b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) im Vergleich zu einer Monotherapie mit FUL als zVT.

Für die Ableitung eines Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) herangezogen, welche mit einem Anteil von 67,8 % den Großteil der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation in der CAPItello-291-Studie darstellt. Für diese Teilpopulation werden auf Grundlage der Ergebnisse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 sowie der Studie FAKTION für die Endpunkte Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) Meta-Analysen durchgeführt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für alle weiteren Endpunkte, für die keine Ergebnisse mit den Vollpublikationen zur Studie FAKTION vorlagen, wurden Meta-Analysen zwischen der globalen und der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie präsentiert, sofern Ergebnisse für die China-Erweiterungskohorte berechnet werden konnten.

² Weitere Synonyme lauten GnRH-Agonist, LHRH-Analogon und LHRH-Agonist. Im vorliegenden Dossier wird einheitlich der Begriff LHRH-Agonist verwendet, sofern nicht explizit der Wortlaut des G-BA zitiert wird.

Für die Teilpopulation a2 kann aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen und den damit nicht aussagekräftigen Effektschätzern eine Ableitung des Zusatznutzens alleinig auf Basis der Studie CAPItello-291 nicht erfolgen (Ergebnisse in Anhang 4-G). Therapeutisch unterscheiden sich Patient:innen mit Rezidiv während oder nach einer endokriner Therapie im (neo-)adjuvanten Behandlungsstadium (Teilpopulation a2) jedoch nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation b2). Somit ist es für die Therapieentscheidung nicht relevant, in welchem Stadium die Behandlung mit einer bestimmten endokrinen Therapie erfolgt, sondern vielmehr, welche Wirkstoffe in der Vortherapie eingesetzt wurden. Entsprechend wurde eine Meta-Analyse der Ergebnisse für die Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse bieten somit Evidenz für die Wirksamkeit von Capivasertib für die Studienpopulation von postmenopausalen Frauen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen insgesamt, was bei nicht vorliegender Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Kohorten Rückschlüsse auf den Zusatznutzen für die Teilpopulation a2 ermöglicht.

Für die Teilpopulation b3 konnten keine Ergebnisse für die Zusatznutzenableitung berechnet werden, da lediglich zwei Männer in der CAPItello-291-Studie eingeschlossen wurden. Da die Behandlung von Männern gemäß evidenzbasierten medizinischen Leitlinien analog zu postmenopausalen Frauen erfolgt, ist jedoch aus klinischer Sicht eine Übertragbarkeit der Ergebnisse postmenopausaler Frauen auf Männer möglich.

Für die Teilpopulationen a1 (prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie), a3 (Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) und b1 (prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) liegen aus der Studie keine Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor.

Obwohl im vorliegenden Dossier der Festlegung des G-BA gefolgt wird, teilt AstraZeneca die Auffassung wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften, dass eine Differenzierung nach Menopausenstatus biologisch sowie medizinisch nicht nachvollziehbar ist. Demnach ist die Teilpopulation a1 als Bestandteil der Teilpopulation a2 sowie die Teilpopulation b1 als Bestandteil der Teilpopulation b2 anzusehen. Daher werden in Anhang 4-G Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die zusammengefasste Population funktionell postmenopausaler Patient:innen der Teilpopulationen b1 und b2 dargestellt. Zudem erfolgte eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Gründe für den postmenopausalen Status. Unterschieden wird zwischen natürlichen Ursachen (Alter ≥ 60 Jahre oder < 60 Jahre, sofern gemäß CSP seit ≥ 12 Monaten amenorrhöisch), bilateraler Ovariectomie und medikamentös induzierter Menopause durch Gabe von LHRH-Agonisten.

Die Position von AstraZeneca wird nachfolgend detailliert erläutert.

Prä-/perimenopausale Frauen mit Ovarialsuppression entsprechen definitionsgemäß und klinisch postmenopausalen Frauen

Die Menopause ist per Definition das dauerhafte Ausbleiben der Menstruation aufgrund des Verlusts der Follikelaktivität der Ovarien. Bei Frauen nach Hysterektomie lässt sich der Menopausenstatus laborchemisch bestimmen (niedriges Estradiol, hohes follikelstimulierendes Hormon [FSH]). Gemäß dieser Definition ist es unerheblich, auf welchen Ursachen die Unterdrückung der Ovarialfunktion basiert. Demnach sind nicht nur Frauen, bei denen ein physiologischer Funktionsverlust der Ovarien aufgrund des altersbedingten Ausbleibens der Follikelreifung eintritt, als postmenopausal anzusehen, sondern auch solche, bei denen eine Ovarialsuppression durch medikamentöse Behandlung mit LHRH-Agonisten, bilaterale Ovariectomie, Chemotherapie oder Radiomenolyse bedingt ist. Alle Ursachen haben gemeinsam, dass sie zu postmenopausalen Laborwerten führen.

In Übereinstimmung mit dieser Definition betonte die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) bereits in ihrer Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren D-531 Abemaciclib, dass eine Differenzierung nach Menopausenstatus biologisch und medizinisch nicht nachvollziehbar sei, da viele jüngere Patient:innen entweder als Folge einer Chemotherapie oder aufgrund einer gezielten Ovarialsuppression ohnehin funktionell und laborchemisch als postmenopausal einzuordnen seien [4]. Weiterhin wurde die Differenzierung nach Menopausenstatus äußerst umfänglich im Rahmen der Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren D-986 Elacestrant diskutiert [5]. Hierbei argumentierten sämtliche beteiligte wissenschaftlich-medizinische Fachgesellschaften – namentlich die DGHO, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) sowie die Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) – geschlossen dafür, dass prä-/perimenopausale und postmenopausale Frauen im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet klinisch gleichzusetzen seien. Auch in der Anhörung wurde festgehalten, dass Frauen, welche die Funktion ihrer Ovarien durch hormonelle Behandlung mit LHRH-Agonisten, chirurgisch durch eine bilaterale Ovariectomie, Chemotherapie oder strahlentherapeutisch verloren haben, sowohl funktionell, laborchemisch als auch per Definition postmenopausal seien.

Für prä-/perimenopausale Frauen mit Ovarialsuppression gelten gemäß evidenzbasierten nationalen sowie europäischen medizinischen Leitlinien im Wesentlichen die gleichen Therapieempfehlungen

Gemäß § 6 Absatz 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist bei der Herleitung der zVT auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen [6]. In der Anhörung zu Elacestrant wurde betont, dass auch in den medizinischen Leitlinien und in der Klinik keine Unterscheidung zwischen prä-/perimenopausalen Frauen mit Ovarialsuppression und postmenopausalen Frauen getroffen werde. Dabei spiele es laut Aussagen der Fachgesellschaften für die Therapieentscheidung ebenso keine Rolle, in welchem Alter sich die Frauen befänden [5].

Für die medikamentöse Behandlung von postmenopausalen Patient:innen mit HR+/HER2-³ lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom wird in den evidenzbasierten nationalen sowie europäischen medizinischen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der DGHO, der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) und der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) übereinstimmend eine patientenindividuelle, sequenzielle endokrine Therapie empfohlen [7-12]. Während gemäß den Leitlinien in den Initialtherapien insbesondere Aromatase-Inhibitoren (AIs) und das Antiöstrogen Tamoxifen (TAM) Anwendung finden, ist der Östrogenrezeptor-Antagonist FUL beim lokal fortgeschrittenen sowie beim metastasierten Mammakarzinom eine sichere und mindestens ebenso wirksame endokrine Behandlungsoption [7-10, 13, 14]. Weiterhin wird die endokrin-basierte Kombination von AIs oder FUL mit zielgerichteten Cyclin-abhängigen Kinase (*Cyclin-dependent Kinase*, CDK)4/6-Inhibitoren als Therapieoption empfohlen, sofern noch keine CDK4/6-Inhibitoren eingesetzt wurden [7, 10, 15].

AstraZeneca geht davon aus, dass im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet keine Kontraindikation für eine endokrine bzw. endokrin-basierte Folgetherapie besteht und weder eine Chemotherapie zum Erreichen einer schnellen Remission, noch eine (sekundäre) Resektion angezeigt sind. Unter diesen Bedingungen wird bei Erkrankungsprogression oder beim Auftreten eines Rezidivs nach Behandlung mit einem endokrinen Wirkstoff, bzw. einer endokrin-basierten Kombination, eine weitere endokrine Therapie empfohlen, wobei basierend auf der vorliegenden Evidenz die erneute Therapie nicht mit den bereits eingesetzten Wirkstoffen erfolgen sollte. Eine regelhafte Präferenz für eine bestimmte endokrine Therapiefolge lässt sich aus den Leitlinien nicht ableiten. Die optimale Reihenfolge und Integration der verfügbaren endokrinen Wirkstoffe wird durch die Wahl der vorangegangenen Therapien, das Ansprechen, die Dauer des Ansprechens, die Verträglichkeit, den Patient:innenwunsch und die individuellen Patienten- sowie Krankheitsmerkmale beeinflusst [7-10, 16]. Die Monotherapie mit FUL ist insbesondere von Relevanz, wenn, wie im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet, eine zweite oder dritte endokrine Therapielinie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erwogen wird und die Patient:innen bereits mit AIs, TAM und/oder CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelt wurden.

Gemäß den Leitlinienempfehlungen unterscheidet sich die Behandlung von postmenopausalen- und prä-/perimenopausalen Frauen dadurch, dass die Therapie letzterer unter Ausschaltung der Ovarialfunktion erfolgen sollte. Wie bei postmenopausalen Frauen kommen in Abhängigkeit der Vortherapie AIs, TAM oder FUL als endokrine Wirkstoffe in Frage [7, 10, 15].

³ Die Therapieempfehlungen für das HR+/HER2- Mammakarzinom gelten ebenso für das ER+/HER2- Mammakarzinom. Eine detaillierte Beschreibung der Klassifikation des Mammakarzinoms erfolgt in Abschnitt 3.2.1.

Im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet liegt bei nahezu allen prä-/perimenopausalen Frauen eine Ovarialsuppression vor

Nach den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in der Anhörung zu Elacestrant ist die Anzahl von Patient:innen die im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als prä-/perimenopausal einzustufen wären, d. h. die Anzahl an prä-/perimenopausalen Frauen ohne Ovarialsuppression beliebiger Ursache, als gering anzusehen [5]. Das Anwendungsgebiet ist durch ein stark vorthesapiertes Patientenkollektiv gekennzeichnet, wodurch davon auszugehen ist, dass die Ovarialfunktion bei einem relevanten Teil der Patient:innen bereits durch vorangegangene Chemotherapien irreversibel geschädigt wurde. Weiterhin ging aus der Anhörung hervor, dass die in den Leitlinien für prä-/perimenopausale Frauen empfohlene Ovarialsuppression auch der medizinischen Versorgungssituation entspricht. Prä-/perimenopausale Frauen, die bisher nicht aufgrund von vorangegangenen Chemotherapien, bilateraler Ovariectomie oder Radiomenolyse klinisch und funktionell als postmenopausal anzusehen sind, werden somit zur hormonellen Unterdrückung der Ovarialfunktion mit LHRH-Agonisten behandelt. Die betroffenen Patient:innen sind darüber hinaus sehr gut über ihre Krankheitssituation und die Bedeutung der Ovarialsuppression für die Wirksamkeit der endokrinen Therapie aufgeklärt, wodurch die Therapieadhärenz bei der Einnahme der LHRH-Agonisten besonders hoch ist [5].

Die Aufteilung männlicher Patienten in separate Teilpopulationen ist im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet nicht zielführend und unverhältnismäßig

Hinsichtlich der Teilpopulationen a3 und b3 möchte AstraZeneca hervorheben, dass das Mammakarzinom mit einem Anteil von lediglich etwa 1 % aller Brustkrebsfälle bei Männern eine sehr seltene Erkrankung ist [17]. Vor diesem Hintergrund erscheint die Aufteilung männlicher Patienten in separate Teilpopulationen im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet nicht zielführend, da aufgrund der geringen Populationsgröße ein Zusatznutzen basierend auf Zulassungsstudien nicht ableitbar ist. Diese Einschätzung von AstraZeneca wird ebenfalls von der DGHO geteilt, welche eine Bildung von Subpopulationen nur bei zahlenmäßig relevanten Patientenpopulationen für sinnvoll erachtet (siehe DGHO-Stellungnahme D-574 Alpelisib [18] und DGHO-Schriftenreihe Subgruppen [19]). Weiterhin begründet die kleine Patientenpopulation das Fehlen von zugelassenen Therapieoptionen für Männer mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Auch der G-BA hat im Rahmen des o. g. Beratungsgesprächs festgestellt, dass eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln besteht [2]. Gemäß Leitlinien sollte die Therapie für Männer mit metastasiertem Mammakarzinom im Wesentlichen analog zu postmenopausalen Frauen erfolgen, ggf. in Kombination mit einer Suppression der testikulären Funktion, z. B. mittels LHRH-Agonisten bei Gabe eines Aromataseinhibitors. Dabei stellt die Behandlung mit FUL eine explizit genannte Therapieoption dar [7, 10, 20]. Diese ist von besonderer Relevanz, wenn – wie im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet – eine zweite oder dritte endokrine Therapielinie erwogen wird, und die Patient:innen bereits gemäß den o. g. Leitlinienempfehlungen mit AIs, TAM oder CDK4/6-Inhibitoren vorthesapiert wurden.

AstraZeneca betrachtet FUL somit als relevante zVT für Männer, unabhängig davon, ob sie bisher lediglich im adjuvanten Stadium oder bereits im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium endokrin bzw. endokrin-basiert vorthorapiert wurden.

Die Differenzierung von Teilpopulationen anhand des Zeitpunkts der endokrinen Vorthorapie erscheint nicht zielführend

Laut Aussagen von klinischen Expert:innen bestehen zudem therapeutisch keine wesentlichen Unterschiede zwischen Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im adjuvanten oder im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium [4]. Somit ist es für die Therapieentscheidung nicht relevant, in welchem Stadium die Behandlung mit einer bestimmten endokrinen Therapie erfolgt, sondern vielmehr, welche Wirkstoffe in der Vorthorapie eingesetzt wurden. Eine Differenzierung der zVT-Optionen nach dem Zeitpunkt der Vorthorapie – d. h. „nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium“ versus „mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte“ – erscheint demnach nicht zielführend.

Fazit

In der Gesamtschau lässt sich festhalten, dass prä-/perimenopausale Frauen mit Ovarialsuppression per Definition, funktionell und laborchemisch mit postmenopausalen Frauen gleichzusetzen sind. Gemäß § 6 Absatz 2 der AM-NutzenV ist bei der Herleitung der zVT auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen [6]. In den relevanten medizinischen Leitlinien wird sowohl für prä-/perimenopausale- als auch für postmenopausale Frauen eine sequenzielle endokrine Therapie empfohlen [7-12]. Die Therapieempfehlungen für postmenopausale- und prä-/perimenopausale Frauen unterscheiden sich darin, dass die Therapie von letzteren unter Ausschaltung der Ovarialfunktion erfolgen sollte [7, 10, 15]. Hierbei ist im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet davon auszugehen, dass nur in zu vernachlässigbaren Einzelfällen bei prä-/perimenopausalen Frauen noch eine Funktion der Ovarien bestehen könnte.

Das aus der gesundheitspolitischen Schriftenreihe der DGHO in Kooperation mit der AWMF zum Thema Subgruppen [19] verabschiedete Positionspapier [21] hat folgende Kriterien für die Definition von Subgruppen im Rahmen der Nutzenbewertung festgelegt:

- Klinische Relevanz
 - Eigener Therapiestandard in aktuellen Leitlinien
 - Ausreichend hohe, relative und absolute Häufigkeit (Patientenzahl)
- Präspezifikation in der Zulassungsstudie

- Externe Evidenz (biologische oder soziologische Rationale)
- Positive Homogenitäts- oder Interaktionstests

Somit sind entsprechend den o. g. Ausführungen in Anbetracht der übereinstimmenden Therapieempfehlungen und der fehlenden biologischen Rationale für eine Differenzierung von prä-/perimenopausalen Frauen mit Ovarialsuppression und postmenopausalen Frauen sowie der äußerst geringen Zahl an prä-/perimenopausalen Frauen ohne Ovarialsuppression wesentliche Kriterien für die Bildung einer Subgruppe nicht erfüllt. Weiterhin erfolgte in den bewertungsrelevanten Studien keine Stratifizierung nach Menopausenstatus. Die Differenzierung der Zielpopulation anhand des Menopausenstatus ist im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet demnach als nicht sachgerecht anzusehen.

Hinsichtlich der Wahl der zVT ist zu betonen, dass FUL im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet eine für alle Teilpopulationen empfohlene – und im derzeitigen Versorgungsalltag auch regelhaft zum Einsatz kommende – Therapieoption darstellt. In Übereinstimmung mit § 6 Absatz 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von FUL für prä-/perimenopausale Frauen und Männer somit nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen – in diesem Fall demnach für Patient:innen, welche mit anderen endokrinen Wirkstoffen bereits vorbehandelt wurden – den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen [6]. Aus Sicht von AstraZeneca ist die Monotherapie mit FUL daher eine geeignete zVT-Option für alle Teilpopulationen. Weiterhin möchte AstraZeneca hervorheben, dass die verschiedenen vom G-BA benannten zVT-Optionen nicht für alle Patientengruppen als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen sind, da gemäß den evidenzbasierten Leitlinien keine erneute Therapie mit zuvor bereits eingesetzten Wirkstoffen erfolgen sollte.

Basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CAPItello-291 wurde die komplette Studienpopulation mit AIs, ein Großteil mit CDK4/6-Inhibitoren sowie etwa die Hälfte mit TAM vorbehandelt. Da diese Therapieoptionen für die Patient:innen demnach nicht mehr in Frage gekommen sind, wurde durch die Anwendung einer FUL-Monotherapie im Rahmen der Studie sichergestellt, dass ein Behandlungswechsel zur vorherigen endokrinen bzw. endokrin-basierten Therapie erfolgt ist und die Patient:innen entsprechend den evidenzbasierten Leitlinien therapiert wurden. Darüber hinaus mussten alle prä-/perimenopausalen Frauen für den Einschluss in die Studie CAPItello-291 entweder für die Behandlung mit einem LHRH-Agonisten über die komplette Studiendauer geeignet sein oder eine dokumentierte bilaterale Ovariectomie aufweisen – letztere waren nach Entfernung der Eierstöcke definitionsgemäß und irreversibel postmenopausal. Weiterhin wird in der Fachinformation von Capiasertib darauf hingewiesen, dass prä- und perimenopausale Frauen gleichzeitig mit einem LHRH-Agonisten behandelt werden sollten [1]. Darüber hinaus sollte bei Männern die Anwendung eines LHRH-Agonisten gemäß aktueller klinischer Standardpraxis in Betracht gezogen werden.

Abschließend ist anzumerken, dass der G-BA jedoch ungeachtet der Position der Fachgesellschaften an der Aufteilung der Subpopulationen festhält, weswegen AstraZeneca grundsätzlich der vom G-BA festgelegten Differenzierung von Teilpopulationen anhand des

Zeitpunkts der endokrinen Vortherapie, des Geschlechts und des Menopausenstatus folgt. Um auch der Perspektive der Fachgesellschaften Rechnung zu tragen, werden in Anhang 4-G Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die zusammengefasste Population funktionell postmenopausaler Patient:innen der Teilpopulationen b1 und b2 supportiv dargestellt. Zudem erfolgt eine Darstellung von Subgruppenanalysen für die zusammengefasste Population funktionell postmenopausaler Patient:innen der Teilpopulationen b1 und b2 hinsichtlich der Gründe für den postmenopausalen Status. Hierbei wird unterschieden zwischen natürlichen Ursachen (Alter ≥ 60 Jahre oder < 60 Jahre, sofern gemäß CSP seit ≥ 12 Monaten amenorrhöisch), bilateraler Ovariectomie und medikamentös induzierter Menopause durch Gabe von LHRH-Agonisten.

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 zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation zu Capivasertib entnommen [1]. Die Angaben zur Festlegung der zVT durch den G-BA beruhen auf der Niederschrift zum letzten Beratungsgespräch vom 20. April 2024 (Vorgangsnummer: 2024-B-043 [3]). Die Therapieempfehlungen sind gemäß den evidenzbasierten nationalen sowie europäischen Leitlinien der AWMF, DGHO, AGO, ESMO [7-12, 15, 16], der DGHO-Stellungnahme zu dem Nutzenbewertungsverfahren D-574 Alpelisib [18] und der DGHO-Schriftenreihe Subgruppen [19] dargelegt. Darüber hinaus wurden die Positionen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus der Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren D-986 Elacestrant hinsichtlich der Differenzierung nach Menopausenstatus dargestellt [5]. Weitere Informationen zur Therapie mit FUL basieren auf Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von FUL [13, 14].

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 Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Truqap® 160 mg/-200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024374> [Zugriff am: 02.08.2024].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-010 (Capivasertib); 12. Juni 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2024-B-043 (Capivasertib); 03. Juli 2024.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V, Abemaciclib (Kombination mit Fulvestrant, Neubewertung nach Fristablauf), Vorgangsnummer 2020-03-15-D-531. 2020. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/abemaciclib/abemaciclib-fulvestrant-dgho-stellungnahme-20200706.pdf> [Zugriff am: 02.08.2024].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses. Elacestrant (D-986). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1007/2024-03-11_Wortprotokoll_Elacestrant_D-986.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
6. Bundesministerium der Justiz (BMJ) und Bundesamt für Justiz (BfJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023 I Nr. 197. § 6 Zweckmäßige Vergleichstherapie. 2023. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_6.html [Zugriff am: 02.08.2024].
7. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 02.08.2024].
9. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021;32(12):1475-95.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4, 2021, AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Versi on_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].

11. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2024: Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_1_0_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
12. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2024: Therapiealgorithmen. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_2_6_Therapiealgorithmen.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
13. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):Cd011093.
14. Zhang J, Huang Y, Wang C, He Y, Zheng S, Wu K. Efficacy and safety of endocrine monotherapy as first-line treatment for hormone-sensitive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(33):e7846.
15. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2024: Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_1_8_Endokrine_und_zielger_Therapie_met.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom des Mannes. 2016. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 02.08.2024].
17. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am: 02.08.2024].
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V, Alpelisib (Kombination mit Fulvestrant), Vorgangsnummer 2020-09-01-D-574. 2020. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/alpelisib/alpelisib-dgho-stellungnahme-20201222.pdf> [Zugriff am: 02.08.2024].
19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland – Subgruppen: Definition, Analyse und Kriterienkatalog. 2016. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
20. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2024: Brustkrebs: Spezielle Situationen. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_1_5_Brustkrebs_Spezielle_Situationen.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].

21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Positionspapier – Definition und Bewertung von Subgruppen. 2016. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/Positionspapier_AWMF_DGHO_Subgruppen.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].

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.

Mammakarzinom im Allgemeinen

Ätiologie, Pathogenese, Risikofaktoren

Das Mammakarzinom (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]-Code: C50) ist eine maligne Tumorerkrankung, welche primär die Brustdrüse betrifft und meist von den Epithelzellen der terminalen duktilo-lobulären Einheiten der Milchgänge ausgeht (Abbildung 3-1) [1].

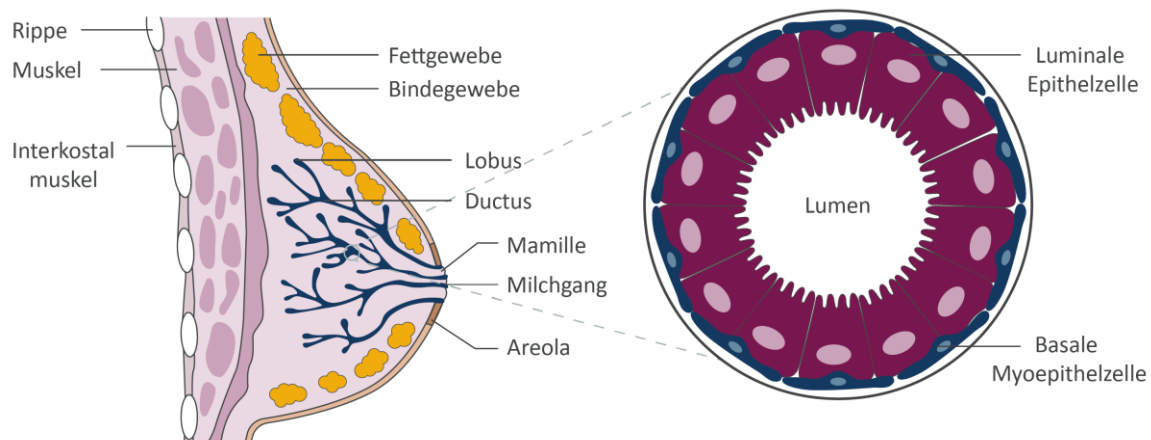


Abbildung 3-1: Schematischer Querschnitt durch die weibliche Brust

Quelle: modifiziert nach [1]

Mit einem Anteil von etwa einem Drittel an allen Tumorerkrankungen ist das Mammakarzinom die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen. Während im Laufe ihres Lebens jede achte Frau erkrankt, entfällt lediglich rund 1 % der Neuerkrankungen auf Männer [2, 3]. Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist insbesondere im Hinblick auf die Heterogenität der Erkrankung sehr komplex und weitgehend unbekannt [1]. Entsprechend liegt dem Mammakarzinom eine multifaktorielle Pathogenese zugrunde (*Multistep* Karzinogenese), wobei einige zentrale Risikofaktoren für die Entwicklung des Mammakarzinoms abgeleitet werden können:

- **Höheres Lebensalter:**
Analog zu der Altersassoziation anderer weitgehend spontan auftretender Tumorerkrankungen stellt ein hohes Lebensalter auch für das Mammakarzinom den wichtigsten Risikofaktor dar [4]. Mit einem Anteil von etwa 83 % erkrankt der Großteil der Patient:innen nach dem 50. Lebensjahr; das mediane Erkrankungsalter liegt bei ungefähr 65 Jahren. Im Vergleich zu Frauen erkranken Männer im Median mit 71 Jahren erst etwas später [2].
- **Exposition gegenüber weiblichen Geschlechtshormonen:**
Aufgrund ihrer proliferationsfördernden Wirkung auf die Brust ist die Exposition gegenüber weiblichen Geschlechtshormonen ein weiterer zentraler Risikofaktor. Dementsprechend begünstigen das weibliche Geschlecht, eine späte Schwangerschaft oder Kinderlosigkeit, keine oder nur kurze Stillphasen, eine frühe Menarche, eine späte Menopause und eine postmenopausale Hormonersatztherapie die Entstehung bzw. Proliferation des Mammakarzinoms [2, 3, 5].
- **Genetische Prädisposition:**
Während die Mehrheit der Mammakarzinome nach dem derzeitigen Erkenntnisstand auf spontane somatische Mutationen zurückzuführen sind [6], kann dennoch eine familiäre Häufung der Erkrankung beobachtet werden. Träger:innen mit homologer Rekombinationsdefizienz, z. B. aufgrund von Keimbahnmutationen insbesondere in den Genen *Breast Cancer 1 (BRCA1)* oder *Breast Cancer 2 (BRCA2)*, weisen dabei ein besonders hohes Erkrankungsrisiko auf [3, 4].
- **Weitere Risikofaktoren:**
Zu den weiteren Risikofaktoren zählen unter anderem die Exposition gegenüber Noxen, z. B. in Form einer Strahlenbelastung der Brust in jungen Jahren, übermäßigem Alkoholkonsum oder Rauchen [3]. Darüber hinaus erhöhen neben den bereits aufgeführten Lebensstilfaktoren ebenso Übergewicht und sportliche Inaktivität das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms [3, 5].

Klassifikation

TNM-Klassifikation

Die initiale Charakterisierung des Mammakarzinoms erfolgt auf Grundlage der *Tumor-Node-Metastasis* (TNM)-Klassifikation, welche die Ausdehnung des Primärtumors (T-Status), den Lymphknotenbefall (N-Status) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M-Status) erfasst (Tabelle 3-1). Auf dieser Klassifikation aufbauend kann das Mammakarzinom anhand der Kriterien der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) in vier Stadien eingeteilt werden (Tabelle 3-2), welche sowohl von prognostischer Bedeutung sind, als auch in die Wahl der angemessenen Therapie einfließen [4].

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

T: Primärtumor		
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ (is)	
	Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
	Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ (Das <i>American Joint Committee on Cancer</i> [AJCC] schließt diesen Typ nicht mit ein; [4] mit Verweis auf [7])
	Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (Die Klassifikation des mit M. Paget kombinierten DCIS oder Mammakarzinoms erfolgt aufgrund der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym.)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser	
	T1mic	Mikroinvasion (mic) 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 „ <i>peu d'orange</i> “) 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	
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Modifiziert nach [4]		

Tabelle 3-2: Stadien-Einteilung des Mammakarzinoms gemäß UICC

UICC-Stadium		Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1mic, T1	N0	M0
	B	T0, T1mic, T1	N1mic	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0

UICC-Stadium		Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1mic, 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
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Modifiziert nach [4]				

In den frühen UICC-Stadien I – II ist der Tumor lokal auf die Brustdrüse (Primärtumor) oder auf einige wenige regionäre Lymphknoten beschränkt. Im UICC-Stadium III hat hingegen bereits eine Ausbreitung des Tumors auf größere Teile der Brust und/oder auf weitere regionäre Lymphknoten stattgefunden. Sobald Fernmetastasen vorliegen, erfolgt eine Einordnung in das UICC-Stadium IV.

Capivasertib wird für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen (d. h. inoperablen) und metastasierten Mammakarzinoms angewendet. Eine Resektion des Tumors mit kurativer Intention oder eine Strahlentherapie ist hier nicht mehr möglich oder wird nicht als sinnvoll bzw. medizinisch indiziert erachtet [8]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Capivasertib werden die Patient:innen unter palliativer Therapie den UICC-Stadien III C und IV zugeordnet. Das lokal fortgeschrittene (inoperable) und metastasierte Stadium werden auch unter dem Begriff fortgeschrittenes Mammakarzinom (*Advanced Breast Cancer*, aBC) zusammengefasst.

Neben der Tumorgröße, der Ausbreitung in die Lymphknoten sowie dem Vorliegen von Fernmetastasen, werden die Prognose und die Therapieoptionen der Patient:innen maßgeblich durch die weiteren Tumoreigenschaften wie dem zugrundeliegenden molekularen Subtyp beeinflusst [4].

Molekulare Subtypen

Ergänzend zur Einstufung in die entsprechenden UICC-Stadien werden Patient:innen mit Mammakarzinom auf der Grundlage des Expressionsstatus bestimmter Rezeptoren der jeweiligen Tumorzellen klassifiziert und behandelt. Dabei haben sich der ER, der Progesteronrezeptor (PR) sowie HER2 als wichtige prognostische und prädiktive Biomarker etabliert. Abhängig vom Expressionslevel dieser Rezeptorproteine erfolgt mittels Immunhistochemie (IHC) – und im Falle von HER2 zusätzlich über In-situ-Hybridisierung (ISH) – die Einstufung des Karzinoms als Rezeptor-negativ (-), niedrig (*low*) oder positiv (+).

Sofern entweder für den ER oder den PR ein positiver Status vorliegt, wird das Mammakarzinom als HR+ klassifiziert. Dabei ist hervorzuheben, dass das HR+ Mammakarzinom fast ausschließlich mit einem ER-positiven Status einhergeht. Ein ER-/PR+ Mammakarzinom kommt demnach äußerst selten vor, wobei Fehlklassifizierungen aufgrund von methodischen Fehlern und Schwächen dazu geführt haben, dass sogar die Existenz dieses Rezeptorstatus in der Literatur kontrovers diskutiert wird [9-11] (vgl. Abschnitt 3.2.4). Da die vermehrt exprimierte Rezeptoren durch die im Blut zirkulierenden Hormone Östrogen sowie Progesteron aktiviert werden und somit die Proliferation sowie das Überleben der Tumorzellen begünstigen, gilt ein HR+ Mammakarzinom als hormonsensitiv. Bei Vorliegen eines hormonsensitiven Mammakarzinoms sollte demnach in der Regel eine endokrine bzw. endokrin-basierte Therapie erfolgen [4, 12, 13].

Basierend auf den unterschiedlichen Expressionsmustern des ER, PR sowie HER2 und der Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren – determiniert anhand des Proliferationsmarkers Ki67 – können weiterhin fünf molekulare Subtypen des Mammakarzinoms (Luminal A, Luminal B HER2-, Luminal B HER2+, HER2-enriched und Basal-like; siehe Abbildung 3-2) abgeleitet werden [1, 4]. Diese molekularen Subtypen ermöglichen eine allgemeine Abschätzung des Risikos von Rezidiven sowie der Metastasierung und somit der Prognose der Patient:innen [1, 14-17].

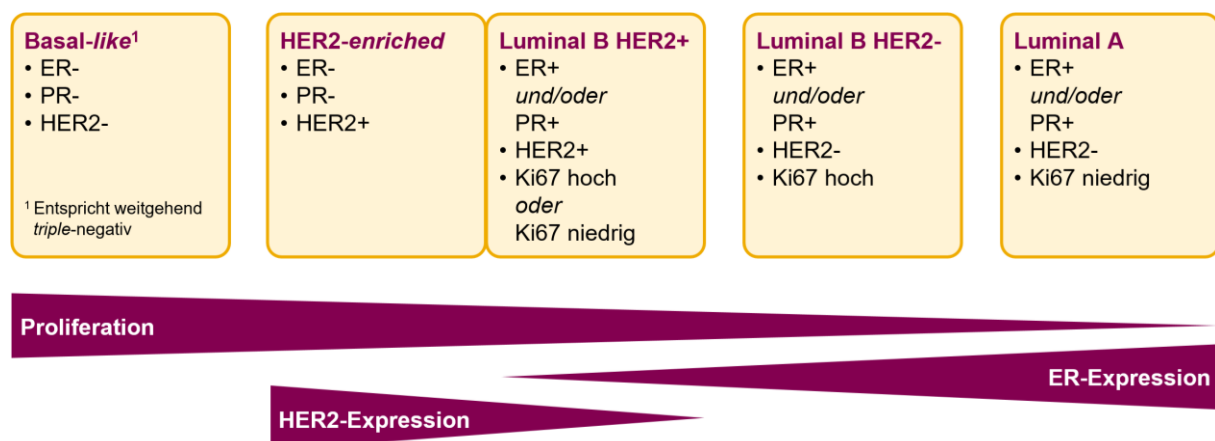


Abbildung 3-2: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: modifiziert nach [1, 4]

Klinisches Erscheinungsbild

Im Frühstadium des Mammakarzinoms treten im Regelfall zunächst keinerlei Schmerzen oder sonstige typische Beschwerden auf. Als maligne Tumorerkrankung der Brustdrüse ist das klinische Erscheinungsbild im weiteren Verlauf von lokalen Symptomen wie tastbaren Knoten, Einziehungen der Mamillen, Hautveränderungen, vergrößerten Lymphknoten, Sekretion aus den Mamillen oder einer Asymmetrie der Brust geprägt. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung können sich zunehmend Allgemeinsymptome und Komorbiditäten manifestieren. Neben

generellen Symptomen wie Gewichtsabnahme und Leistungsminderung kommt es in Folge von Metastasierungen mitunter zu spezifischeren Folgeerscheinungen in Abhängigkeit von Lokalisation, Anzahl und Größe der Metastasen. Zu den häufigsten Lokalisationen von Metastasen bei Patient:innen mit Mammakarzinom zählen insbesondere die Leber, die Lunge und das Skelettsystem [15, 18, 19]. Weiterhin kann auch das Gehirn betroffen sein, wodurch neurologische Symptome in Erscheinung treten können, die jedoch in ihrer Ausprägung sehr variabel sind [3, 15, 18-22]. Darüber hinaus können sich Metastasen in weiteren Organen, Drüsen oder Geweben wie der Nebenniere oder der Hypophyse bilden, wodurch bei den betroffenen Patient:innen auch endokrine Störungen möglich sind [23]. Insgesamt resultiert aus diesen diversen Begleiterscheinungen vor allem beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom eine massive Beeinträchtigung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität.

Natürlicher Verlauf des Mammakarzinoms

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Patient:innen, die am Mammakarzinom erkrankt sind, lagen in Deutschland in den Jahren 2016 bis 2020 über alle Stadien hinweg im Mittel bei 88 % für Frauen sowie bei 80 % für Männer [2, 24, 25]. Die individuelle Prognose der Patient:innen ist jedoch stark abhängig von mehreren Faktoren, wie dem Erkrankungsstadium bei Diagnose, der Aggressivität des Tumors und dem Rezeptorstatus, respektive dem molekularen Subtyp.

Ungefähr 10 % der Patient:innen befinden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (*de novo* metastasiertes Mammakarzinom), in dem nur in sehr seltenen Fällen eine kurative Therapie möglich und die Prognose entsprechend schlecht ist [2]. Während die 5-Jahres-Überlebensrate für Patient:innen mit Diagnose in einem frühen Stadium bei über 90 % liegt, sinkt sie bei Diagnose im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium auf unter 40 %, mit einem medianen Gesamtüberleben von ca. 2 bis 3 Jahren [2, 13, 26, 27].

Weiterhin ist die Aggressivität des Tumors maßgeblich entscheidend für die Prognose. So entwickeln ca. 20 % der Frauen, die bereits in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden, eine Progression in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium. Dabei können die Krankheitsprogression oder ein Rezidiv Monate oder sogar noch Jahre bis Jahrzehnte nach der vorherigen Therapie erfolgen [4, 28, 29]. Zudem ist die Art des Rezidivs von Bedeutung. So haben Patient:innen, die ein Lokalrezidiv mit limitierter Ausdehnung des Primärtumors auf das umliegende Gewebe und Lymphknoten erleiden, eine deutlich bessere Überlebenschance als solche mit einem Fernrezidiv [4, 8].

Behandlung des HR+/HER2- lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms

Die Grundsäule der Behandlung von Patient:innen mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom ist gemäß der evidenzbasierten nationalen sowie europäischen Leitlinien der AWMF, DGHO, AGO und ESMO eine patientenindividuelle, sequenzielle endokrine bzw. endokrin-basierte Therapie unter Berücksichtigung von AIs, TAM und FUL [3, 4, 8, 13, 30, 31]. AIs können basierend auf ihrer unterschiedlichen Struktur und den darin begründeten Wirkmechanismen in zwei Klassen eingeteilt werden: steroidale und nicht-steroidale AIs. Der steroidale AI Exemestan bindet irreversibel an das aktive Zentrum der Aromatase, wodurch die Neusynthese des Enzyms zur Umwandlung von Testosteron in Östrogen notwendig ist. Die nicht-steroidalen AIs Letrozol und Anastrozol blockieren hingegen reversibel das aktive Zentrum [32]. Demgegenüber zählen TAM und FUL aufgrund ihrer antagonistischen Wirkung am ER zu den sogenannten Antiöstrogenen. Während FUL als *Selective Estrogen Receptor Degradier* (SERD) zu einer Destabilisierung des Rezeptorkomplexes und somit zu dessen proteosomalem Abbau führt, blockiert TAM als selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (*Selective Estrogen Receptor Modulator*, SERM) lediglich die Östrogenbindung an seinen Rezeptor. Weiterhin zeigt FUL im Gegensatz zu TAM keine agonistische Restwirkung am ER, welche auch mit Nachteilen wie einem erhöhten Risiko für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen oder Endometriumkarzinomen assoziiert ist [33].

Ein bedeutender Anteil der Patient:innen erleidet aufgrund einer Resistenz gegenüber der endokrinen Therapie ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression [34, 35]. Dabei spricht man von einer primären endokrinen Resistenz, wenn ein Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen bzw. endokrin-basierten Therapie auftritt, oder Patient:innen mit aBC innerhalb der ersten sechs Monate unter einer laufenden endokrinen bzw. endokrin-basierten Erstlinientherapie eine Krankheitsprogression zeigen. Die Einstufung als sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz erfolgt hingegen, wenn die Patient:innen ein Rezidiv unter einer adjuvanten endokrinen bzw. endokrin-basierten Therapie erst nach zwei Jahren oder innerhalb von zwölf Monaten nach einer abgeschlossenen adjuvanten endokrinen bzw. endokrin-basierten Therapie erleiden. Weiterhin gilt für Patient:innen mit aBC eine Krankheitsprogression ab sechs Monaten nach Initiierung einer endokrinen Therapie als sekundäre endokrine Resistenz [8, 36]. Grundlage dieser Resistenzen sind im Allgemeinen Funktionsgewinnmutationen in Onkogenen, respektive Funktionsverlustmutationen von Tumorsuppressorgenen oder zelluläre Abwehrmechanismen, welche die medikamentöse Blockade des ER-Signalweges durch eine Aktivierung alternativer Signalwege umgehen und somit zu einer Östrogen-unabhängigen Stimulation der Tumorphiliferation sowie des Tumorüberlebens führen [34, 35]. Sofern weder eine Chemotherapie zum Erreichen einer schnellen Remission noch eine (sekundäre) Resektion oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt sind, wird in den Leitlinien bei Progression oder Rezidiv eine weitere endokrine bzw. endokrin-basierte Therapie übereinstimmend empfohlen, wobei keine erneute Therapie mit den bereits eingesetzten Wirkstoffen erfolgen sollte. Die optimale Reihenfolge und Integration der verfügbaren endokrinen Wirkstoffe ist variabel und wird durch die Wahl der vorangegangenen Therapien, das Ansprechen, die Länge des Ansprechens, den

Patientenwunsch, die Verträglichkeit und die individuellen Patienten- sowie Krankheitsmerkmale beeinflusst [3, 4, 8, 13, 37]. Aufgrund der gängigen Anwendung von AIs und TAM als Initialtherapie kommt für die späteren Linien insbesondere FUL in Frage, welches beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinom eine sichere und mindestens ebenso wirksame endokrine Behandlungsoption darstellt [3, 4, 8, 13, 38, 39]. Zudem ist der orale *Next Generation* SERD (ngSERD) Elacestrant eine neue Therapieoption für Patient:innen mit einer Mutation im Gen *Estrogen Receptor 1 (ESR1)*, welches für den Östrogenrezeptor alpha (*Estrogen Receptor alpha*, ER α) kodiert [31, 36].

Weiterhin werden zur Überwindung oder dem Hinauszögern einer Resistenzentwicklung gegen die endokrinen Therapien sogenannte „endokrin-basierte“ Kombinationstherapien mit zielgerichteten Wirkstoffen eingesetzt [3, 4, 8, 13, 40]. So wird eine Kombinationstherapie von AIs oder FUL mit CDK4/6-Inhibitoren empfohlen, sofern diese noch nicht zuvor bei den betroffenen Patient:innen eingesetzt wurden. CDK4/6-Inhibitoren fördern den inaktiven Dephosphorylierungszustand von CDK4 sowie CDK6, woraus ein Zellzyklusarrest und dementsprechend eine Unterdrückung der Proliferation der Tumorzellen resultiert [3, 4, 8, 13, 40, 41]. Doch auch unter der ergänzenden Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren kommt es regelhaft zur Entwicklung von Resistenzen, weswegen weitere Signalwege als wichtige Ansatzpunkte für eine Therapie berücksichtigt werden müssen.

In diesem Zusammenhang ist insbesondere der Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase (PI3K)/AKT-Signalweg zu nennen, dessen Hyperaktivierung bei zahlreichen Tumorentitäten inklusive des Mammakarzinoms nachgewiesen werden konnte und als ein bedeutender Faktor für die Tumorprogression sowie für eine ungünstige Krankheitsprognose gilt. Wichtige Treiber dieser Hyperaktivierung sind mitunter Alterationen in den beteiligten Genen *PIK3CA*, *AKT1* und *PTEN* [42-50]. Der bekannteste Vertreter von Inhibitoren des PI3K/AKT-Signalwegs ist der *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR)-Inhibitor Everolimus, welcher nach endokriner Vortherapie mit einem nicht-steroidalen AI als Folgebehandlung in Kombination mit dem steroidalen AI Exemestan verabreicht werden kann. So wird die Aktivität der AKT-nachgelagerten Serin/Threonin-Kinase mTOR unterdrückt, welche eine zentrale regulatorische Rolle für die Proteinsynthese in Hinblick auf den Stoffwechsel von Zellen einnimmt [4, 51]. Neben Everolimus ist mit dem PI3K-Inhibitor Alpelisib, in Kombination mit FUL, eine zusätzliche Therapieoption spezifisch für Patient:innen mit *PIK3CA*-mutiertem Mammakarzinom in Folge einer Progression nach endokriner Monotherapie zugelassen [4, 52]. Das Medikament wurde jedoch ab dem 01.05.2021 vom deutschen Markt genommen und ist somit nur über andere EU-Länder verfügbar. Mit Capivasertib ist in Deutschland erstmalig ein AKT-Inhibitor für die Behandlung von Patient:innen mit Mammakarzinom zugelassen, sowohl bei postmenopausalen Frauen als auch bei prä-/perimenopausalen Frauen sowie bei Männern. Der kompetitive Adenosintriphosphat (ATP)-Inhibitor aller drei Isoformen des Schlüsselenzyms AKT reguliert den PI3K/AKT-Signalweg in vielfältiger Weise und unterdrückt damit dessen Hyperaktivierung. Die Anwendung von Capivasertib führt somit zur Überwindung oder zum Hinauszögern einer endokrinen Resistenz, wodurch Patient:innen länger auf eine endokrine Therapie ansprechen und der Einsatz einer nebenwirkungsreichen Chemotherapie mit dem damit verbundenen Verlust der Lebensqualität verzögert werden kann. Dabei ist zu betonen, dass Capivasertib in Kombination mit FUL trotz der erst kürzlich

erfolgten Zulassung bereits als Therapieempfehlung in aktuelle medizinische Leitlinien des zugrundeliegenden Anwendungsgebiets Einzug gehalten hat. So wird Capivasertib in Kombination mit FUL in den aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome der AGO für das HR+/HER2- aBC mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen ab der zweiten Therapielinie empfohlen [31, 36]. Weiterhin wird die Bedeutung von Capivasertib in Kombination mit FUL als Therapieoption für die Zweit- oder Mehrlinie durch die Aufnahme in die Leitlinie der *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) in Form eines *Rapid Recommendation Update* deutlich [53].

Als weitere Therapieoption in der Zweit- und Mehrlinie können Patient:innen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation in der Keimbahn nach Ausschöpfen der endokrinen Therapieoptionen eine Behandlung mit den Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase(PARP)-Inhibitoren Olaparib oder Talazoparib erhalten [8, 31, 54, 55]. Letztlich besteht in Abhängigkeit des Allgemeinzustands und der Komorbiditäten noch die Behandlungsoption einer Chemotherapie, welche für die betroffenen Patient:innen jedoch entsprechend belastend ist und aufgrund der kurz- als auch langfristigen Toxizität zu einem erheblichen Verlust der Lebensqualität führt [4].

Gemäß den Leitlinienempfehlungen unterscheidet sich die Behandlung von postmenopausalen und prä-/perimenopausalen Frauen dadurch, dass die Therapie letzterer unter Ausschaltung der Ovarialfunktion erfolgen sollte. Wie bei postmenopausalen Frauen kommen in Abhängigkeit der Vortherapie AIs, TAM oder FUL als endokrine Wirkstoffe in Frage [4, 8, 36]. Die Behandlung von Männern erfolgt in der Behandlung der Erstlinie vorrangig mit TAM, wobei es jedoch keine Daten aus prospektiv randomisierten Studien gibt, um diese Versorgungspraxis zu stützen. Zudem sollte bei Männern unter Therapie mit AIs eine Hormonablation durchgeführt werden, vorzugsweise durch Kombinationsbehandlung mit einem LHRH-Agonisten [4, 8, 37]. Demnach ist festzuhalten, dass für prä- und perimenopausale Frauen sowie für Männer im Wesentlichen die gleichen Therapieempfehlungen gelten, wie für postmenopausale Frauen (vgl. Kapitel 3.1.2).

In Tabelle 3-3 sind die in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet aufgelistet. Dabei ist anzumerken, dass Diskrepanzen zwischen den in der Indikation zugelassenen und den in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln bestehen (vgl. Kapitel 3.1.2 bezüglich FUL). In Abbildung 3-3 sind unter Angabe ihrer jeweiligen molekularen Ziele die Wirkstoffe dargestellt, die zur Behandlung des HR+/HER2- lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms in den relevanten Leitlinien empfohlen werden [3, 4, 8, 13, 30, 31].

Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe für die Behandlung des HR+/HER2-lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms differenziert nach Therapieart und Wirkstoffklasse

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Endokrine Therapie	
AI (steroidal)	
Exemestan L02BG06 Exemestan Pfizer [56]	Exemestan Pfizer ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. Exemestan Pfizer ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.
AIs (nicht-steroidal)	
Anastrozol L02BG03 Anablock® [57]	Anablock ist angezeigt für die: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben
Letrozol L02BG04 LetroHEXAL® [58]	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom • Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre • First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen • Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
	<p>Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist
Antiöstrogene	
Elacestrant L02BA04 ORSERDU® [59]	ORSERDU wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.
FUL L02BA03 Fulvestrant SUN [60]	Fulvestrant SUN ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: <ul style="list-style-type: none"> • die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder • mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. In Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben.
TAM L02BA01 Tamoxifen AL [61]	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms • Metastasierendes Mammakarzinom
Gestagene	
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal® [62]	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> • metastasierendes Mammakarzinom • [...]

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Megestrolacetat L02AB01 Megestat® [63]	Megestat® ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezidivierende Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern
LHRH-Agonisten (Synonyme: LHRH-Analoga, GnRH-Agonisten, GnRH-Analoga)	
Goserelin L02AE03 Zoladex®-Gyn [64]	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Leuprorelin L02AE02 Enantone®-Gyn [65]	Enantone-Gyn Monats-Depot wird bei weiblichen Erwachsenen in folgenden Indikationen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> [...] Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Zielgerichtete Therapie	
CDK4/6-Inhibitoren	
Abemaciclib L01XE50 Verzenios® [66]	Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Palbociclib L01XE33 IBRANCE® [67]	IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs: <ul style="list-style-type: none"> in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Ribociclib L01XE42 Kisqali® [68]	<p>Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet.</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.</p>
PARP-Inhibitoren	
Olaparib L01XK01 Lynparza® [54]	<p>Lynparza wird angewendet als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-<i>BRCA1/2</i>-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neo-adjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden. • Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo-)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.
Talazoparib L01XK04 Talzenna® [55]	<p>Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit <i>BRCA1/2</i>-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo-)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte</p>

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
	Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.
PI3K/AKT-Signalweg-Inhibitoren	
Capiwasertib L01EX27 Truqap® [69]	<p>TRUQAP in Kombination mit Fulvestrant ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte TRUQAP plus Fulvestrant mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon(LHRH)-Agonisten kombiniert werden.</p> <p>Bei Männern sollte die Anwendung eines LHRH-Agonisten gemäß aktueller klinischer Standardpraxis in Betracht gezogen werden.</p>
Alpelisib ^a L01XX65 Piqray® [52]	<p>Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit <i>PIK3CA</i>-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie.</p>
Everolimus L01XE10 Everolimus Ethypharm [70]	<p>Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom: Everolimus Ethypharm wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.</p>
<p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Alpelisib ist seit dem 01.05.2021 nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar.</p>	

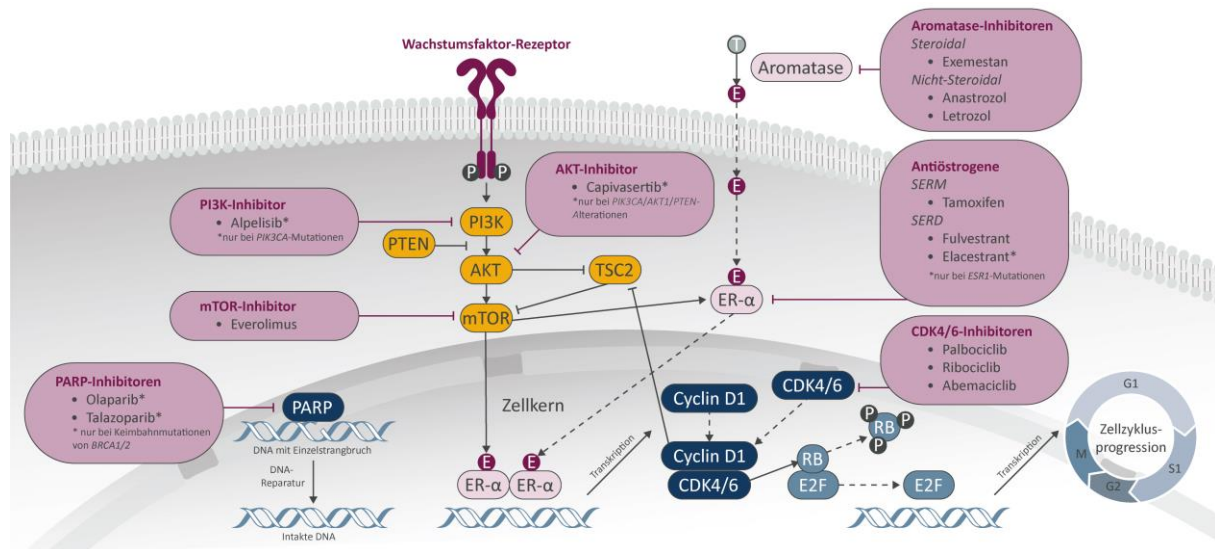


Abbildung 3-3: Darstellung der in den evidenzbasierten nationalen und europäischen Leitlinien empfohlenen endokrinen sowie zielgerichteten Therapieoptionen zur Behandlung des HR+/HER2- lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: AstraZeneca

Charakterisierung der Zielpopulation

Capivasertib in Kombination mit FUL ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie.

Entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebiets ist die Zielpopulation von Capivasertib somit durch folgende Eigenschaften charakterisiert:

- Erwachsene Patient:innen:**
 Die Zielpopulation umfasst prä-, peri- und postmenopausale Frauen sowie Männer.
- ER+/HER2- Rezeptorstatus:**
 Die Patient:innen weisen einen ER+/HER2- Rezeptorstatus auf, wodurch ihr Mammakarzinom als hormonsensitiv eingestuft wird. Gemäß den evidenzbasierten nationalen und europäischen Leitlinien ist eine endokrine (Vor-)Therapie demnach der Behandlungsstandard [3, 4, 8, 13, 30, 31].
- Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom:**
 In der Zielpopulation sind sowohl Patient:innen im lokal fortgeschrittenen (inoperabel) als auch im metastasierenden Stadium enthalten. Eine Resektion des Tumors mit kurativer Intention oder eine Strahlentherapie ist hier nicht mehr möglich oder wird

nicht als sinnvoll bzw. medizinisch indiziert erachtet, sodass von einer palliativen Behandlungssituation ausgegangen werden kann [8].

- **Versagen einer endokrinen Therapie:**

Die Patient:innen haben ein Rezidiv oder eine Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche entweder adjuvant oder bereits im metastasierten Stadium erfolgt sein kann. Für die Zielpopulation wird davon ausgegangen, dass keine Kontraindikation für eine endokrine Folgetherapie besteht und weder eine Chemotherapie zur Erreichung einer schnellen Remission noch eine (sekundäre) Resektion oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt sind. Unter diesen Bedingungen wird in der Therapiesituation eine weitere endokrine Therapie übereinstimmend empfohlen. Eine erneute Verabreichung der bereits eingesetzten endokrinen Wirkstoffe ist gemäß den relevanten Leitlinien nicht indiziert [3, 4, 8, 13].

- **PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration**

Die Zielpopulation umfasst Träger:innen von Alterationen in den Genen *PIK3CA*, *AKT1* und *PTEN*, welche zu einer Hyperaktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs führen. Auf Grundlage der Schlüsselfunktion des Signalwegs bei der Signaltransduktion von Wachstumsfaktor-Rezeptoren und somit bei der Kontrolle von verschiedenen zellulären Prozessen mit zentraler Bedeutung für das Tumorstadium [48, 71], gilt dessen Hyperaktivierung als ein bedeutender Treiber für Tumorprogression, ungünstige Krankheitsprognose [42-46] sowie Resistenz gegenüber Tumorthérapien wie beispielsweise endokrinen Wirkstoffen [42, 47, 48, 71, 72]. Capivasertib (Truqap®) wirkt dieser Hyperaktivierung als selektiver Inhibitor der Serin/Threonin-spezifischen Proteinkinase AKT entgegen [47, 73].

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.

Therapieziele des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms

Etwa ein Drittel der Patient:innen mit Mammakarzinom hat eine lokal fortgeschrittene (inoperabel) oder metastasierte Erkrankung. Eine Resektion des Tumors mit kurativer Intention oder eine Strahlentherapie ist hier nicht mehr möglich oder wird nicht als sinnvoll bzw. medizinisch indiziert erachtet, sodass von einer palliativen Behandlungssituation ausgegangen werden kann und eine entsprechend schlechte Prognose besteht [8, 13]. Das mediane

Gesamtüberleben liegt bei ca. 2 bis 3 Jahren, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von unter 40 % [2, 13, 26, 27]. Diese ohnehin geringe Überlebensrate verschlechtert sich für vorthera­pierte Patient:innen aufgrund der Entwicklung endokriner Resistenzen als auch abnehmendem Allgemeinzustand von Therapielinie zu Therapielinie weiter [13]. Zudem wird im aBC mit zunehmender Therapielinie ein verkürztes progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) beobachtet [74]. Gekoppelt an die kurze Überlebenszeit ist mitunter das Auftreten von schweren Allgemeinsymptomen und Komorbiditäten wie Leberinsuffizienz, Dyspnoe oder Knochenschmerzen [3, 15, 18-22]. Symptome und Komorbiditäten bedingen sich einerseits durch den Tumor selbst, andererseits durch die kurzfristigen und/oder langfristigen Nebenwirkungen einer Vortherapie, insbesondere nach Chemotherapie. Darüber hinaus leiden die Patient:innen auch an lokalen Veränderungen der Brust durch den Tumor oder die chirurgische Resektion. Insgesamt ist die körperliche und psychische Belastung der betroffenen Patient:innen durch die Verschlechterung des körperlichen sowie emotionalen Wohlbefindens beträchtlich und die Lebensqualität ist stark eingeschränkt [75, 76]. Weiterhin haben Analysen des deutschen PRAEGNANT-Registers gezeigt, dass eine Tumorprogression in der palliativen Situation zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität von Patient:innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom führt [77].

Folglich zählen zu den Behandlungszielen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie der progressionsfreien Zeit, eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes und ein Erhalt der Lebensqualität unter Berücksichtigung der individuellen Wünsche der Patient:innen [1, 3, 4, 8, 32, 78-80]. Trotz der Verfügbarkeit zahlreicher Wirkstoffe für die Behandlung des HR+/HER2-Mammakarzinoms, sind hochwirksame Therapieoptionen für das lokal fortgeschrittene und metastasierte Mammakarzinom in späteren Therapielinien begrenzt. Zur Erreichung dieser Behandlungsziele müssen die limitierten verfügbaren Therapieoptionen nach Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie hinsichtlich ihres Nutzens und ihrer Risiken gegeneinander abgewogen werden.

Ungedeckter therapeutischer Bedarf für die Behandlung von Patient:innen mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom

Für die Behandlung von Patient:innen mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom besteht in Folge der Resistenzentwicklung gegen endokrine Wirkstoffe ein erheblicher ungedeckter therapeutischer Bedarf. So erleiden die Patient:innen mit jeder weiteren Therapielinie in immer kürzeren Intervallen eine Progression und somit eine Verschlechterung ihrer Prognose [13, 74]. Darüber hinaus sind die verfügbaren Behandlungsoptionen der Zweit- und Mehrlinie nach Versagen der endokrinen Therapie entweder hinsichtlich ihrer Wirksamkeit oder der Gruppe an Patient:innen, die von ihnen profitieren kann, limitiert [8, 13]. Entsprechend konnte das Gesamtüberleben trotz großer Fortschritte im Verständnis der Erkrankung und der zunehmenden Verfügbarkeit verschiedener systemischer Behandlungsoptionen im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet bisher nur geringfügig verbessert werden [81].

Diese Limitationen der vorhandenen Behandlungsoptionen führen dazu, dass in Abhängigkeit des Allgemeinzustands und der Komorbiditäten der Patient:innen die Notwendigkeit einer Chemotherapie bestehen kann, welche jedoch aufgrund ihrer Nebenwirkungen für die betroffenen Patient:innen entsprechend belastend ist [4, 8]. So gehen Chemotherapien mit vorübergehenden Nebenwirkungen wie Alopezie, Erschöpfung und erhöhter Infektanfälligkeit sowie mit schweren und teilweise nicht reversiblen Nebenwirkungen wie Polyneuropathien [82] einher, wodurch die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich und nachhaltig beeinträchtigt ist und die Patient:innen eine große Angst vor der Behandlung entwickeln [83-86].

Demnach ist die Entwicklung neuer zielgerichteter endokrin-basierter Behandlungsansätze von enormer Bedeutung, um nicht nur der Resistenzentwicklung entgegenzusteuern, sondern auch den Patient:innen eine wirksame Therapieoption anbieten zu können, die den Einsatz einer belastenden Chemotherapie verzögern oder sogar vermeiden kann. Die Resistenzentwicklung stellt dabei eine besondere Herausforderung dar: Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen und somit die potenziellen Ansatzpunkte für innovative Therapien sind divers und in ihrer Komplexität noch nicht vollends verstanden. In diesem Zusammenhang ist insbesondere der PI3K/AKT-Signalweg zu nennen, dessen Hyperaktivierung bei zahlreichen Tumorentitäten inklusive des Mammakarzinoms nachgewiesen werden konnte und als ein bedeutender Faktor für Tumorprogression sowie ungünstige Krankheitsprognose gilt [42-50]. Insgesamt stellt die zielgerichtete Inhibition des PI3K/AKT-Signalwegs somit einen vielversprechenden pharmakologischen Ansatz zur Überwindung oder zum Hinauszögern der endokrinen Resistenz dar, indem die Sensitivität der Tumorzellen gegenüber der Antihormonbehandlung wiederhergestellt wird [43, 71]. Aufgrund der bisher fehlenden Verfügbarkeit von Inhibitoren des PI3K/AKT-Signalwegs in Deutschland bestand somit eine Versorgungslücke, die mit der Markteinführung von Capivasertib geschlossen wird.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Capivasertib

Mit dem oral bioverfügbaren Capivasertib (Truqap®), welches in Kombination mit FUL verabreicht wird, ist in Deutschland für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-mutiertem, ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom erstmalig ein pan-AKT-Inhibitor zugelassen: Capivasertib ist ein ATP-kompetitiver pan-AKT-Inhibitor aller drei Isoformen der Serin/Threonin-spezifischen Proteinkinase [47, 73]. Damit setzt Capivasertib zentral unterhalb der PI3K-Komponente des PI3K/AKT-Signalwegs an und kann eine Hyperaktivierung des Signalwegs nicht nur bei Patient:innen mit *AKT1*-Funktionsgewinnmutationen oder/und *PIK3CA*-Funktionsgewinnmutationen, sondern auch mit *PTEN*-Funktionsverlustmutationen kompensieren. Über diesen Wirkmechanismus führt Capivasertib zu einer Hemmung der Tumorproliferation und einer Förderung der Apoptose. Zudem ist Capivasertib sowohl für die Behandlung von postmenopausalen als auch von prä-/perimenopausalen Frauen sowie von Männern zugelassen. Wie die Studien FAKTION und CAPItello-291 gezeigt haben, ist Capivasertib darüber hinaus der erste PI3K/AKT-Signalweg-Inhibitor, der klinisch

nachgewiesen das Gesamtüberleben solch schwer kranker Patient:innen verlängern kann [87-89]. Dabei ist hervorzuheben, dass die unter Capivasertib gezeigte Verbesserung des Gesamtüberlebens – trotz der Ergänzung von Capivasertib zur Monotherapie mit FUL (*Add-on* Therapie) – mit einem bekannten und klinisch gut handhabbaren Sicherheitsprofil bei gleichzeitigem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht [90-92]. Demnach deckt Capivasertib als neuer, hochpotenter und gut verträglicher Wirkstoff mit neuem Wirkmechanismus eine große therapeutische Lücke, indem insbesondere das Gesamtüberleben verlängert, das Fortschreiten der Erkrankung hinausgezögert und zugleich der Einsatz einer für Patient:innen sehr belastenden Chemotherapie verzögert werden kann.

In der Gesamtschau wird deutlich, dass Capivasertib künftig dazu beiträgt, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei Patient:innen mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom zu decken. Dabei sind folgende Aspekte hervorzuheben:

- Capivasertib ist ein kompetitiver ATP-Inhibitor der Proteinkinase AKT, eines Schlüsselenzyms des PI3K/AKT-Signalwegs. Durch die Inhibition der Proteinkinase AKT wird die Hyperaktivierung des Signalwegs unterdrückt und damit die Tumorproliferation gehemmt.
- Mit Capivasertib ist in Deutschland erstmalig ein AKT-Inhibitor für die Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen, sowohl bei postmenopausalen Frauen als auch bei prä-/perimenopausalen Frauen sowie bei Männern.
- Capivasertib in Kombination mit FUL verbessert das Gesamtüberleben bei einem bekannten, klinisch gut handhabbaren Sicherheitsprofil und Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- Die Anwendung von Capivasertib kann zur Überwindung oder zum Hinauszögern einer endokrinen Resistenz führen, wodurch Patient:innen länger auf eine endokrine Therapie ansprechen und der Einsatz einer sehr belastenden Chemotherapie verzögert werden kann.
- Capivasertib in Kombination mit FUL hat bereits als Therapieempfehlung Einzug in die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome der AGO gehalten und wurde im Rahmen eines *Rapid Recommendation Update* in die Leitlinie zur Therapie des HR+/HER2- metastasierten Mammakarzinoms der ASCO aufgenommen.

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.

Das Mammakarzinom (ICD-10-Code: C50) ist weltweit die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen. In Deutschland entfallen bei Frauen hierauf etwa ein Drittel aller Tumorneuerkrankungen. Während im Laufe ihres Lebens jede achte Frau erkrankt, entfällt lediglich rund 1 % der Neuerkrankungen auf Männer [2, 3].

Um zuverlässige Angaben zur Entwicklung von Tumorerkrankungen in Deutschland zu erhalten, führen das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) regelmäßig die Daten der Landeskrebs-/tumorregister auf Bundesebene zusammen. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung beläuft sich die aktuelle Erhebung auf die Berichtsjahre 2019 und 2020 [2]. Der Bericht hebt hervor, dass die Daten für das erste Pandemiejahr 2020 analog zu fast allen europäischen und nordamerikanischen Krebsregistern, einen Rückgang der Neuerkrankungen gegenüber dem Vorjahr aufweisen, vermutlich aufgrund ausbleibender Diagnosen und Therapien während dieser Zeit. In Anbetracht dieser Unsicherheiten wird im aktuellen Bericht auch auf die sonst übliche Prognose von Inzidenzraten verzichtet [2]. Um diese Unsicherheiten bei der Darlegung der Inzidenz und Prävalenz zu berücksichtigen, werden im vorliegenden Dossier nur Daten bis einschließlich 2019 herangezogen. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz basieren auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD für die letzten fünf verfügbaren Berichtsjahre von 2015 bis 2019 [93, 94], wobei die rohen Prävalenz- und Inzidenzraten auf Grundlage des Bevölkerungsstands erwachsener Frauen und Männer in Deutschland berechnet wurden [95]. Die Angaben zu den weiteren relevanten epidemiologischen Maßzahlen sind den entsprechenden Jahresberichten entnommen [2, 24, 25] (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für das Mammakarzinom (ICD-10 C50) in Deutschland für 2015 – 2019

Maßzahl	2015	2016	2017	2018	2019 ^a	Mittelwert
Frauen						
1-Jahres-Inzidenz (Neuerkrankungen)	70.974	69.945	69.599	70.955	71.375	70.570
Bevölkerungsstand erwachsener Frauen	35.201.081	35.297.786	35.378.932	35.448.037	35.481.630	35.361.493
Rohe 1-Jahres-Inzidenzrate ^b (Rohe Erkrankungsrate)	201,6	198,2	196,7	200,2	201,2	199,6
Medianes Erkrankungsalter	64	64	65	64	65	64
Medianes Sterbealter	75	75	76	76	76	76
5-Jahres-Prävalenz	317.433	313.896	309.748	307.716	305.757	310.910
Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate ^b	901,8	889,3	875,5	868,1	861,7	879,3
Relative 5-Jahres Überlebensrate	87 %		88 %		88 %	88 %
Männer						
1-Jahres-Inzidenz	698	714	734	714	760	724
Bevölkerungsstand erwachsener Männer	33.648.926	33.753.605	33.875.273	33.973.748	34.007.179	33.851.746
Rohe 1-Jahres-Inzidenzrate ^b (Rohe Erkrankungsrate)	2,1	2,1	2,2	2,1	2,2	2,1
Medianes Erkrankungsalter	72	72	72	71	71	72
Medianes Sterbealter	75	75	77	76	75	76
5-Jahres-Prävalenz	2.780	2.846	2.783	2.772	2.813	2.799
Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate ^b	8,3	8,4	8,2	8,2	8,3	8,3
Relative 5-Jahres Überlebensrate	77 %		84 %		77 %	79 %

a: Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung beläuft sich die aktuelle Erhebung des ZfKD und der GEKID auf die Berichtsjahre 2019 und 2020. Der Bericht hebt hervor, dass die Daten für das erste Pandemiejahr 2020 analog zu fast allen europäischen und nordamerikanischen Krebsregistern, einen Rückgang der Neuerkrankungen gegenüber dem Vorjahr aufweisen, vermutlich aufgrund ausbleibender Diagnosen und Therapien während dieser Zeit. In Anbetracht dieser Unsicherheiten wird im aktuellen Bericht auch auf die sonst übliche Prognose von Inzidenzraten verzichtet. Um diese Unsicherheiten bei der Darlegung der Inzidenz und Prävalenz zu berücksichtigen, werden im vorliegenden Dossier nur Daten bis einschließlich 2019 herangezogen.

b: Je 100.000 erwachsene Einwohner:innen in Deutschland, basierend auf dem jeweiligen Bevölkerungsstand.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: [2, 24, 25, 93-96]

Inzidenz in Deutschland

Im Mittel wurde in den Jahren 2015 bis 2019 in Deutschland bei 70.570 Frauen und 724 Männern erstmalig ein Mammakarzinom diagnostiziert [93]. Dabei steigt das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter, sodass mit einem Anteil von etwa 83 % der Großteil der Frauen erst nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wird und das mediane Erkrankungsalter bei ungefähr 64 Jahren liegt. Im Vergleich zu Frauen erkranken Männer im Median mit 72 Jahren erst später [2, 24, 25] (vgl. Abbildung 3-4).

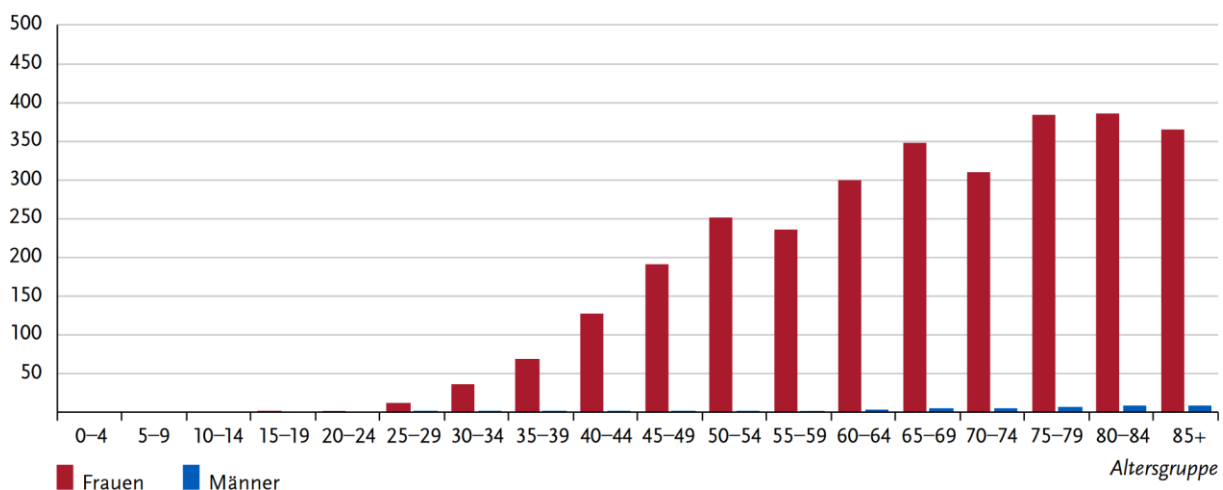


Abbildung 3-4: Altersspezifische Inzidenzraten je 100.000 nach Geschlecht für das Mammakarzinom (ICD-10 C50) in Deutschland

Quelle: [2]

Der detaillierten Aufschlüsselung der altersspezifischen Inzidenz nach Geschlecht für das Mammakarzinom in Deutschland (Tabelle 3-5) ist zu entnehmen, dass die Anzahl an Neuerkrankungen bei Betroffenen unter 18 Jahren einen verhältnismäßig so geringen Anteil an der jeweiligen 1-Jahres-Inzidenz ausmachen, dass die Angaben nur unzureichend aufgeschlüsselt für die entsprechenden Altersgruppen vorliegen. Vernachlässigt man diesen Anteil, ergibt sich anhand des Bevölkerungsstandes an erwachsenen Einwohner:innen in den Jahren 2015 bis 2019 eine mittlere Rohe 1-Jahres-Inzidenzrate von 199,6 pro 100.000 erwachsenen Frauen und 2,1 pro 100.000 erwachsenen Männern pro Jahr in

Deutschland (Tabelle 3-4). Die genauen Berechnungsschritte sind in der beigefügten Excel-Datei dargelegt [96].

Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz nach Geschlecht für das Mammakarzinom (ICD-10 C50) in Deutschland für 2015–2019

Altersgruppe	2015		2016		2017		2018		2019 ^a	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
0 - 4	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
5 - 9	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
10 - 14	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
15 - 19	5	<5	6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
20 - 24	39	<5	41	<5	39	<5	36	<5	44	<5
25 - 29	280	<5	314	<5	276	<5	285	<5	289	<5
30 - 34	806	<5	827	<5	835	<5	839	<5	862	<5
35 - 39	1.602	<5	1.609	7	1.704	6	1.933	6	1.787	10
40 - 44	3.177	14	3.109	11	2.967	17	2.872	13	2.995	11
45 - 49	6.139	25	5.712	30	5.427	22	5.434	26	5.028	22
50 - 54	8.645	45	8.737	41	8.374	40	8.667	37	8.462	39
55 - 59	7.267	50	7.332	60	7.069	59	7.590	62	7.854	73
60 - 64	8.112	82	7.847	69	7.920	88	8.058	77	8.495	80
65 - 69	8.130	97	8.349	93	8.641	103	8.783	97	9.050	105
70 - 74	7.083	110	6.204	100	6.206	88	5.898	100	5.893	101
75 - 79	8.589	129	8.782	140	8.712	133	8.444	128	8.385	126
80 - 84	5.261	80	5.579	86	6.019	98	6.669	102	6.940	116
≥85	5.839	57	5.497	72	5.409	76	5.446	64	5.288	74

a: Aufgrund von Unsicherheiten durch die Corona-Pandemie im Jahr 2020, werden im vorliegenden Dossier nur Daten bis einschließlich 2019 herangezogen.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [93]

Prävalenz in Deutschland

Die mittlere 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms in Deutschland beläuft sich für die Jahre 2015 bis 2019 auf 310.910 Frauen und 2.799 Männer [94], wobei in diesen Angaben alle Patient:innen unabhängig von ihrem Erkrankungsstatus enthalten sind. Darunter fallen demnach auch Patient:innen, welche bereits kurativ behandelt werden konnten. Somit ergibt sich anhand des Bevölkerungsstandes an erwachsenen Einwohner:innen in den Jahren 2015 bis 2019 eine mittlere Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate von 879,3 pro 100.000 erwachsenen Frauen und 8,3 pro 100.000 erwachsenen Männern pro Jahr in Deutschland (Tabelle 3-4). Die genauen Berechnungsschritte können der beigefügten Excel-Datei entnommen werden [96].

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.

Bei der Abschätzung der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung als auch der Verteilung auf kurativer und palliativer Situation innerhalb der nächsten 5 Jahre sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen. So ist zunächst anzunehmen, dass aufgrund von Verbesserungen in der Früherkennung bzw. der Teilnahme am Mammographie-Screening, welches seit dem 01. Juli 2024 auf die Altersgruppe bis 75 Jahre ausgeweitet wurde, mehr Vorstufen (DCIS) erkannt werden, sodass durch die entsprechende Therapie (Operation +/- Bestrahlung) invasive Mammakarzinome verhindert werden können und die Prognose der Patient:innen verbessert wird. Der Effekt dieser Ausweitung des Mammographie-Screenings auf die Entwicklung der Inzidenz- und Prävalenz ist nicht vollends abschätzbar. So steigt auf der einen Seite die Chance, dass Patient:innen erfolgreich kurativ behandelt werden. Auf der anderen Seite sind Patient:innen, bei denen keine Kuration erreicht wird und bei denen es in der Folge zum Fortschreiten der Erkrankung kommt, aufgrund einer im Zuge der Früherkennung ermöglichten potentiell besseren Prognose voraussichtlich über einen längeren Zeitraum als Bestandteil der Zielpopulation erfasst. Weiterhin ist auch in Hinblick auf Fortschritte in der Therapie von Patient:innen mit Mammakarzinom davon auszugehen, dass sich sowohl die Chance einer erfolgreichen Kuration als auch die Überlebenschance individueller Patient:innen erhöhen kann und die entsprechende Auswirkung auf die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz nicht klar abschätzbar ist. Zudem ist die demografische Entwicklung zu berücksichtigen. Infolge der gestiegenen Lebenserwartung nimmt auch die Wahrscheinlichkeit zu, dass Patient:innen im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom erkranken.

Insgesamt ist die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz somit von miteinander interagierenden Faktoren abhängig, welche eine adäquate Prognose erschweren. Weiterhin kommt hinzu, dass die aktuellsten Daten des ZfKD und der GEKID für das Berichtsjahr 2020 vermutlich aufgrund ausbleibender Diagnosen und Therapien während der Corona-Pandemie mit Unsicherheiten behaftet sind, weswegen der entsprechende Bericht auch auf die sonst übliche Prognose der Inzidenzraten verzichtet [2].

In Anbetracht der den epidemiologischen Maßzahlen für das Mammakarzinom (siehe Tabelle 3-4) unterliegenden Schwankungen für die Zeiträume von 2015 bis 2019 und der Unsicherheit durch die Corona-Pandemie, wird für die Vorausberechnung der Inzidenz für die nächsten fünf Jahre zunächst der Mittelwert der rohen 1-Jahres-Inzidenzraten für den angegebenen Zeitraum von 2015 – 2019 gebildet. Für die Vorausberechnung der Prävalenz wird analog vorgegangen und der Mittelwert der rohen 5-Jahres-Prävalenzrate über den Zeitraum von 2015 – 2019 berechnet. Für Frauen ergibt sich eine durchschnittliche rohe 1-Jahres-Inzidenzrate von 199,6 pro 100.000 und für Männer von 2,1 pro 100.000 erwachsene Einwohner:innen in Deutschland. Diese so erhaltenen Mittelwerte der rohen 1-Jahres-Inzidenzrate werden anschließend anhand des vorausberechneten Bevölkerungsstands basierend auf den Angaben des statistischen Bundesamtes für erwachsene Einwohner:innen in Deutschland auf die Jahre 2024 bis 2029

extrapoliert (siehe Tabelle 3-6). Wie im Schnitt bereits den verfügbaren Angaben aus den Vorjahren zu entnehmen ist, sind auch für die kommenden fünf Jahre keine gravierenden Schwankungen in der 1-Jahres-Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für das Mammakarzinom in Deutschland zu erwarten. Die genauen Berechnungsschritte sind der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [96].

Tabelle 3-6: Prognose der 1-Jahres-Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für das Mammakarzinom (ICD-10 C50) in Deutschland für 2024 – 2029

Jahr	Prognose Bevölkerungs- stand ^a	Rohe 1-Jahres- Inzidenzrate ^b	1-Jahres- Inzidenz	Rohe 5-Jahres- Prävalenzrate ^b	5-Jahres- prävalenz
Frauen					
2024	35.964.200	199,6	71.772	879,3	316.224
2025	36.000.700	199,6	71.845	879,3	316.545
2026	36.035.800	199,6	71.915	879,3	316.854
2027	35.054.700	199,6	71.953	879,3	317.020
2028	36.072.700	199,6	71.989	879,3	317.178
2029	36.075.100	199,6	71.994	879,3	317.199
Männer					
2024	34.175.800	2,1	731	8,3	2.826
2025	34.199.100	2,1	731	8,3	2.828
2026	34.223.000	2,1	732	8,3	2.830
2027	34.232.500	2,1	732	8,3	2.830
2028	34.242.600	2,1	732	8,3	2.831
2029	34.239.700	2,1	732	8,3	2.831
a: Variante G2-L2-W2: Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2070 für Jungen 84,6/ Mädchen 88,2 Jahre, Rückgang Wanderungssaldo von 1,3 Mill. in 2022 auf 250.000 in 2033; erwachsene Bevölkerung b: Je 100.000 erwachsene Einwohner:innen in Deutschland Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [93, 94, 96, 97]					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL <u>Teilpopulation a1:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC und Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	27 – 1.130	24 – 1.013
Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL <u>Teilpopulation a2:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC und Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	232 – 7.986	208 – 7.160
Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL <u>Teilpopulation a3:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC und Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	2 – 71	2 – 61

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL <u>Teilpopulation b1:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC und Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	69 – 2.905	61 – 2.605
Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL <u>Teilpopulation b2:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC und Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	344 – 11.830	308 – 10.607
Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL <u>Teilpopulation b3:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC und Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie Männer; endokrine Vortherapie aBC	5 – 139	4 – 119
a: Anzahl der Patient:innen in der GKV ermittelt unter Verwendung eines GKV-Anteils von 89,7 % für Frauen und 85,7 % für Männer. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

Anwendungsgebiet von Capivasertib

Capivasertib in Kombination mit FUL ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie [69].

Beschreibung des epidemiologischen Modells zur Herleitung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Capivasertib ist entsprechend des Anwendungsgebiets durch folgende Eigenschaften charakterisiert:

- Erwachsene Patient:innen mit Mammakarzinom
- Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium
- ER+/HER2- Rezeptorstatus
- Versagen einer endokrinen bzw. endokrin-basierten Vortherapie und Eignung für eine weitere endokrine Therapie
- *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alteration

Weiterhin wurde die Zielpopulation im Rahmen des o. g. Beratungsgesprächs vom G-BA basierend auf dem biologischen Geschlecht, dem Menopausenstatus der Patient:innen sowie dem Zeitpunkt der endokrinen Vortherapie in die Teilpopulationen a1 bis a3 und b1 bis b3 unterteilt (vgl. Abschnitt 3.1):

- Teilpopulation a1 (prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie)
- Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie)
- Teilpopulation a3 (Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie)
- Teilpopulation b1 (prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC)
- Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC)
- Teilpopulation b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC)

Demnach umfasst die Zielpopulation von Capivasertib nur einen Teil der insgesamt am Mammakarzinom erkrankten Patient:innen. Zur Herleitung der Größe der Zielpopulation differenziert nach den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen wurde ein epidemiologisches Modell aufgestellt, dessen Berechnungsschritte in Tabelle 3-8 und Abbildung 3-5 zusammenfassend dargestellt sind und nachfolgend im Detail erläutert werden. Dabei wurden Daten aus diversen Publikationen und Registern zusammengetragen. Zur Berücksichtigung der zugrundeliegenden Unsicherheiten werden für die einzelnen Schritte im Regelfall Spannen für die ermittelten Anteile verwendet und als Ober- und Untergrenze dargestellt. Die genauen Berechnungsschritte sind der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [96].

Dennoch möchte AstraZeneca hervorheben, dass entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 3.1 prä-/perimenopausale Frauen mit Ovarialsuppression aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften definitionsgemäß, funktionell und laborchemisch mit postmenopausalen Frauen gleichzusetzen sind. Zudem ist im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet davon auszugehen, dass nur in zu vernachlässigbaren Einzelfällen bei prä-/perimenopausalen Frauen noch eine Funktion der Ovarien bestehen könnte. Entgegen der Festlegung durch den G-BA ist eine Differenzierung der Zielpopulation

auf Basis des Menopausenstatus demnach nicht sachgerecht, sodass die Teilpopulation a1 als Bestandteil der Teilpopulation a2 sowie die Teilpopulation b1 als Bestandteil der Teilpopulation b2 betrachtet werden sollte. Daher erfolgt eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Gründe für den postmenopausalen Status. Unterschieden wird zwischen natürlichen Ursachen (Alter ≥ 60 Jahre oder < 60 Jahre, sofern gemäß CSP seit ≥ 12 Monaten amenorrhöisch), bilateraler Ovariectomie und medikamentös induzierter Menopause durch Gabe von LHRH-Agonisten. Die Zielpopulation von Capivasertib wird gemäß der vom G-BA definierten Unterteilung des Anwendungsgebiets in sechs Teilpopulationen unterteilt.

Tabelle 3-8: Übersicht zur schrittweisen Ermittlung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation von Capivasertib

Schritt	Beschreibung	Berechnungsgrundlage
Schritt 1	Patient:innen mit Mammakarzinom (ICD-10 C50) in Deutschland	Untergrenze: Prognose der Inzidenz für 2024 Obergrenze: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz für 2024 Für Frauen (Teilpopulation 1 und 2) und Männer (Teilpopulation 3)
Schritt 2	Patient:innen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	Untergrenze: Anteile von Patient:innen in den UICC-Stadien IIIC und IV bei Erstdiagnose Obergrenze: Anteile von Patient:innen in den UICC-Stadien IIIC und IV bei Erstdiagnose + Anteile von Patient:innen mit Progredienz in die UICC-Stadien IIIC (lokale/lokoregionale Rezidive mit palliativer Behandlung) und IV
Schritt 3	Patient:innen mit ER+/HER2-Rezeptorstatus	Spanne des Anteils von Patient:innen mit HR+/HER2-Rezeptorstatus abzüglich der Spanne des Anteils von Patient:innen mit ER-/PR+ Rezeptorstatus
Schritt 4	Patient:innen mit prä-/perimenopausalem oder postmenopausalem Status	Spanne der Anteile von Patient:innen mit prä-/perimenopausalem (TP 1) und postmenopausalem Status (TP 2)
Schritt 5	Patient:innen mit endokriner Vortherapie im (neo-)adjuvanten oder metastasiertem Setting und Eignung für eine weitere endokrine Therapie	(Neo-)adjuvante endokrine Vortherapie (Teilpopulation a1 bis a3): Anteil von Patient:innen mit endokriner Vortherapie x Anteil von Patient:innen mit (neo-)adjuvanter endokriner Vortherapie x Spanne des Anteils von Patient:innen ohne viszerale Krise Endokrine Vortherapie im aBC (Teilpopulation b1 bis b3): Anteil von Patient:innen mit endokriner Vortherapie x Anteil von Patient:innen mit endokriner Vortherapie im aBC x Spanne des Anteils von Patient:innen ohne viszerale Krise

Schritt	Beschreibung	Berechnungsgrundlage
Schritt 6	Patient:innen, mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alteration	<p>Spanne des Anteils von Patient:innen mit <i>PIK3CA</i>-Alteration + Mittelwert des Anteils von Patient:innen mit <i>AKT1</i>-Alteration + Mittelwert des Anteils von Patient:innen mit <i>PTEN</i>-Alteration</p> <p>Für prä-/perimenopausale Frauen (Teilpopulation a1 und b1): Berücksichtigung aller Werte aus der Literatur, mit Ausnahme von Patientenkollektiven, die nur postmenopausale Frauen umfassen.</p> <p>Für postmenopausale Frauen (Teilpopulation a2 und b2): Berücksichtigung aller Werte aus der Literatur.</p>
Schritt 7	Patient:innen in der GKV	Anteil gesetzlich versicherter Patient:innen an der deutschen Gesamtbevölkerung
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

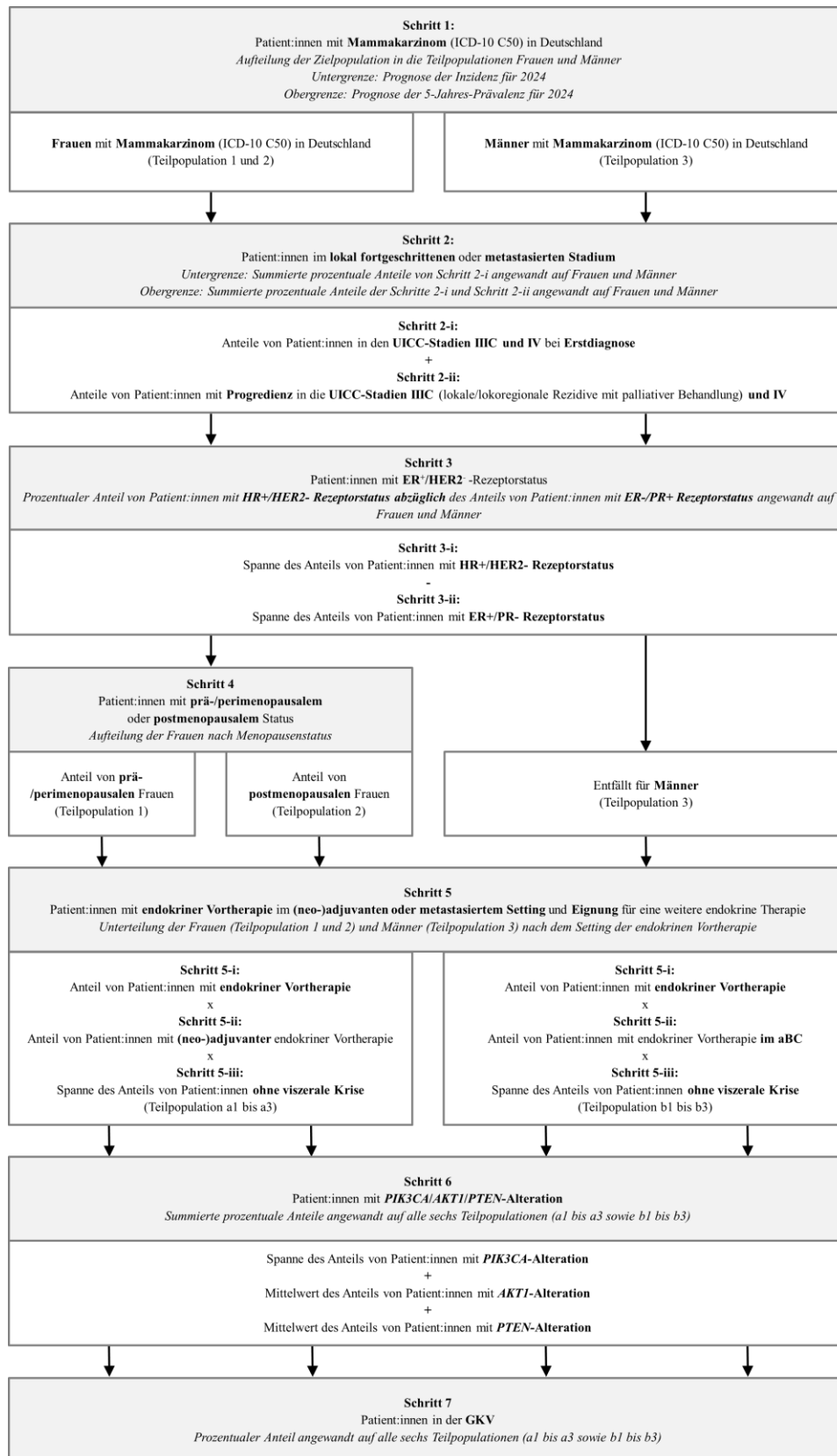


Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur schrittweisen Ermittlung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation von Capiasertib
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Schritt 1: Patient:innen mit Mammakarzinom in Deutschland

Die Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation bildet die Gesamtzahl an Patient:innen, welche in Deutschland bereits am Mammakarzinom erkrankt sind oder innerhalb eines Jahres voraussichtlich neu erkranken. Zur Berücksichtigung der Unsicherheiten aufgrund der Corona-Pandemie wird im vorliegenden Dossier eine Datenbankabfrage beim ZfKD für die letzten fünf Berichtsjahre von 2015 bis 2019 für eine Prognose der Werte im aktuellen Jahr 2024 herangezogen [93, 94]. Entsprechend der Darlegung in Abschnitt 3.2.3, wurden aus den Angaben des ZfKD und des statistischen Bundesamts die rohe 1-Jahres-Inzidenzrate sowie die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate berechnet und auf die Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2024 angewendet (siehe Tabelle 3-6). Demnach ergibt sich, dass im Jahr 2024 schätzungsweise bei 71.772 Frauen und 731 Männern in Deutschland erstmalig ein Mammakarzinom diagnostiziert wird. Unter der Annahme, dass bereits alle aktuell erkrankten Patient:innen medikamentös behandelt werden, stellt diese Inzidenz eine absolute Untergrenze dar. Für die Obergrenze wird die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 316.224 Frauen und 2.826 Männern herangezogen.

So wird für die Berechnung der Zielpopulation im ersten Berechnungsschritt eine prognostizierte Inzidenz des Mammakarzinoms von **71.772** für **Frauen (Teilpopulation 1 und 2 gemäß G-BA)** und **731** für **Männer (Teilpopulation 3 gemäß G-BA)** als **Untergrenze** festgelegt. Für die **Obergrenze** wird die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2024 angesetzt, wodurch sich für **Frauen** ein Wert von **316.224** und für **Männer** von **2.826** ergibt.

Schritt 2: Patient:innen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Im zweiten Berechnungsschritt wird der Anteil von Patient:innen mit aBC berücksichtigt. Aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit werden ab diesem Schritt für Männer die gleichen Annahmen wie für Frauen getroffen. Da Männer kein regelhaftes Mammographie-Screening durchlaufen und die Erkrankung demnach voraussichtlich erst später entdeckt wird, ist hierbei davon auszugehen, dass die Anzahl der männlichen Patient:innen geringfügig unterschätzt wird. Für Patient:innen mit aBC ist eine Tumoresektion mit kurativer Intention oder eine Strahlentherapie nicht mehr möglich oder wird nicht als sinnvoll bzw. medizinisch indiziert erachtet [8]. Diese Patient:innen, die nur noch eine palliative Therapie erhalten, werden im vorliegenden Dossier den UICC-Stadien IIIc (lokal fortgeschritten) und IV (metastasiert) zugeordnet.

Schritt 2-i: Patient:innen in den UICC-Stadien IIIc und IV bei Erstdiagnose

Zur Ermittlung des Anteils von Patient:innen in den genannten UICC-Stadien sind zunächst die entsprechenden UICC-Stadieneinteilungen bei Erstdiagnose einzubeziehen. Den publizierten Daten des ZfKD am RKI und der GEKID ist zu entnehmen, dass sich 9 % der in den Berichtsjahren 2019 und 2020 neu erkrankten Patient:innen, von denen Angaben vorlagen, zum Diagnosezeitpunkt im UICC-Stadium IV befanden [2]. Da der Bericht jedoch nicht das UICC-Stadium IIIc differenziert, wurden zusätzlich die individuellen Landeskrebsregister gesichtet. Unter Herausrechnung der Patient:innen, von denen keine Angaben vorlagen, ergibt

sich aus den Daten des Landeskrebsregisters Hessen im Berichtsjahr 2016 für Neuerkrankungen mit UICC-Stadium IIC ein Anteil von 1,8% und aus den Daten des Landeskrebsregisters Sachsen im Berichtsjahr 2021 ein Anteil von 1 % [98, 99]. Weitere Werte konnten aus den übrigen Krebsregistern nicht identifiziert werden, sodass aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit Unsicherheiten bezüglich des Anteils von Patient:innen im UICC-Stadium IIC bei Erstdiagnose bestehen. Basierend auf den Angaben der beiden Landesregister zum UICC-Stadium IIC sowie der publizierten Werte des ZfKD am RKI und der GEKID zum UICC-Stadium IV, welche auch die Daten der individuellen Landesregister umfassen, kann eine Spanne von 10,0 – 10,8 % für Patient:innen mit aBC bei Erstdiagnose angenommen werden.

Schritt 2-ii: Patient:innen mit Progredienz in die UICC-Stadien IIC und IV

Weiterhin wird für die Obergrenze, welche auf der 5-Jahres-Prävalenz basiert, der Anteil von Patient:innen berücksichtigt, der erst im Verlauf der Erkrankung eine Progredienz in die UICC-Stadien IIC und IV erleidet. Dabei können eine Krankheitsprogression oder ein Rezidiv noch Jahre oder sogar Jahrzehnte nach der vorherigen Therapie auftreten [4, 28, 29]. Als Näherung für den Anteil von Patient:innen mit Progredienz in das UICC-Stadium IV zeigen Daten des Tumorregisters München (TRM), dass innerhalb von 15 Jahren nach Erstdiagnose bei 19,4 % der weiblichen Patient:innen Metastasen aufgetreten sind [28]. Für die Ermittlung des Anteils von Patient:innen, die erst im Verlauf ihrer Erkrankung in das UICC-Stadium IIC fortschreiten, liegen hingegen keine unmittelbaren Daten vor. Als Grundlage für eine Schätzung wird zunächst eine Analyse des TRM herangezogen, gemäß welcher 10 % der Patient:innen innerhalb von 10-Jahren ein Lokalrezidiv erleiden [29]. Dies deckt sich mit den Angaben der S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“, dass Lokalrezidive in 5 – 10 % der Fälle innerhalb von 10 Jahren nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung auftreten [4]. Weiterhin wird in der S3-Leitlinie darauf hingewiesen, dass ungefähr 30 % der Lokalrezidive lediglich mit einer palliativen Zielsetzung therapiert werden. Basierend auf diesen Angaben kann geschätzt werden, dass etwa 1,5 – 3 % der neu erkrankten Patient:innen aus den UICC-Stadien I – IIB im Krankheitsverlauf in das UICC-Stadium IIC fortschreiten. In Hinblick auf mögliche Limitationen ist an dieser Stelle hervorzuheben, dass die Progredienz in die UICC-Stadien IIC und IV, also zum aBC, von der (neo-)adjuvanten Vortherapie abhängt. Da der Beginn des Diagnosezeitraums der TRM-Survey mit dem Jahr 1998 bereits weit zurückliegt und sich die Therapiesituation des frühen Mammakarzinoms seitdem verbessert hat, ist davon auszugehen, dass die Angaben zur Progredienz eine Überschätzung darstellen. Dennoch bilden die Analysen des TRM insbesondere für den deutschen Versorgungskontext die bestverfügbare Datenquelle für die Abschätzung der Progredienz. Somit ergibt sich für den Anteil von Patient:innen mit Progression zum aBC insgesamt ein Anteil von 22,4 %.

Schritt 2 gesamt

Aus den ermittelten Werten zur UICC-Stadieneinteilung bei Erstdiagnose ergibt sich als **Untergrenze** ein Anteil von **10,0 %**. Unter Berücksichtigung der oberen Spanne von 10,8 % der Patient:innen mit aBC bei Erstdiagnose und zusätzlicher Berücksichtigung der Progredienz in die UICC-Stadien IIC und IV wird für die **Obergrenze** ein Gesamtanteil von **33,2 %**

angenommen. Insgesamt berechnet sich demnach für **Patient:innen mit aBC** eine Spanne von **7.177 – 104.986 Frauen** und **73 – 938 Männern**.

Schritt 3: Patient:innen mit ER+/HER2- Rezeptorstatus

Schritt 3-i: Patient:innen mit HR+/HER2- Rezeptorstatus

Zur Herleitung des Anteils an aBC Patient:innen mit einem ER+/HER2-Rezeptorstatus wird für das vorliegende Dossier primär eine im Jahr 2020 publizierte Auswertung des PRAEGNANT-Registers [100] und die für das Dossier erfolgte Datenabfrage bei der Kommission Mamma der AGO [101, 102] herangezogen. Im Kollektiv des PRAEGNANT-Registers wurde zwischen Juli 2014 und Mai 2019 bei 64 % der Patient:innen (1.803 von 2.816) ein HR+/HER2-Rezeptorstatus festgestellt. Demgegenüber schätzt die Kommission Mamma der AGO anhand ihrer Daten für das Jahr 2022, dass bei 68 % der Patient:innen (1.263 von 1.862) ein HR+/HER2-Rezeptorstatus vorlag. Hierbei ist zu beachten, dass sich diese Werte lediglich auf das metastasierte Mammakarzinom beziehen. Es ist jedoch biologisch und klinisch nicht davon auszugehen, dass wesentliche Unterschiede zu Patient:innen im lokal fortgeschrittenen Stadium bestehen. Darüber hinaus bilden Patient:innen im lokal fortgeschrittenen Stadium nur einen kleinen Anteil aller Patient:innen mit aBC ab (vgl. Anteile UICC-Stadium IIC gegenüber IV in Schritt 2), sodass diese Limitation lediglich in einer geringfügigen Unsicherheit resultiert. Während die Daten somit nicht explizit auf einen ER+/HER2- Rezeptorstatus abstellen, können die Patientenkollektive demgegenüber als repräsentativ für den aktuellen deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Spezifische Angaben zum Anteil des ER+/HER2- Rezeptorstatus aus der verfügbaren Sekundärliteratur sind jedoch, gemäß den Ausführungen des IQWiG in der Nutzenbewertung von Elacestrant, hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext stark limitiert und mit vielen Unsicherheiten behaftet [103], sodass diese für das vorliegende Dossier nicht herangezogen werden.

Schritt 3-ii: Patient:innen mit ER+/PR- Rezeptorstatus

Um den Anteil von Patient:innen mit ER+/HER2- Rezeptorstatus aus den Angaben des PRAEGNANT-Registers und den Daten der Kommission Mamma der AGO abzuleiten, ist der Anteil von Patient:innen mit ER-/PR+ Rezeptorstatus zu berücksichtigen. Fehlklassifizierungen aufgrund von methodischen Fehlern und Schwächen haben dazu geführt, dass die Existenz des ER-/PR+ Rezeptorstatus in der Literatur kontrovers diskutiert wird. Dennoch hat sich in mehreren Studien gezeigt, dass der Rezeptorstatus in 34,5 – 55,1 % von zuvor als ER-/PR+ klassifizierten Tumorbiopsien durch eine erneute Untersuchung bestätigt werden kann [9-11]. Auf Grundlage der im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche identifizierten Publikationen ist davon auszugehen, dass der Anteil des ER-/PR+ Rezeptorstatus am Mammakarzinom insgesamt zwischen 0,3 – 4,0 % liegt [9, 10, 104-107]. Spezifische Angaben zum Anteil des ER-/PR+ Rezeptorstatus am HR+/HER2- Rezeptorstatus liegen hingegen nicht vor. Demnach ergibt sich eine geringfügige Unsicherheit daraus, dass der

ER/PR+ Rezeptorstatus auch beim HR+/HER2+ Mammakarzinom auftreten kann, welches gemäß Literatur etwa einen Anteil von 10 % ausmacht [108].

Schritt 3 gesamt

Insgesamt wird für die Berechnung der Zielpopulation ein Anteil von **60,0 – 67,7 %** für **Patient:innen mit ER+/HER2- Rezeptorstatus** angenommen. Dieser setzt sich im Wesentlichen zusammen aus dem Anteil von Patient:innen mit HR+/HER2-Rezeptorstatus abzüglich des Anteils von Patient:innen mit ER-/PR+ Rezeptorstatus. Somit ergibt sich für den Anteil der Patient:innen mit mit ER+/HER2- Rezeptorstatus eine geschätzte Spanne von **4.306 – 71.076 Frauen** und **44 – 635 Männern**.

Schritt 4: Patient:innen mit prä-/perimenopausalem- oder postmenopausalem Status

Für die Anteile von Frauen mit prä-/perimenopausalem- (Teilpopulation 1 gemäß G-BA) und postmenopausalem Status (Teilpopulation 2 gemäß G-BA) liegen mit einer im Jahr 2018 publizierten Auswertung des PRAEGNANT-Registers [109] und der für das Dossier erfolgten Datenabfrage bei der Kommission Mamma der AGO [101, 102] belastbare Zahlenwerte für aBC-Patient:innen mit HR+/HER2-Rezeptorstatus vor. Anhand der zwischen Juli 2014 und Mai 2017 im PRAEGNANT-Register eingeschlossenen Patient:innen, kann der Anteil postmenopausaler Frauen mit einer Untergrenze von 84,8 % und einer Obergrenze von 86,5 % angegeben werden. Die Untergrenze basiert auf dem Anteil der 812 postmenopausalen Patient:innen an allen 958 Patient:innen des Kollektivs. Zur Ableitung der Obergrenze wurden zu den 812 postmenopausalen Patient:innen 17 weitere Patient:innen im Alter zwischen 45 und 55 Jahren mit unbekanntem Menopausenstatus hinzugerechnet. Die Datenabfrage bei der Kommission Mamma der AGO ergab für den Anteil von postmenopausalen Patient:innen vergleichbare Werte. Demnach waren 614 der 762 Patient:innen, also 83,2 %, mit HR+/HER2-Rezeptorstatus und metastasiertem Mammakarzinom im Jahr 2022 postmenopausal.

Aufgrund dieser für aBC-Patient:innen mit HR+/HER2-Rezeptorstatus repräsentativen Zahlen kann auf die mit Unsicherheiten behaftete Herleitung des Menopausenstatus mittels Altersgruppen bei Erstdiagnose verzichtet werden. Wie bereits in Berechnungsschritt 3 dargelegt, besteht zwar eine mögliche Limitation hinsichtlich fehlender Angaben zum UICC-Stadium IIIC, jedoch ist nicht von wesentlichen Unterschieden zu Patient:innen im lokal fortgeschrittenen Stadium auszugehen. Darüber hinaus bilden Patient:innen im lokal fortgeschrittenen Stadium nur einen kleinen Teil der Grundgesamtheit an Patient:innen mit aBC (vgl. Anteile UICC-Stadium IIIC gegenüber IV in Schritt 2), sodass diese Limitation lediglich in einer geringfügigen Unsicherheit resultiert.

Für die Berechnung der Zielpopulation ergibt sich somit ein Anteil von **13,5 – 16,8 %** an **prä-/perimenopausalen Patient:innen (Teilpopulation 1 gemäß G-BA)**, mit einer Spanne für die Gesamtzahl an Patient:innen in Teilpopulation 1 von **581 – 11.941**. Für die Teilpopulation der **postmenopausalen Patient:innen (Teilpopulation 2 gemäß G-BA)** resultiert ein Anteil von **83,2 – 86,5 %**, woraus sich für die Gesamtzahl an Patient:innen in Teilpopulation 2 eine Spanne von **3.583 – 61.481** ergibt.

Schritt 5: Patient:innen mit endokriner Vortherapie im (neo-)adjuvanten oder metastasiertem Setting und Eignung für eine weitere endokrine Therapie

Im fünften Berechnungsschritt wird der Anteil von Patient:innen mit endokriner Vortherapie berücksichtigt. Dabei erfolgt eine Differenzierung der Anteile von Patient:innen mit einer (neo-)adjuvanten endokrinen Vortherapie ohne Behandlung im aBC (Teilpopulation a1 bis a3) und denjenigen Patient:innen, die bereits eine endokrine Vortherapie im aBC (Teilpopulation b1 bis b3) erhalten haben. Zusätzlich wird in beiden Fällen auf denjenigen Anteil von Patient:innen eingegrenzt, der für eine weitere endokrine Therapie geeignet ist.

Schritt 5-i: Patient:innen mit endokriner Vortherapie

Für belastbare Daten zur endokrinen Vortherapie von aBC-Patient:innen, wird auch an dieser Stelle die Datenabfrage bei der Kommission Mamma der AGO [101, 102] herangezogen. Aus den Daten kann berechnet werden, dass im zugrundeliegenden Patientenkollektiv 66,1 % der prä-/perimenopausalen Frauen und 61,9 % der postmenopausalen Frauen endokrin vortherapiert sind. Aufgrund der bereits beschriebenen limitierten Datenverfügbarkeit für Männer, wird für die entsprechenden Teilpopulationen jeweils ein Mittelwert aus den entsprechenden Angaben für prä-/perimenopausale und postmenopausale Patient:innen herangezogen. Demnach wird angenommen, dass 64,0 % der männlichen Patient:innen eine endokrine Vortherapie erhalten hat.

Schritt 5-ii: Differenzierung des Settings, in welchem die endokrine Vortherapie verabreicht wurde

Weiterhin geht aus der Datenabfrage hervor, in welchem Setting ((neo-)adjuvant vs. metastasiert) die endokrine Vortherapie jeweils stattgefunden hat. Demnach haben 28,0 % der vorbehandelten prä-/perimenopausalen Patient:innen mit HR+/HER2- Mammakarzinom ihre endokrine Therapie ausschließlich im (neo-)adjuvanten Setting erhalten, wohingegen bei 72,0 % bereits eine Behandlung im metastasierten Stadium erfolgte. Von den vorbehandelten postmenopausalen Patient:innen mit HR+/HER2- Mammakarzinom wurden 40,3 % ausschließlich im (neo-)adjuvanten Setting und 59,7 % bereits im metastasierten Stadium endokrin vortherapiert. Für die vorbehandelten Männer wird entsprechend angenommen, dass ein Anteil von 34,2 % ausschließlich eine (neo-)adjuvante endokrine Therapie erhalten hat und 65,9 % bereits im metastasierten Stadium endokrin vorbehandelt wurden.

Schritt 5-iii: Patient:innen mit Eignung für eine weitere endokrine Therapie

Um den Anteil der Patient:innen mit Eignung für eine weitere endokrine bzw. endokrin-basierte Therapie abzuleiten, wird die Annahme getroffen, dass gemäß der evidenzbasierten Leitlinien alle Patient:innen mit HR+/HER2- Mammakarzinom nach einer endokrinen Vortherapie auch weiterhin für eine endokrine bzw. endokrin-basierte Therapie geeignet sind, unter Ausschluss derjenigen Patient:innen, die aufgrund ihrer Krankheitsprogression eine schnelle Remission erreichen müssen [4, 8]. Da die Datenerhebung der Kommission Mamma der AGO auf ein Kollektiv mit einem hohen Behandlungsdruck fokussiert, wurden hier nur Daten zu denjenigen Patient:innen erfasst, die aktuell mit einer Chemotherapie, einer zielgerichteten Therapie oder einer Immunkrebstherapie behandelt werden, wodurch die Eignung der Patient:innen für eine weitere endokrine Therapie nicht abgeleitet werden kann. Laut den Ausführungen der ESMO

umfasst das Kollektiv, welches eine schnelle Remission erreichen muss, lediglich Patient:innen mit einer viszeralen Krise – einer durch viszerale Metastasen (z. B. in der Leber) ausgelösten, schweren Funktionsstörung der Organe mit drohendem Ausfall [8]. Bei einer viszeralen Krise ist gemäß den relevanten Leitlinien eine endokrine bzw. endokrin-basierte Therapie nicht generell empfohlen und stattdessen, jedoch nicht zwangsläufig, eine Chemotherapie zum Erreichen einer schnellen Remission bei der Behandlung der Patient:innen vorzuziehen [4, 8]. Dabei wird geschätzt, dass 10 – 15 % der Patient:innen in der Erstlinientherapie des aBC von einer viszeralen Krise betroffen sind [8]. Hierbei wird keine Unterscheidung der Patient:innen nach dem Zeitpunkt bzw. dem Setting der endokrinen Vortherapie oder dem Menopausenstatus der weiblichen Patient:innen vorgenommen. So wird für die Eignung von Patient:innen für eine endokrine Therapie nach erfolgter endokriner Vortherapie von einem Anteil von 85 – 90 % für alle Teilpopulationen ausgegangen.

Schritt 5 gesamt

Zusammenfassend ergeben sich somit unter Verrechnung der genannten Anteile aus den Schritten 5-i bis 5-iii folgende Werte für Patient:innen mit **(neo-)adjuvanter endokriner Vortherapie** und Eignung für eine weitere endokrine Therapie: für **prä-/perimenopausale Patient:innen (Teilpopulation a1)** ein Anteil von **15,7 – 16,7 %** und eine geschätzte Gesamtspanne von **91 – 1.990** Patient:innen, für **postmenopausale Patient:innen (Teilpopulation a2)** von **21,2 – 22,4 %** bzw. **760 – 13.801** Patient:innen und für **männliche Patient:innen (Teilpopulation 3)** von **18,5 – 19,6 %** bzw. **8 – 124** Patient:innen. Für Patient:innen mit einer **endokrinen Vortherapie im aBC** sind es Anteile von **40,5 – 42,9 %** und eine geschätzte Gesamtspanne von **235 – 5.117** für **prä-/perimenopausale Patient:innen (Teilpopulation b1)**, **31,4 – 33,3 %** bzw. **1.125 – 20.444** für **postmenopausale Patient:innen (Teilpopulation b2)** und **35,9 – 38,1 %** bzw. **16– 242** für **männliche Patient:innen (Teilpopulation b3)**. Eine detaillierte Übersicht zu diesem Berechnungsschritt ist separat für die festgelegten Teilpopulationen in Tabelle 3-9 dargelegt.

Tabelle 3-9: Detaillierte Übersicht zu den Berechnungen der Angaben aus Schritt 5

Teilpopulation	Schritt 5-i	Schritt 5-ii	Schritt 5-iii	Schritt 5 gesamt	
	Anteil ^a	Anteil ^b	Anteil ^c	Anteil	Patienten- zahl
a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	66,1 %	28,0 %	85,0 % – 90,0 %	15,7 % – 16,7 %	91 – 1.990
a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	61,9 %	40,3 %		21,2 % – 22,4 %	760 – 13.801
a3 ^d Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	64,0 %	34,2 %		18,5 % – 19,6 %	8 – 124

Teilpopulation	Schritt 5-i	Schritt 5-ii	Schritt 5-iii	Schritt 5 gesamt	
	Anteil ^a	Anteil ^b	Anteil ^c	Anteil	Patienten- zahl
b1 prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	66,1 %	72,0 %		40,5 %	235
				–	–
b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	61,9 %	59,7 %		42,9 %	5.117
				–	–
b3 ^d Männer; endokrine Vortherapie aBC	64,0 %	65,9 %		31,4 %	1.125
				–	–
				33,3 %	20.444
				35,9 %	16
				–	–
				38,1 %	242

a: Patient:innen mit endokriner Vortherapie
b: Differenzierung des Settings, in welchem die endokrine Vortherapie verabreicht wurde
c: Patient:innen mit Eignung für eine weitere endokrine Therapie
d: Aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit wird für Männer der Mittelwert der Anteile für prä-/perimenopausale und postmenopausale Frauen herangezogen.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quellen: [8, 101, 102]

Schritt 6: Patient:innen, mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration

Zur Abschätzung des Anteils an Patient:innen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alteration wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, in der insgesamt 33 Publikationen mit Angaben zu Anteilen des Alterationsstatus bei Patient:innen mit Mammakarzinom identifiziert werden konnten (siehe Tabelle 3-10). Dabei wurden für das vorliegende Dossier aus jeder Publikation lediglich die Alterationsanteile der Teilpopulation mit der größten Übereinstimmung zur Zielpopulation herangezogen (z. B. aBC, ER+/HER2- Rezeptorstatus, endokrine Vortherapie). Aufgrund der insgesamt unzureichenden Datenlage wurden jedoch auch Kollektive eingeschlossen, welche nicht spezifisch auf die o. g. Charakteristika der Zielpopulation von Capivasertib abstellen. So basieren nicht alle Angaben auf dem konkreten Stadium oder Rezeptorstatus. Zudem sind kaum Angaben in Abhängigkeit einer Vortherapie oder Eignung für eine weitere endokrine Therapie verfügbar. Die herangezogenen Alterationsanteile können daher eine Unterschätzung darstellen, da ein ER+/HER2- Rezeptorstatus sowie eine endokrine Vortherapie möglicherweise mit einem häufigeren Auftreten von Alterationen im PI3K/AKT-Signalweg assoziiert sind [110].

In Hinblick auf den Menopausenstatus lagen öfter detaillierte Angaben vor. So bezog sich ein Teil der Daten ausschließlich auf Alterationsanteile bei postmenopausalen Patient:innen. Die entsprechenden Werte wurden demnach ausschließlich für die Berechnung der Anteile von Teilpopulation a2 und b2 herangezogen. Auch im Hinblick auf den Alterationsstatus selbst, ist ein Ungleichgewicht der veröffentlichten Datenlage festzustellen. So konnten verhältnismäßig viele Quellen mit Angaben zur Häufigkeit der *PIK3CA*-Alteration beim Mammakarzinom identifiziert werden, weshalb hier eine Spanne für die entsprechenden Anteile gebildet wurde. Angaben zur Häufigkeit einer *AKT1*- oder *PTEN*-Alteration waren dagegen selten zu finden

und schwankten teils stark, sodass für die Berechnung der Gesamtanteile dieser Alterationen beim Mammakarzinom in diesem Berechnungsschritt jeweils der Mittelwert aus den identifizierten Angaben verwendet wurde. Zudem können die Daten aufgrund der diversen zugrundeliegenden Analytik der einzelnen Studien tendenziell zu einer Unterschätzung der Alterationsraten führen, da mitunter beispielsweise nur *hot-spot* Mutationen (wie die Mutationen im Bereich der katalytischen Domäne H1047R, H1047L, H1047Y, und G1049R für *PIK3CA*) untersucht wurden [110, 111]. Seltener Mutationen, welche ebenfalls zu einem Funktionsgewinn bzw. Funktionsverlust der kodierten Proteine führen können, wurden somit von entsprechenden Studien nicht abgebildet. Daneben hat auch der Ursprung der gewonnenen DNA sowie die Sequenziermethodik einen nicht unerheblichen Einfluss auf die abgeleiteten Alterationsanteile. Während die Gewebeprobe des Primärtumors oder einer Metastase allgemein das verlässlichste Ergebnis liefert, können bestimmte Mutationen teilweise nicht anhand von Flüssigbiopsien des Blutplasmas ermittelt werden [112]. Demnach sollte gemäß einer kürzlichen Veröffentlichung im Rahmen des Jahreskongresses 2024 der ASCO ein negativer Alterationsnachweis in einer Flüssigbiopsie, insbesondere bei einer zirkulierenden Tumor-DNA (*circulating tumor DNA*, ctDNA) Tumorfraction von <1 %, durch die Analyse einer Gewebeprobe bestätigt werden [113]. Es ist jedoch hervorzuheben, dass bei ungünstigen Metastasenlokalisationen keine geeignete Gewebeprobe entnommen werden kann. Zudem kann mit 83 % zumindest ein Großteil der im Tumorgewebe nachgewiesenen *PIK3CA*-Alterationen auch durch Flüssigbiopsien identifiziert werden [112]. In der Fachinformation von Capivasertib erfolgt keine Spezifizierung der Methodik zum Nachweis von *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen, sodass ungeachtet der genannten Limitationen alle identifizierten Studien unabhängig von der zugrundeliegenden Analytik zur Ableitung des Anteils von Patient:innen mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen herangezogen werden [69]. Die Summe der ermittelten Untergrenze des Anteils von *PIK3CA*-Alterationen und den Mittelwerten der Anteile von *AKT1*- und *PTEN*-Alterationen stellt somit die Untergrenze für die jeweilige Zielpopulation dar, die Summe aus der ermittelten Obergrenze des Anteils von *PIK3CA*-Alterationen und den Mittelwerten der Anteile von *AKT1*- und *PTEN*-Alterationen entsprechend die Obergrenze pro Teilpopulation. Etwaige Mehrfachalterationen im PI3K/AKT-Signalweg werden nicht gesondert berücksichtigt, da diese sehr selten auftreten [110, 111, 114].

Insgesamt resultiert aus der dargelegten Literatur für **prä-/perimenopausale Frauen** ein **Alterationsanteil** von **29,5 – 56,8 %** und somit eine geschätzte Spanne von **27 – 1.130** Patient:innen in **Teilpopulation a1** und eine geschätzte Spanne von **69 – 2.905** Patient:innen in **Teilpopulation b1**. Für **postmenopausale Frauen** liegt der **Alterationsanteil** bei **30,6 – 57,9 %** und somit einer geschätzten Spanne von **232 – 7.986** Patient:innen in **Teilpopulation a2** sowie einer geschätzten Spanne von **344 – 11.830** Patient:innen in **Teilpopulation b2**. Für **Männer** wird auch an dieser Stelle mangels spezifischerer Daten ein entsprechender Mittelwert aus den Angaben für prä-/perimenopausale- und postmenopausale Frauen gebildet, woraus sich ein Anteil von **30,0 – 57,3 %** und somit eine geschätzte Spanne von **2 – 71** Patient:innen für **Teilpopulation a3** und eine geschätzte Spanne von **5 – 139** Patient:innen für **Teilpopulation b3** ableitet.

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

Tabelle 3-10: *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationsraten bei Patient:innen mit Mammakarzinom

Publikation	# Proben	Post-menopausal	Stadium	Rezeptor-status	Endokrine Vortherapie	Anteil <i>PIK3CA</i> -Alterationen	Anteil <i>AKT1</i> -Alterationen	Anteil <i>PTEN</i> -Alterationen
Abramson et al. (2014) [115]	169	Gemischt	Gemischt	Gemischt	Gemischt	33,1 %	k. A.	k. A.
AGO (2023) [101]	129	Gemischt	aBC	HR+/HER2-	Ja	38,8 %	0,8 %	1,6 %
Angus et al. (2019) [116]	279	Gemischt	aBC	HR+/HER2-	Gemischt	45,9 %	7,2 %	14 %
Arsenic et al. (2014) [117]	161	Gemischt	Gemischt	HR+/HER2-	Nein	18,6 %	k. A.	k. A.
Arthur et al. (2014) [118]	89	Gemischt	Gemischt	HR+	Ja	42,7 %	k. A.	k. A.
Baselga et al. (2017) [119]	587	Ja	aBC	HR+/HER2-	Ja	34 %	k. A.	k. A.
Basho et al. (2016) [120]	343	Gemischt	aBC	HR+/HER2-	k. A.	31,2 %	5,2 %	k. A.
Cristofanilli et al. (2016) [121]	395	Gemischt	aBC	HR+/HER2-	Ja	32,7 %	k. A.	k. A.
Dickler et al. (2018) [122]	47	Ja	aBC	HR+/HER2-	Ja	42,6 %	k. A.	k. A.
Di Leo et al. (2018) [123]	348	Ja	aBC	HR+/HER2-	Ja	38,8 %	k. A.	k. A.
Forbes et al. (2017) [124]	1487	k. A.	k. A.	HR+	k. A.	38 %	4 %	5 %
Freitag et al. (2020) [125]	129	Gemischt	Gemischt	HR+	k. A.	37,2 %	7 %	9,3 %
Hempel et al. (2020) [126]	41	Ja ^a	aBC	Gemischt	Gemischt	34,2 %	7,3 %	17,1 %
Hortobagyi et al. (2018) [127]	427	Ja	aBC	HR+/HER2-	Gemischt	33,3 %	k. A.	k. A.
Kołodziej et al. (2021)[128]	54	Gemischt	Gemischt	Gemischt	k. A.	24 %	7,4 %	k. A.
Krop et al (2016) [129]	168	Ja	aBC	HR+/HER2-	Ja	41,7 %	k. A.	k. A.
Lefebvre et al. (2016) [130]	143	Gemischt	aBC	HR+/HER2-	Gemischt	37 %	k. A.	k. A.
Li et al. (2018) [114]	318	Gemischt	Gemischt	Gemischt	Gemischt	36,4 %	3,2 %	4,8 %
Martínez-Sáez et al. (2020) [131]	48	Gemischt	aBC	HR+/HER2-	Nein	37 %	k. A.	k. A.
Mayer et al. (2014) [132]	51	Ja	aBC	HR+/HER2-	Ja	31,4 %	k. A.	k. A.
Meric-Bernstam et al. (2018) [133]	165	Gemischt	aBC	HR+/HER2-	Gemischt	32,1 %	3,6 %	5,5 %

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

Publikation	# Proben	Post-menopausal	Stadium	Rezeptor-status	Endokrine Vortherapie	Anteil <i>PIK3CA</i> -Alterationen	Anteil <i>AKT1</i> -Alterationen	Anteil <i>PTEN</i> -Alterationen
Millis et al. (2016) [134]	2333	Gemischt	k. A.	k. A.	k. A.	31 %	3 %	5 %
Moynahan et al. (2017) [135]	550	Ja	aBC	HR+/HER2-	Ja	43,3 %	k. A.	k. A.
Mosele et al. (2020) [111]	364	Gemischt	aBC	HR+/HER2-	Ja	28,6 %	k. A.	k. A.
Oliveira et al. (2016) [136]	105	Gemischt	Gemischt	Gemischt	Gemischt	31 %	7 %	k. A.
Razavi et al. (2019) [137]	1501	Gemischt	k. A.	HR+/HER2-	Gemischt	41 %	7 %	9 %
Reinhardt et al. (2022) [138]	824	Gemischt	eBC	HR+/HER2-	Gemischt	31,4 %	k. A.	k. A.
Roy-Chowdhuri et al. (2015) [139]	132	Gemischt	k. A.	HR+/HER2-	k. A.	38 %	9 %	2 %
Stemke-Hale et al. (2008) [110]	232	Gemischt	k. A.	HR+	Ja	34,5 %	2,6 %	3,4 %
Tang et al. (2020) [140]	193	Gemischt	aBC	Gemischt	Gemischt	37,3 %	k. A.	k. A.
TCGA Network (2012) [141]	330	k. A.	k. A.	HR+/HER2-	Nein	44 %	3,3 %	4,8 %
Tolaney et al. (2022) [142]	219	Gemischt	aBC	HR+/HER2-	Ja	43,8 %	k. A.	k. A.
Vuytsteke et al. (2016) [143]	183	Gemischt	aBC	HR+/HER2-	k. A.	33,9 %	k. A.	k. A.
Prä-/perimenopausale Frauen								
Spanne der <i>PIK3CA</i>-Alterationsraten/ Mittelwert der <i>AKT1</i>- und <i>PTEN</i>-Alterationsraten						18,6 – 45,9 %	5,0 %	5,9 %
Gesamtspanne						29,5 – 56,8 %		
Postmenopausale Frauen								
Spanne der <i>PIK3CA</i>-Alterationsraten/ Mittelwert der <i>AKT1</i>- und <i>PTEN</i>-Alterationsraten						18,6 – 45,9 %	5,2 %	6,8 %
Gesamtspanne						30,6 – 57,9 %		
a: Da das Patientenkollektiv nur eine Patientin mit prä-/perimenopausalem Status umfasste, wurde die Studie entsprechend der Erläuterung im Fließtext nur in der Berechnung der Alterationsraten für die postmenopausalen Frauen berücksichtigt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								

Schritt 7: Patient:innen in der GKV

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gibt in seiner aktuellen Veröffentlichung für das Jahr 2023 eine Zahl von 38.451.022 in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Frauen und 35.805.910 in der GKV versicherten Männern an [144]. Demgegenüber steht eine vom statistischen Bundesamt ausgewiesene Gesamtbevölkerung von 42.885.791 Frauen und 41.783.535 Männern, woraus sich Anteile von GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung von **89,7 % für Frauen** und **85,7 % für Männer** berechnen lassen [95]. Für das Jahr 2024 ergibt sich somit eine geschätzte Spanne von **24 – 1.013 GKV-Versicherten in Teilpopulation a1**, **208 – 7.160 GKV-Versicherten in Teilpopulation a2**, **2 – 61 GKV-Versicherten in Teilpopulation a3**, **62 – 2.605 GKV-Versicherten in Teilpopulation b1**, **308 – 10.607 GKV-Versicherten in Teilpopulation b2** und **4 – 119 GKV-Versicherten in Teilpopulation b3**.

Zusammenfassung

Die vollständige Berechnung der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation ist nachfolgend für jede Teilpopulation in Tabelle 3-11 dargelegt. Die genauen Berechnungsschritte sind der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [96].

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

Tabelle 3-11: Berechnung der GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Capivasertib

Berechnungsschritt	Teilpopulation a1 ^a		Teilpopulation a2 ^b		Teilpopulation a3 ^c		Teilpopulation b1 ^d		Teilpopulation b2 ^e		Teilpopulation b3 ^f	
	Anteil	Pat. Zahl	Anteil	Pat. Zahl	Anteil	Pat. Zahl	Anteil	Pat. Zahl	Anteil	Pat. Zahl	Anteil	Pat. Zahl
Schritt 1: Patient:innen mit Mammakarzinom in Deutschland	-	71.772 - 316.224	-	71.772 - 316.224	-	731 - 2.826	-	71.772 - 316.224	-	71.772 - 316.224	-	731 - 2.826
Schritt 2: Patient:innen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	10,0 % - 33,2 %	7.177 - 104.986	10,0 % - 33,2 %	7.177 - 104.986	10,0 % - 33,2 %	73 - 938	10,0 % - 33,2 %	7.177 - 104.986	10,0 % - 33,2 %	7.177 - 104.986	10,0 % - 33,2 %	73 - 938
Schritt 3: Patient:innen mit ER+/HER2- Rezeptorstatus	60,0 % - 67,7 %	4.306 - 71.076	60,0 % - 67,7 %	4.306 - 71.076	60,0 % - 67,7 %	44 - 635	60,0 % - 67,7 %	4.306 - 71.076	60,0 % - 67,7 %	4.306 - 71.076	60,0 % - 67,7 %	44 - 635
Schritt 4: Patient:innen mit prä- /perimenopausalem- oder postmenopausalem Status	13,5 % - 16,8 %	581 - 11.941	83,2 % - 86,5 %	3.583 - 61.481	- -	- -	13,5 % - 16,8 %	581 - 11.941	83,2 % - 86,5 %	3.583 - 61.481	- -	- -

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

Berechnungsschritt	Teilpopulation a1 ^a		Teilpopulation a2 ^b		Teilpopulation a3 ^c		Teilpopulation b1 ^d		Teilpopulation b2 ^e		Teilpopulation b3 ^f	
	Anteil	Pat. Zahl	Anteil	Pat. Zahl	Anteil	Pat. Zahl	Anteil	Pat. Zahl	Anteil	Pat. Zahl	Anteil	Pat. Zahl
Schritt 5: Patient:innen mit endokriner Vortherapie im (neo-)adjuvanten oder metastasiertem Setting und Eignung für eine weitere endokrine Therapie	15,7 %	91	21,2 %	760	18,5 %	8	40,5 %	235	31,4 %	1.125	35,9 %	16
	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	16,7 %	1.990	22,4 %	13.801	19,6 %	124	42,9 %	5.117	33,3 %	20.444	38,1 %	242
Schritt 6: Patient:innen, mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration	29,5 %	27	30,6 %	232	30,0 %	2	29,5 %	69	30,6 %	344	30,0 %	5
	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	56,8 %	1.130	57,9 %	7.986	57,3 %	71	56,8 %	2.905	57,9 %	11.830	57,3 %	139
Schritt 7: Patient:innen in der GKV	89,7 %	24	89,7 %	208	85,7 %	2	89,7 %	62	89,7 %	308	85,7 %	4
	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	–	1.013	–	7.160	–	61	–	2.605	–	10.607	–	119

a: Prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie
 b: Postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie
 c: Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie
 d: Prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC
 e: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC
 f: Männer; endokrine Vortherapie aBC
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Anzahl der Patient:innen, 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 Patient:innen in der GKV
Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL	<u>Teilpopulation a1:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC und Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	24 – 1.013
Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL	<u>Teilpopulation a2:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC und Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	208 – 7.160
Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL	<u>Teilpopulation a3:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC und Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	2 – 61
Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL	<u>Teilpopulation b1:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC und Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie	Zusatznutzen nicht belegt	62 – 2.605

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV
	prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC		
Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL	<u>Teilpopulation b2:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC und Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	308 – 10.607
Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL	<u>Teilpopulation b3:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC und Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie Männer; endokrine Vortherapie aBC	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	4 – 119
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 3.2.4 wurde die Größe der GKV-Zielpopulation mittels eines epidemiologischen Modells hergeleitet (Quellen siehe Abschnitt 3.2.6).

Für die Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) ist im Rahmen der Nutzenbewertung in der Gesamtschau aller betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten. Für die Teilpopulationen a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) und b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) ergibt sich jeweils ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen. Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden patientenrelevanten Endpunkte sind in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers dargestellt.

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.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Beschreibung der Erkrankung und die Darstellung des therapeutischen Bedarfs wurden evidenzbasierte deutsche sowie europäische Leitlinien, Originalartikel und Übersichtsarbeiten zum Mammakarzinom im Allgemeinen sowie des HR+/HER2- aBC im Speziellen herangezogen. Hierzu wurde eine orientierende Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken durchgeführt.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5

Zu Berechnungsschritt 1: Patient:innen mit Mammakarzinom in Deutschland

Die Informationen zur Inzidenz und Prävalenz sowie weitere epidemiologische Maßzahlen sind den gemeinsamen Publikationen des ZfKD am RKI und der GEKID entnommen [2, 24, 25]. Dabei wurden jeweils Mittelwerte für die letzten fünf Berichtsjahre von 2015 – 2019 gebildet, um die Unsicherheiten aufgrund der Corona-Pandemie bei der Abschätzung der Patientenzahlen für das Jahr 2024 auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes [97] zu berücksichtigen.

Zu Berechnungsschritt 2: Patient:innen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Zur Abschätzung der Anteile von Patient:innen im UICC-Stadium IIIC bei Erstdiagnose wurden die Berichte des Landeskrebsregisters Hessen für das Berichtsjahr 2016 [98] und des

Landeskrebsregisters Sachsen für das Berichtsjahr 2021 [99] herangezogen. Für das UICC-Stadium IV konnten hingegen Angaben aus der gemeinsamen Publikationen des ZfKD am RKI und der GEKID für das Berichtsjahr 2020 gezogen werden [2]. Die Schätzung der Progredienz in die UICC-Stadien III C und IV basiert auf Veröffentlichungen des TRM und den Ausführungen zur palliativen Therapie bei Lokalrezidiven in der deutschen S3-Leitlinie Mammakarzinom [4, 28, 29].

Zu Berechnungsschritt 3: Patient:innen mit ER+/HER2- Rezeptorstatus

Für den Anteil von aBC-Patient:innen mit HR+/HER2-Rezeptorstatus wurden für das vorliegende Dossier eine im Jahr 2020 publizierte Auswertung des PRAEGNANT-Registers [100] und eine für das vorliegende Nutzendossier erfolgte Datenabfrage bei der Kommission Mamma der AGO [101, 102] herangezogen. Die Angaben zum ER-/PR+ Rezeptorstatus entstammen verschiedenen Publikationen, die im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert wurden [9-11, 104-107].

Zu Berechnungsschritt 4: Patient:innen mit prä-/perimenopausalem oder postmenopausalem Status

Die Differenzierung der Anteile von prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Patient:innen mit aBC erfolgte ebenfalls auf Basis der Auswertung des PRAEGNANT-Registers [100] sowie der Datenabfrage bei der Kommission Mamma der AGO [101, 102].

Zu Berechnungsschritt 5: Patient:innen mit endokriner Vortherapie im (neo-)adjuvantem oder metastasiertem Setting und Eignung für eine weitere endokrine Therapie

Die Anteile an aBC Patient:innen mit endokriner Vortherapie und Angaben zur Differenzierung der Anteile (neo-)adjuvantem oder metastasiertem Setting basieren auf den Angaben der Kommission Mamma der AGO [101, 102]. Für die Abschätzung der Eignung für eine weitere endokrine Therapie wurde anhand der deutschen S3-Leitlinie Mammakarzinom und der ESMO-Leitlinie abgeleitet, dass lediglich für Patient:innen mit einer viszeralen Krise, die aufgrund ihrer Krankheitsprogression eine schnelle Remission erreichen müssen, keine Indikation für die weitere Behandlung mit endokrinen Wirkstoffen besteht [4, 8]. Die Schätzung des Anteils der aBC Patient:innen mit viszeraler Krise ist der ESMO-Leitlinie entnommen [8].

Zu Berechnungsschritt 6: Patient:innen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration

Da für diesen Berechnungsschritt weder offizielle Quellen noch Registerdaten aus dem Versorgungsalltag in Deutschland vorliegen, wurde zur Abschätzung des Anteils von Patient:innen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 3-10 aufgeführt sind. Dabei wurden aufgrund der unzureichenden Datenlage auch Kollektive eingeschlossen, welche nicht spezifisch auf die o. g. Charakteristika der Zielpopulation von Capivasertib abstellen. Weiterhin wurden für das vorliegende Dossier aus jeder Publikation lediglich die Alterationsanteile der Teilpopulation mit der größten Übereinstimmung zur Zielpopulation herangezogen (z. B. aBC, HR+/HER2-Rezeptorstatus, endokrine Vortherapie).

Zu Berechnungsschritt 7: Patient:innen in der GKV

Der Anteil von GKV-Versicherten wurde aus den offiziellen Statistiken des BMG und des statistischen Bundesamts berechnet [95, 144].

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. 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.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am: 02.08.2024].
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 02.08.2024].
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4, 2021, AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2024/2024-cancer-facts-and-figures-acf.pdf> [Zugriff am: 02.08.2024].
6. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. Nature. 2016;534(7605):47-54.
7. 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.
8. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49.
9. Beltjens F, Molly D, Bertaut A, Richard C, Desmoulins I, Loustalot C, et al. ER-/PR+ breast cancer: A distinct entity, which is morphologically and molecularly close to triple-negative breast cancer. Int J Cancer. 2021;149(1):200-13.

10. Ahmed SS, Thike AA, Zhang K, Lim JC, Tan PH. Clinicopathological characteristics of oestrogen receptor negative, progesterone receptor positive breast cancers: re-evaluating subsets within this group. *J Clin Pathol.* 2017;70(4):320-6.
11. Creighton CJ, Kent Osborne C, van de Vijver MJ, Foekens JA, Klijn JG, Horlings HM, et al. Molecular profiles of progesterone receptor loss in human breast tumors. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(2):287-99.
12. Kay C, Martínez-Pérez C, Meehan J, Gray M, Webber V, Dixon JM, et al. Current trends in the treatment of HR+/HER2+ breast cancer. *Future Oncol.* 2021;17(13):1665-81.
13. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475-95.
14. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer.* 2015;121(1):8-16.
15. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):507-14.
16. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010;7(5):e1000279.
17. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271-7.
18. Molnár IA, Molnár B, Vízkeleti L, Fekete K, Tamás J, Deák P, et al. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Arch.* 2017;470(3):275-83.
19. DeKoven M, Bonthapally V, Jiao X, Ganguli A, Pathak P, Lee WC, et al. Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): results from a physician survey. *J Comp Eff Res.* 2012;1(5):453-63.
20. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol.* 2017;88(5):519m-39m.
21. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev.* 2017;11(1):321.
22. Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol.* 2020;60:14-27.
23. Possinger K, Regierer AC. Mammakarzinom. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, editors. *Harrisons; Innere Medizin: ABW Wissenschaftsverlag*; 2012. p. 807-17.
24. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/fruehere_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_12.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am: 02.08.2024].
25. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid

- 2021/krebs in deutschland 2021.pdf? blob=publicationFile [Zugriff am: 02.08.2024].
26. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast*. 2018;39:131-8.
 27. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000–2014 from 322 population-based registries in 71 countries (CONCORD-3). *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
 28. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival 1998-2020. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 29. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50:Mammakarzinom (Frauen). Spezielle Auswertung Lokoregionäres Rezidiv. 2021. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_05_20210923_rezi2.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 30. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2024: Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_1_0_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 31. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2024: Therapiealgorithmen. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_2_6_Therapiealgorithmen.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 32. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano Á G, Lück 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.
 33. Buzdar AU. Fulvestrant--a novel estrogen receptor antagonist for the treatment of advanced breast cancer. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44(9):679-92.
 34. AlFakeeh A, Brezden-Masley C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer. *Current oncology*. 2018;25(s1):18-27.
 35. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:233-47.
 36. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2024: Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_1_8_Endokrine_und_zielger_Therapie_met.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom des Mannes. 2016. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 02.08.2024].
 38. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):Cd011093.

39. Zhang J, Huang Y, Wang C, He Y, Zheng S, Wu K. Efficacy and safety of endocrine monotherapy as first-line treatment for hormone-sensitive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(33):e7846.
40. Huang J, Zheng L, Sun Z, Li J. CDK4/6 inhibitor resistance mechanisms and treatment strategies (Review). *Int J Mol Med*. 2022;50(4).
41. VanArsdale T, Boshoff C, Arndt KT, Abraham RT. Molecular Pathways: Targeting the Cyclin D-CDK4/6 Axis for Cancer Treatment. *Clin Cancer Res*. 2015;21(13):2905-10.
42. Alzahrani AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside. *Semin Cancer Biol*. 2019;59:125-32.
43. LoRusso PM. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3803-15.
44. Saal LH, Johansson P, Holm K, Gruvberger-Saal SK, She QB, Maurer M, et al. Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumor suppressor pathway activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(18):7564-9.
45. Mansouri S, Feizi N, Mahdi A, Majidzadeh AK, Farahmand L. A Review on The Role of VEGF in Tamoxifen Resistance. *Anticancer Agents Med Chem*. 2018;18(14):2006-9.
46. 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.
47. Hinz N, Jücker M. Distinct functions of AKT isoforms in breast cancer: a comprehensive review. *Cell Commun Signal*. 2019;17(1):154.
48. He Y, Sun MM, Zhang GG, Yang J, Chen KS, Xu WW, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):425.
49. Mery B, Poulard C, Le Romancer M, Trédan O. Targeting AKT in ER-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: From Molecular Promises to Real Life Pitfalls? *Int J Mol Sci*. 2021;22(24).
50. Belachew EB, Sewasew DT. Molecular Mechanisms of Endocrine Resistance in Estrogen-Positive Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:599586.
51. Novartis Pharma. Fachinformation Afinitor® (Everolimus). Stand der Information: Juni 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/011942> [Zugriff am: 02.08.2024].
52. Novartis Pharma. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Piqray 50/150/200 mg Filmtablette. Stand der Information: Juni 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/piqray-epar-product-information_de.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
53. Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL. Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2024;42(12):1450-3.
54. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Lynparza® 100/150 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021996> [Zugriff am: 15.08.2024].
55. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Talzenna®. Stand der Information: April 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022631> [Zugriff am: 02.08.2024].
56. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Exemestan 25 mg überzogene Tabletten. Stand der Information: November 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/013223> [Zugriff am: 02.08.2024].

57. Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Anablock[®] 1 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/012561> [Zugriff am: 02.08.2024].
58. Hexal AG. Fachinformation LetroHEXAL[®] 2,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2018. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>
59. Stemline Therapeutics B.V. Fachinformation ORSERDU[®] 86 mg / 345 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024178> [Zugriff am: 02.08.2024].
60. SUN Pharmaceuticals GmbH. Fachinformation Fulvestrant SUN 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: September 2020. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml> [Zugriff am: 11.08.2024].
61. Aliud Pharma GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tamoxifen AL 10/ 20/ 30 mg. Stand der Information: Juli 2021. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml> [Zugriff am: 11.08.2024].
62. Hexal AG. Fachinformation MPA HEXAL[®] (Medroxyprogesteronacetat). Stand der Information: Juli 2015. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2015/09/12/2107956/Oe4485653226c466cbb7fcc00b604e430.pdf> [Zugriff am: 02.08.2024].
63. Bausch Health Ireland Limited. Fachinformation MEGESTAT 160 mg Tabletten. Stand der Information: August 2020. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml> [Zugriff am: 16.08.2024].
64. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex[®]-Gyn. Stand der Information: März 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/005638> [Zugriff am: 02.08.2024].
65. Takeda GmbH. Fachinformation Enantone[®]-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand der Information: Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/004243> [Zugriff am: 27.09.2024].
66. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios[®] 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022221> [Zugriff am: 02.08.2024].
67. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE[®] 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022953> [Zugriff am: 02.08.2024].
68. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Kisqali[®] 200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/021677> [Zugriff am: 27.09.2024].
69. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Truqap[®] 160 mg/-200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024374> [Zugriff am: 02.08.2024].
70. Ethypharm. Fachinformation Everolimus Ethypharm 2,5 mg Tabletten. Stand der Information: Dezember 2023. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifier=2200123> [Zugriff am: 11.08.2024].
71. Dong C, Wu J, Chen Y, Nie J, Chen C. Activation of PI3K/AKT/mTOR Pathway Causes Drug Resistance in Breast Cancer. *Front Pharmacol.* 2021;12:628690.

72. Tokunaga E, Kataoka A, Kimura Y, Oki E, Mashino K, Nishida K, et al. The association between Akt activation and resistance to hormone therapy in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2006;42(5):629-35.
73. Davies BR, Greenwood H, Dudley P, Crafter C, Yu DH, Zhang J, et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(4):873-87.
74. Bonotto M, Gerratana L, Iacono D, Minisini AM, Rihawi K, Fasola G, et al. Treatment of Metastatic Breast Cancer in a Real-World Scenario: Is Progression-Free Survival With First Line Predictive of Benefit From Second and Later Lines? *Oncologist*. 2015;20(7):719-24.
75. Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J*. 2013;19(3):285-92.
76. McClelland SI, Holland KJ, Griggs JJ. Quality of life and metastatic breast cancer: the role of body image, disease site, and time since diagnosis. *Qual Life Res*. 2015;24(12):2939-43.
77. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:154-60.
78. 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.
79. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke 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.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs. Stand: Juli 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3454/DMP-A-RL_2023-11-16_iK-2024-07-01.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
81. Gobbi E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018;96:17-24.
82. 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.
83. 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.
84. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wöckel A, Kühn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. *Breast Care (Basel)*. 2015;10(2):95-100.
85. 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.
86. Wood R, Mitra D, de Courcy J, Iyer S. Patient-reported Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients With HR(+)/HER2(-) Advanced/Metastatic Breast Cancer. *Clin Ther.* 2017;39(8):1719-28.
87. Royce ME, Osman D. Everolimus in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl).* 2015;9:73-9.
88. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):851-64.
89. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32(2):208-17.
90. Turner N, Alarcón E, Armstrong AC, Philco M, Chuken YL, Sablin M-P, et al. BEECH: a dose-finding run-in followed by a randomised phase II study assessing the efficacy of AKT inhibitor capivasertib (AZD5363) combined with paclitaxel in patients with estrogen receptor-positive advanced or metastatic breast cancer, and in a PIK3CA mutant sub-population. *Annals of Oncology.* 2019;30(5):774-80.
91. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058-70.
92. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (CAPItello-291): patient-reported outcomes from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2024;25(9):1231-44.
93. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Inzidenz Fallzahlen nach Geschlecht. 2015-2019. Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [Zugriff am: 24.07.2024].
94. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Prävalenz Fallzahlen nach Geschlecht. 2015-2019. Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [Zugriff am: 24.07.2024].
95. Destatis Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Geschlecht. 2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0006&bypass=true&levelindex=1&levelid=1686829463310#abreadcrumb> [Zugriff am: 02.08.2024].
96. AstraZeneca GmbH. Berechnung zur Epidemiologie und Zielpopulation von Capivasertib (Truqap®). 2024.
97. Destatis Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2024. Verfügbar unter:

- <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1706614768428&code=12421#abreadcrumb> [Zugriff am: 02.08.2024].
98. Landeskrebsregister Hessen. Krebs in Hessen 2020: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020. Verfügbar unter: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 99. Landeskrebsregister Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2012 – 2021. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user_upload/dokumente/auswertungen/2023-11-27_Bericht_druck.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 100. Schneeweiss A, Ettl J, Lüftner 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. *Breast*. 2020;54:88-95.
 101. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Jaeger A, Lindenmaier P. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Erhebungskohorte 2022. *Epidemiologie Subkollektiv MBC HER2-/HR+*. 2023.
 102. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Jaeger A, Lindenmaier P. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Erhebungskohorte 2022. *Epidemiologie Subkollektiv MBC HER2-/HR+*. Bericht. 2023.
 103. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Elacestrant (Mammakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung [online]. 2024. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a23-104_elacestrant_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 104. Hefti MM, Hu R, Knoblauch NW, Collins LC, Haibe-Kains B, Tamimi RM, et al. Estrogen receptor negative/progesterone receptor positive breast cancer is not a reproducible subtype. *Breast Cancer Res*. 2013;15(4):R68.
 105. Wei S. Hormone receptors in breast cancer: An update on the uncommon subtypes. *Pathol Res Pract*. 2023;250:154791.
 106. Dou H, Li F, Wang Y, Chen X, Yu P, Jia S, et al. Estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer has distinct characteristics and pathologic complete response rate after neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Pathol*. 2024;19(1):5.
 107. Shen T, Brandwein-Gensler M, Hameed O, Siegal GP, Wei S. Characterization of estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer. *Hum Pathol*. 2015;46(11):1776-84.
 108. Pegram M, Pietras R, Dang CT, Murthy R, Bachelot T, Janni W, et al. Evolving perspectives on the treatment of HR+/HER2+ metastatic breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231187201.
 109. 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.
 110. Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, Neve RM, Kuo W-L, Davies M, et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer research*. 2008;68(15):6084-91.

111. 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.
112. Kodahl AR, Ehmsen S, Pallisgaard N, Jylling AMB, Jensen JD, Laenholm 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.
113. Bhave MA, Quintanilha J, Ross JS, Graf RP, Levy MA, Kalinsky K. Genomic alterations (GA) in ESR1, PIK3CA, AKT1, and PTEN in HR (+) HER2 (-) patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): Co-occurrence and prevalence along treatment course. *American Society of Clinical Oncology*; 2024.
114. Li G, Guo X, Chen M, Tang L, Jiang H, Day JX, et al. Prevalence and spectrum of AKT1, PIK3CA, PTEN and TP53 somatic mutations in Chinese breast cancer patients. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203495.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Baselga J, Im SA, Iwata H, Cortés J, De Laurentiis M, Jiang Z, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):904-16.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Di Leo A, Johnston S, Lee KS, Ciruelos E, Lønning PE, Janni W, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):87-100.

124. Forbes SA, Beare D, Boutselakis H, Bamford S, Bindal N, Tate J, et al. COSMIC: somatic cancer genetics at high-resolution. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):D777-d83.
125. 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;102:94-103.
126. 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.
127. 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.
128. Kołodziej P, Nicoś M, Krawczyk PA, Bogucki J, Karczmarczyk A, Zalewski D, et al. The Correlation of Mutations and Expressions of Genes within the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Breast Cancer-A Preliminary Study. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4).
129. 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.
130. 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.
131. Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, Vidal M, González-Farré B, et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):45.
132. 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.
133. 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;2018.
134. Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19 784 diverse solid tumors. *JAMA oncology.* 2016;2(12):1565-73.
135. Moynahan ME, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, et al. Correlation between PIK3CA mutations in cell-free DNA and everolimus efficacy in HR(+), HER2(-) advanced breast cancer: results from BOLERO-2. *Br J Cancer.* 2017;116(6):726-30.
136. Oliveira M, Dienstmann R, Bellet M, Perez-Garcia J, Gómez-Pardo P, Muñoz-Couselo E, et al. Clonality of PIK3CA mutations (mut) and efficacy of PI3K/AKT/mTOR inhibitors (PAMi) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34:528-.
137. 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.
138. Reinhardt K, Stückrath K, Hartung C, Kaufhold S, Uleer C, Hanf V, et al. PIK3CA-mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;196(3):483-93.

139. Roy-Chowdhuri S, de Melo Gagliato D, Routbort MJ, Patel KP, Singh RR, Broaddus R, et al. Multigene clinical mutational profiling of breast carcinoma using next-generation sequencing. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(5):713-21.
140. 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 (Albany NY).* 2020;12(2):1577-90.
141. The Cancer Genome Atlas (TCGA) Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70.
142. Tolaney SM, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke EM, Llombart-Cussac A, et al. Clinical Significance of PIK3CA and ESR1 Mutations in Circulating Tumor DNA: Analysis from the MONARCH 2 Study of Abemaciclib plus Fulvestrant. *Clin Cancer Res.* 2022;28(8):1500-6.
143. 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.
144. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2023 (Stand: 7. Mai 2024). 2024. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].

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 3-13 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 3-13: 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 Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Capiasertib <i>in Kombination mit Fulvestrant</i>	Teilpopulation a1 ^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation a3 ^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation b1 ^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b3 ^b Männer; endokrine Vortherapie aBC	<u>Capiasertib</u> Oral, 2x täglich je zwei Filmtabletten á 200 mg (Tagesgesamtdosis: 800 mg) für 4 Tage, gefolgt von 3 Tagen Einnahme-pause Zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen steht zusätzlich eine 160 mg Filmtablette zur Verfügung	<u>Capiasertib</u> 52 Zyklen	<u>Capiasertib</u> 4
		<u>Fulvestrant</u> In Zyklen Im 1. Monat: 500 mg (2x 250 mg) i.m. an Tag 1, 15 und 29 Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1x monatlich	<u>Fulvestrant</u> 14 (ab dem 2. Jahr: 12)	<u>Fulvestrant</u> 1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abemaciclib <i>in Kombination mit Fulvestrant^c oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i>	Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	Oral, kontinuierlich, 2x täglich je eine 150 mg Filmtablette (Tagesgesamtdosis: 300 mg)	365	1
Anastrozol ^d	Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b3^e Männer; endokrine Vortherapie aBC	Oral, kontinuierlich, 1x täglich je eine Filmtablette, 1 mg	365	1
Everolimus <i>in Kombination mit Exemestan^c</i>	Teilpopulation b2^f postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	Oral, kontinuierlich, 1x täglich je eine Tablette, 10 mg	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Exemestan ^d	<p>Teilpopulation a1 ^{g, h} prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 ^h postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^e Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Oral, kontinuierlich, 1x täglich je eine Tablette, 25 mg	365	1
Fulvestrant ^j als <i>Monotherapie</i>	<p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	<p>In Zyklen</p> <p>Im 1. Monat: 500 mg (2x 250 mg) i.m. an Tag 1 und 15</p> <p>Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1x monatlich an Tag 1</p>	13 (ab dem 2. Jahr: 12)	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Fulvestrant <i>in Kombination mit Palbociclib oder Ribociclib</i>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	<p>In Zyklen</p> <p>Im 1. Monat: 500 mg (2x 250 mg) i.m. an Tag 1, 15 und 29</p> <p>Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m.</p>	14 (ab dem 2. Jahr: 12)	1
Letrozol ^d	<p>Teilpopulation a1^g prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^e Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Oral, kontinuierlich, 1x täglich je eine Filmtablette, 2,5 mg	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>Palbociclib <i>in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i></p>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a3^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie (<i>nur in Kombination mit nicht-steroidalem Aromatasehemmer</i>)</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^b Männer; endokrine Vortherapie aBC (<i>nur in Kombination mit nicht-steroidalem Aromatasehemmer</i>)</p>	<p>In Zyklen von 28 Tagen: Oral, 125 mg 1x täglich als Filmtablette für 21 Tage, gefolgt von 7 Tagen Pause</p>	13 Zyklen	21
<p>Ribociclib <i>in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i></p>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmeno-pausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	<p>In Zyklen von 28 Tagen: Oral, jeweils 1x täglich 3 Filmtabletten à 200 mg für 21 Tage gefolgt von 7 Tagen Pause</p>	13 Zyklen	21

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Tamoxifen	<p>Teilpopulation a1 ^{g, k} prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 ^l postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a3 ^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Oral, kontinuierlich, 1x täglich je eine bis zwei Filmtabletten, 20 – 40 mg	365	1
<i>Ausschaltung der Ovarialfunktion/Testikelfunktion (nur in Kombinationstherapie) ^m: LHRH-Agonisten/GnRH-Analoga</i>				
Leuprorelin	<p>Teilpopulation a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^{b, n} Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	1x monatlich 3,75 mg als subkutane oder intramuskuläre Injektion oder 1x dreimonatlich 11,25 mg als subkutane oder intramuskuläre Injektion	12 oder 4 Zyklen	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Goserelin	<p>Teilpopulation a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^{b, n} Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	1x alle 28 Tage Injektion von 3,6 mg als Implantat subkutan	13 Zyklen	1

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:in und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: In Kombination mit einem LHRH-Agonisten

b: Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt.

c: Das Dosierungsschema ist identisch mit dem der Monotherapie. Daher wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.

d: Als zVT in der Monotherapie nur für die angegebenen Teilpopulationen festgelegt. Diejenigen Teilpopulationen, für die der Wirkstoff als zVT innerhalb einer Kombinationstherapie festgelegt wurde, sind unter der Darstellung des entsprechenden Kombinationspartners mit zusätzlichem Verweis aufgezählt. Da die Dosierungsschemata in Mono- und Kombinationstherapie identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.

e: In Kombination mit einem GnRH-Analogen

f: Nur für Patient:innen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist

g: In Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion

h: Nur für Patient:innen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

i: Bei prämenopausalen Frauen ist grundsätzlich eine Ausschaltung der Ovarialfunktion angezeigt.

j: AstraZeneca folgt für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten der zVT-Festlegung durch den G-BA. Wie in Abschnitt 3.1 dargelegt, ist aus Sicht von AstraZeneca die Monotherapie mit Fulvestrant (FUL) als wesentliche zVT-Option für alle Teilpopulationen anzusehen.

k: Nur für Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben

l: Ggf, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

m: Eine Ausschaltung der Ovarialfunktion ist grundsätzlich bei prämenopausalen Frauen angezeigt (Teilpopulationen a1 und b1). Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt (Teilpopulationen a3 und b3).

n: In Kombination mit einem Aromatasehemmer

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1].

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant

Gemäß Fachinformation [2] ist Capiwasertib (Truqap®) in Kombination mit Fulvestrant in Kombination mit Fulvestrant ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie. Die empfohlene Dosis von Capiwasertib beträgt 400 mg (zwei 200-mg-Tabletten), die vier Tage lang jeweils zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden (Tagesgesamtdosis von 800 mg) eingenommen werden. Danach folgt eine Einnahmepause von drei Tagen. Die Behandlung mit Capiwasertib sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Capiwasertib sollte zusammen mit Fulvestrant angewendet werden. Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg an den Tagen 1, 15, und 29 und danach einmal monatlich. Dies entspricht im ersten Behandlungsjahr 14 Gaben, in den Folgejahren werden 12 Gaben verabreicht. Fulvestrant wird als intramuskuläre Injektion verabreicht [3, 4].

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte Capiwasertib plus Fulvestrant mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon(LHRH)- Agonisten kombiniert werden.

Bei Männern sollte die Anwendung eines LHRH-Agonisten gemäß aktueller klinischer Standardpraxis in Betracht gezogen werden

Um Nebenwirkungen zu behandeln, kann die Behandlung mit Capiwasertib unterbrochen werden. Dabei kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Die Capiwasertib-Dosis kann bis zu zweimal reduziert werden:

- Erste Dosisreduktion: 320 mg (zwei 160-mg-Tabletten) zweimal täglich vier Tage lang, gefolgt von einer Einnahmepause von drei Tagen
- Zweite Dosisreduktion: 200 mg (eine 200-mg-Tablette) zweimal täglich vier Tage lang, gefolgt von einer Einnahmepause von drei Tagen [2].

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Gemäß Fachinformation ist Abemaciclib angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit

vorangegangener endokriner Therapie. Die empfohlene Dosierung von Abemaciclib beträgt 150 mg zweimal täglich als Filmtablette. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Die Behandlung sollte so lange ohne Unterbrechung fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität [5].

Für die in der Kombinationstherapie mit Abemaciclib verwendeten Arzneimittel (Aromatasehemmer, Fulvestrant) soll die Dosierung entsprechend der jeweiligen Fachinformation erfolgen [5].

Anastrozol

Gemäß Fachinformation ist Anastrozol angezeigt zur Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. Die empfohlene Dosierung von Anastrozol beträgt einmal täglich 1 mg als Filmtablette [6].

Everolimus in Kombination mit Exemestan

Gemäß Fachinformation wird Everolimus in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. Die empfohlene Dosis von Everolimus beträgt 10 mg als Tablette einmal täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis zum Auftreten inakzeptabler toxischer Nebenwirkungen [7, 8].

Die empfohlene Dosis von Exemestan in Kombination mit Everolimus beträgt einmal täglich 25 mg als Tablette. Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom soll die Behandlung mit Exemestan so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung ersichtlich ist [9].

Exemestan

Gemäß Fachinformation ist Exemestan angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patient:innen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt. Die empfohlene Dosierung von Exemestan beträgt einmal täglich 25 mg als Tablette. Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom soll die Behandlung mit Exemestan bis zur Progression erfolgen [9].

Fulvestrant

Gemäß Fachinformation ist Fulvestrant als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von Östrogenrezeptor(ER)-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder die ein Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie, oder eine Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie erlitten haben. Darüber hinaus

ist Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven, humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen zugelassen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg als Injektion im Abstand von einem Monat, wobei zwei Wochen nach Gabe der Anfangsdosis eine zusätzliche Gabe von 500 mg erfolgen soll. Fulvestrant sollte in Form von zwei unmittelbar aufeinander folgenden 5-ml-Injektionen (à jeweils 250 mg Fulvestrant) intramuskulär ins Gesäß appliziert werden (1 – 2 Minuten/Injektion), eine in jede Gesäßhälfte (Glutealbereich) [4].

FUL stellt eine im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet für alle Teilpopulationen empfohlene – und im derzeitigen Versorgungsalltag auch regelhaft zum Einsatz kommende – Therapieoption dar. In Übereinstimmung mit § 6 Absatz 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von FUL für prä-/perimenopausale Frauen und Männer somit nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen – in diesem Fall demnach für Patient:innen, welche mit anderen endokrinen Wirkstoffen bereits vorbehandelt wurden – den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen (siehe Abschnitt 3.1). Aus Sicht von AstraZeneca ist die Monotherapie mit FUL daher eine geeignete zVT-Option für alle Teilpopulationen.

Letrozol

Gemäß Fachinformation ist Letrozol angezeigt zur Erstlinientherapie des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen sowie zur Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. Die empfohlene Dosierung von Letrozol beträgt einmal täglich 2,5 mg als Filmtablette. Beim fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom soll die Behandlung bis zur Progression erfolgen [8].

Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Palbociclib (IBRANCE®) ist gemäß Fachinformation angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. Die empfohlene Dosierung von Palbociclib beträgt einmal täglich 125 mg als Filmtablette für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von sieben einnahmefreien Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus). Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität [10].

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Palbociclib sollten Aromatasehemmer gemäß Dosierungsplan der jeweiligen Fachinformation verabreicht werden. Die empfohlene Dosis von

FUL in Kombination mit Palbociclib beträgt 500 mg intramuskulär, welche im ersten Monat an den Tagen 1, 15 und 29 und im Anschluss einmal monatlich verabreicht werden soll [10].

Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Gemäß Fachinformation ist Ribociclib angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Die empfohlene Dosierung von Ribociclib beträgt einmal täglich 600 mg als Filmtablette im Zyklus von 28, mit Einnahme an 21 aufeinanderfolgenden Tagen und gefolgt von sieben einnahmefreien Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus). Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis zum Auftreten unverträglicher Toxizität [11].

Wenn Ribociclib zusammen mit einem Aromatasehemmer eingenommen wird, soll der Aromatasehemmer kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich eingenommen werden [11]. Bei Anwendung von Ribociclib in Kombination mit FUL, wird FUL, in einer Dosis gemäß entsprechender Fachinformation, im ersten Monat an den Tagen 1, 15 und 29 und im Anschluss einmal monatlich intramuskulär verabreicht [11].

Tamoxifen

Tamoxifen ist gemäß Fachinformation angezeigt zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung von Tamoxifen im Allgemeinen 20 – 40 mg täglich als Filmtablette eingenommen. Eine Dosierung von 20 mg wird in der Regel als ausreichend wirksam erachtet [4].

Ausschaltung der Ovarialfunktion/Testikelfunktion: LHRH-Agonisten/GnRH-Analoga

Leuprorelin

Leuprorelin ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Anwendung beim Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Leuprorelin wird einmal dreimonatlich als 130,0 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat bzw. monatlich als 44,1 mg Retardmikrokapseln mit 3,75 mg suspendiert in 1 ml Suspensionsmittel und subkutan oder intramuskulär appliziert. Die Dauer der Therapie wird durch den behandelnden Arzt bestimmt [12, 13].

Goserelin

Goserelin ist gemäß Fachinformation angezeigt zur Behandlung von Patient:innen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Die empfohlene Dosis von Goserelin beträgt 3,6 mg, welche alle 28 Tage einmal als Implantat subkutan unter die Bauchhaut injiziert wird [14].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzenimittel			
Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant	Teilpopulation a1 ^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	<u>Capiwasertib:</u> Oral, 2x täglich je zwei Filmtabletten á 200 mg (Tagesgesamtdosis: 800 mg) für 4 Tage gefolgt von 3 Tagen Einnahmepause Zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen steht zusätzlich eine 160 mg Filmtablette zur Verfügung.	<u>Capiwasertib:</u> 208
	Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie		
	Teilpopulation a3 ^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie		
	Teilpopulation b1 ^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	<u>Fulvestrant:</u> In Zyklen Im 1. Monat: 500 mg (2x 250 mg) i.m. an Tag 1, 15 und 29 Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1x monatlich	<u>Fulvestrant:</u> 14 (ab dem 2. Jahr: 12)
	Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC		
	Teilpopulation b3 ^b Männer; endokrine Vortherapie aBC		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Abemaciclib <i>in Kombination mit Fulvestrant^c oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	Oral, kontinuierlich, 2x täglich je eine 150 mg Filmtablette (Tagesgesamtdosis: 300 mg)	365
Anastrozol ^d	<p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^e Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Oral, kontinuierlich, 1x täglich je eine Filmtablette, 1 mg	365
Everolimus <i>in Kombination mit Exemestan^c</i>	Teilpopulation b2^f postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	Oral, kontinuierlich, 1x täglich je eine Tablette, 10 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
Exemestan ^d	<p>Teilpopulation a1^{g, h} prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2^h postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^e Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Oral, kontinuierlich, 1x täglich je eine Tablette, 25 mg	365
Fulvestrant ^j <i>als Monotherapie</i>	<p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	<p>In Zyklen</p> <p>Im 1. Monat: 500 mg (2x 250 mg) i.m. an Tag 1 und 15</p> <p>Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1x monatlich an Tag 1</p>	13 (ab dem 2. Jahr: 12)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
Fulvestrant <i>in Kombination mit Palbociclib oder Ribociclib</i>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	<p>In Zyklen</p> <p>Im 1. Monat: 500 mg (2x 250 mg) i.m. an Tag 1, 15 und 29</p> <p>Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m.</p>	14 (ab dem 2. Jahr: 12)
Letrozol ^d	<p>Teilpopulation a1^g prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^e Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Oral, kontinuierlich, 1x täglich je eine Filmtablette, 2,5 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
<p>Palbociclib <i>in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i></p>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a3^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie (<i>nur in Kombination mit nicht-steroidalen Aromatasehemmer</i>)</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^b Männer; endokrine Vortherapie aBC (<i>nur in Kombination mit nicht-steroidalem Aromatasehemmer</i>)</p>	<p>In Zyklen von 28 Tagen: Oral, 125 mg 1x täglich als Filmtablette für 21 Tage, gefolgt von 7 Tagen Pause</p>	273
<p>Ribociclib <i>in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i></p>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	<p>In Zyklen von 28 Tagen: Oral, jeweils 1x täglich 3 Filmtabletten à 200 mg für 21 Tage gefolgt von 7 Tagen Pause</p>	273

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
Tamoxifen	<p>Teilpopulation a1 ^{g, k} prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 ^l postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a3 ^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Oral, kontinuierlich, 1x täglich je eine bis zwei Filmtabletten, 20 – 40 mg	365
<i>Ausschaltung der Ovarialfunktion/Testikelfunktion (nur in Kombinationstherapie) ^m: LHRH-Agonisten/GnRH-Analoga</i>			
Leuprorelin	<p>Teilpopulation a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^{b, n} Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	<p>1x monatlich 3,75 mg als subkutane oder intramuskuläre Injektion</p> <p>oder</p> <p>1x dreimonatlich 11,25 mg als subkutane oder intramuskuläre Injektion</p>	12 oder 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
Goserelin	Teilpopulation a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation b1 prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b3^{b, n} Männer; endokrine Vortherapie aBC	1x alle 28 Tage Injektion von 3,6 mg als Implantat subkutan	13
<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>a: In Kombination mit einem LHRH-Agonisten b: Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt. c: Das Dosierungsschema ist identisch mit dem der Monotherapie. Daher wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet. d: Als zVT in der Monotherapie nur für die angegebenen Teilpopulationen festgelegt. Diejenigen Teilpopulationen, für die der Wirkstoff als zVT innerhalb einer Kombinationstherapie festgelegt wurde, sind unter der Darstellung des entsprechenden Kombinationspartners mit zusätzlichem Verweis aufgezählt. Da die Dosierungsschemata in Mono- und Kombinationstherapie identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet. e: In Kombination mit einem GnRH-Analogen f: Nur für Patient:innen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist g: In Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion h: Nur für Patient:innen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung i: Bei prämenopausalen Frauen ist grundsätzlich eine Ausschaltung der Ovarialfunktion angezeigt. j: AstraZeneca folgt für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten der zVT-Festlegung durch den G-BA. Wie in Abschnitt 3.1 dargelegt, ist aus Sicht von AstraZeneca die Monotherapie mit Fulvestrant (FUL) als wesentliche zVT-Option für alle Teilpopulationen anzusehen. k: Nur für Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben l: Ggf, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind m: Eine Ausschaltung der Ovarialfunktion ist grundsätzlich bei prämenopausalen Frauen angezeigt (Teilpopulationen a1 und b1). Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt (Teilpopulationen a3 und b3). n: In Kombination mit einem Aromatasehemmer Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1].</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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.

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

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 3-15: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Capiasertib in Kombination mit Fulvestrant	Teilpopulation a1 ^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	<u>Capiasertib:</u> 208	<u>Capiasertib:</u> 800 mg 4 Filmtabletten à 200 mg Capiasertib	<u>Capiasertib:</u> 52 Wochen pro Jahr x 4 Behandlungstage pro Woche x 4 Filmtabletten à 200 mg Gesamtverbrauch: 832 Filmtabletten mit 200 mg Capiasertib 166.400 mg
	Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation a3 ^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation b1 ^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b3 ^b Männer; endokrine Vortherapie aBC	<u>Fulvestrant:</u> Im 1. Jahr: 14 Ab dem 2. Jahr: 12	<u>Fulvestrant:</u> 500 mg 2 Fertigspritzen à 250 mg Fulvestrant	<u>Fulvestrant:</u> Im ersten Jahr: 14 Behandlungstage x 2 Fertigspritzen à 250 mg Gesamtverbrauch: 28 Fertigspritzen mit 250 mg Fulvestrant 7000 mg Ab dem zweiten Jahr: 12 Behandlungstage x 2 Fertigspritzen à 250 mg Gesamtverbrauch: 24 Fertigspritzen mit 250 mg Fulvestrant 6000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abemaciclib <i>in Kombination mit Fulvestrant^c oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i>	Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	365	300 mg 2 Filmtabletten à 150 mg	365 Behandlungstage x 2 Tabletten à 150 mg Gesamtverbrauch: 730 Filmtabletten mit 150 mg Abemaciclib 109.500 mg
Anastrozol ^d	Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b3^e Männer; endokrine Vortherapie aBC	365	1 mg 1 Filmtablette à 1 mg Anastrozol	365 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 1 mg Gesamtverbrauch: 365 Filmtabletten mit 1 mg Anastrozol 365 mg
Everolimus <i>in Kombination mit Exemestan^c</i>	Teilpopulation b2^f postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	365	10 mg 1 Tablette à 10 mg Everolimus	<u>Everolimus:</u> 365 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 10 mg Gesamtverbrauch: 365 Filmtabletten mit 10 mg Everolimus 3.650 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Exemestan ^d	<p>Teilpopulation a1^{g, h} prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2^h postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^e Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	365	25 mg 1 Tablette mit 25 mg Exemestan	365 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 25 mg Gesamtverbrauch: 365 Filmtabletten mit 25 mg Exemestan 9.125 mg
Fulvestrant ^j <i>als Monotherapie</i>	<p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Im 1. Jahr: 13 Ab dem 2. Jahr: 12	500 mg 2 Fertigspritzen à 250 mg Fulvestrant	Im ersten Jahr: 13 Behandlungstage x 2 Fertigspritzen à 250 mg Gesamtverbrauch: 26 Fertigspritzen mit 250 mg Fulvestrant 6500 mg Ab dem zweiten Jahr: 12 Behandlungstage x 2 Fertigspritzen à 250 mg Gesamtverbrauch: 24 Fertigspritzen mit 250 mg Fulvestrant 6.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Fulvestrant <i>in Kombination mit Palbociclib, oder Ribociclib</i>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	<p>Im 1. Jahr: 14</p> <p>Ab dem 2. Jahr: 12</p>	<p>500 mg</p> <p>2 Fertigspritzen à 250 mg Fulvestrant</p>	<p>Im ersten Jahr: 14 Behandlungstage x 2 Fertigspritzen à 250 mg Gesamtverbrauch: 28 Fertigspritzen mit 250 mg Fulvestrant</p> <p>7000 mg</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: 12 Behandlungstage x 2 Fertigspritzen à 250 mg Gesamtverbrauch: 24 Fertigspritzen mit 250 mg Fulvestrant</p> <p>6.000 mg</p>
Letrozol ^d	<p>Teilpopulation a1^g prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^e Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	365	<p>2,5 mg</p> <p>1 Filmtablette à 2,5 mg Letrozol</p>	<p>365 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 2,5 mg Gesamtverbrauch: 365 Filmtabletten mit 2,5 mg Letrozol</p> <p>912,5 mg</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>Palbociclib <i>in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i></p>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a3^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie <i>(nur in Kombination mit nicht-steroidalen Aromatasehemmer)</i></p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	273	125 mg 1 Film-tablette à 125 mg Palbociclib	<p>13 Zyklen x 21 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Filmtablette à 125 mg</p> <p>Gesamtverbrauch: 273 Filmtabletten mit 125 mg Palbociclib</p> <p>34.125 mg</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ribociclib <i>in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	273	600 mg 3 Filmtabletten à 200 mg Ribociclib	13 Zyklen x 21 Behandlungstage pro Zyklus x 3 Filmtabletten à 200 mg Gesamtverbrauch: 819 Filmtabletten mit 200 mg Ribociclib 163.800 mg
Tamoxifen	<p>Teilpopulation a1^{g, k} prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2^l postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a3^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	365	20 – 40 mg 1 bis 2 Filmtabletten à 20 mg	365 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 20 mg – 365 Behandlungstage x 2 Filmtabletten à 20 mg Gesamtverbrauch: 365 Filmtabletten mit 20 mg – 730 Filmtabletten mit 20 mg Tamoxifen 7.300 – 14.600 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Ausschaltung der Ovarialfunktion/Testikelfunktion (nur in Kombinationstherapie) ^m: LHRH-Agonisten/GnRH-Analoga</i>				
Leuprorelin	<p>Teilpopulation a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^{b, n} Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	12 oder 4	<p>3,75 mg 1 Zwei-kammer-spritze à 3,75 mg Leuprorelin</p> <p>oder</p> <p>11,25 mg 1 Zwei-kammer-spritze à 11,25 mg Leuprorelin</p>	<p>12 Behandlungstage x 1 Zwei-kammerspritze à 3,75 mg oder 4 Behandlungstage x 1 Zwei-kammerspritze à 11,25 mg</p> <p>Gesamtverbrauch: 12 Zwei-kammerspritzen mit 3,75 mg Leuprorelin oder 4 Zweikammerspritzen à 11,25 mg Leuprorelin oder</p> <p>45 mg</p>
Goserelin	<p>Teilpopulation a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^{b, n} Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	13	<p>3,6 mg 1 Implantat in einer Fertigspritze à 3,6 mg Goserelin</p>	<p>13 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 1 Implantat in einer Fertigspritze à 3,6 mg Gesamtverbrauch: 13 Implantate in einer Fertigspritze mit 3,6 mg Goserelin</p> <p>46,8 mg</p>

a: In Kombination mit einem LHRH-Agonisten

b: Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt.

c: Das Dosierungsschema ist identisch mit dem der Monotherapie. Daher wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.

d: Als zVT in der Monotherapie nur für die angegebenen Teilpopulationen festgelegt. Diejenigen Teilpopulationen, für die der Wirkstoff als zVT innerhalb einer Kombinationstherapie festgelegt wurde, sind unter der Darstellung des entsprechenden Kombinationspartners mit zusätzlichem Verweis aufgezählt. Da die Dosierungsschemata in Mono- und Kombinationstherapie identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.

e: In Kombination mit einem GnRH-Analagon

f: Nur für Patient:innen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist

g: In Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion

h: Nur für Patient:innen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

i: Bei prämenopausalen Frauen ist grundsätzlich eine Ausschaltung der Ovarialfunktion angezeigt.

j: AstraZeneca folgt für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten der zVT-Festlegung durch den G-BA. Wie in Abschnitt 3.1 dargelegt, ist aus Sicht von AstraZeneca die Monotherapie mit Fulvestrant (FUL) als wesentliche zVT-Option für alle Teilpopulationen anzusehen.

k: Nur für Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben

l: Ggf, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

m: Eine Ausschaltung der Ovarialfunktion ist grundsätzlich bei prämenopausalen Frauen angezeigt (Teilpopulationen a1 und b1). Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt (Teilpopulationen a3 und b3).

n: In Kombination mit einem Aromatasehemmer

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 Angaben in der/n obenstehenden Tabelle(n) zum Jahresverbrauch wurden anhand der jeweiligen Fachinformationen ermittelt.

Angaben zum Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Capivasertib

Die Gabe von Capivasertib in einer Dosierung von 400 mg erfolgt in Form von zwei 200 mg Filmpillen zweimal täglich, die vier Tage lang jeweils zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden (Tagesgesamtdosis von 800 mg) eingenommen werden. Danach folgt eine Einnahmepause von drei Tagen. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität. Bei Nebenwirkungen kann die Capivasertib-Dosis auf 320 mg bzw. 200 mg zweimal täglich reduziert werden [2].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr unter Berücksichtigung von 208 Behandlungstagen in der Standarddosierung (400 mg zweimal täglich) somit **166.400 mg**.

Capivasertib wird in Kombination mit FUL verabreicht.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jahresverbrauch von Abemaciclib

Die Gabe von Abemaciclib in einer Dosierung von 150 mg erfolgt zweimal täglich als Filmtablette (Gesamtdosis 300 mg). Die Behandlung sollte so lange ohne Unterbrechung fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität [5].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr unter Berücksichtigung von 365 Behandlungstagen somit **109.500 mg**.

Abemaciclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder FUL verabreicht.

Jahresverbrauch von Anastrozol

Die Gabe von Anastrozol erfolgt in einer Dosierung von 1 mg einmal täglich als Filmtablette [6].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr unter Berücksichtigung von 365 Behandlungstagen somit **365 mg**.

Jahresverbrauch von Everolimus

Die Gabe von Everolimus in einer Dosierung von 10 mg erfolgt einmal täglich als Filmtablette. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis zum Auftreten inakzeptabler toxischer Nebenwirkungen [8].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr unter Berücksichtigung von 365 Behandlungstagen somit **3.650 mg**.

Everolimus wird als Kombinationstherapie mit Exemestan verabreicht.

Jahresverbrauch von Exemestan

Die Gabe von Exemestan in einer Dosierung von 25 mg erfolgt einmal täglich als Tablette. Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom soll die Behandlung mit Exemestan bis zur Progression erfolgen [9].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr unter Berücksichtigung von 365 Behandlungstagen somit **9.125 mg**.

Jahresverbrauch von Fulvestrant

Die Gabe von Fulvestrant als Monotherapie oder in Kombination mit Abemaciclib in einer Dosierung von 500 mg erfolgt als intramuskuläre Injektion im Abstand von einem Monat, wobei zwei Wochen nach Gabe der Anfangsdosis eine zusätzliche Gabe von 500 mg erfolgen soll. Fulvestrant sollte in Form von zwei unmittelbar aufeinander folgenden 5-ml-Injektionen intramuskulär ins Gesäß appliziert werden (1 – 2 Minuten/Injektion), eine in jede Gesäßhälfte

(Glutealbereich) [4]. Als Verbrauch ergeben sich für das erste Jahr unter Berücksichtigung von 13 Behandlungstagen somit **6.500 mg**. Ab dem zweiten Jahr ergeben sich als Verbrauch unter Berücksichtigung von 12 Behandlungstagen **6.000 mg**.

Die Gabe von Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib oder Ribociclib oder Palbociclib in einer Dosierung von 500 mg erfolgt im ersten Monat als intramuskuläre Injektion an den Tagen 1, 15 und 29 und im Anschluss einmal monatlich [4, 10, 11]. Als Verbrauch ergeben sich für das erste Jahr unter Berücksichtigung von 14 Behandlungstagen somit **7.000 mg**. Ab dem zweiten Jahr ergeben sich als Verbrauch unter Berücksichtigung von 12 Behandlungstagen **6.000 mg**.

Jahresverbrauch von Letrozol

Die Gabe von Letrozol erfolgt in einer Dosierung von 2,5 mg einmal täglich als Filmtablette. Beim fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom soll die Behandlung bis zur Progression erfolgen [15].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr unter Berücksichtigung von 365 Behandlungstagen somit **912,5 mg**.

Jahresverbrauch von Palbociclib

Die Gabe von Palbociclib in einer Dosierung von 125 mg erfolgt einmal täglich als Filmtablette für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von sieben einnahmefreien Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus). Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität [10].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr unter Berücksichtigung von 13 Behandlungszyklen somit **34.125 mg**.

Palbociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder FUL verabreicht.

Jahresverbrauch von Ribociclib

Die Gabe von Ribociclib in einer Dosierung von 600 mg erfolgt einmal täglich (drei Filmtabletten á 200 mg) für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von sieben einnahmefreien Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus). Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis zum Auftreten unverträglicher Toxizität [11].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr unter Berücksichtigung von 13 Behandlungszyklen somit **163.800 mg**.

Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder FUL verabreicht.

Jahresverbrauch von Tamoxifen

Die Gabe von Tamoxifen in einer Dosierung von 20 – 40 mg erfolgt einmal täglich als Filmtablette. Eine Dosierung von 20 mg wird in der Regel als ausreichend wirksam erachtet [16].

Als Verbrauch für ein Jahr ergeben sich unter Berücksichtigung von 365 Behandlungstagen und einer Dosis von 20 bis 40 mg somit **7.300 – 14.600 mg** [16].

Jahresverbrauch von Leuprorelin

Die Gabe von Leuprorelin in einer Dosierung von 3,75 mg oder 11,25 mg erfolgt entweder einmal monatlich beziehungsweise einmal alle drei Monate als subkutane oder intramuskuläre Injektion. Die Dauer der Therapie wird durch den behandelnden Arzt bestimmt [12, 13].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr unter Berücksichtigung von 12 (3,75 mg einmal monatlich) oder 4 Behandlungstagen (11,25 mg alle drei Monate) somit **45 mg** [12, 13].

Jahresverbrauch von Goserelin

Die Gabe von Goserelin in einer Dosierung von 3,6 mg erfolgt einmal alle 28 Tage als Implantat, welches unter die Bauchhaut injiziert wird [14].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr unter Berücksichtigung von 13 Zyklen somit **46,8 mg**.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung ^d (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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		
Capivasertib	TRUQAP 200 mg Filmtabletten 64 Stück; PZN: 19283176; AVP = 7490,43 €	7.063,94 € (424,49 € ^a ; 2,00 € ^b)
	TRUQAP 160 mg Filmtabletten 64 Stück; PZN: 19283153; AVP = 7490,43 €	7.063,94 € (424,49 € ^a ; 2,00 € ^b)
Fulvestrant	FULVESTRANT SUN 250 mg/5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 Stück; PZN: 16002389; AVP = Festbetrag = 175,68 €	173,68 € (2,00 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Abemaciclib	VERZENIOS 50 mg Filmtabletten 168 Stück; PZN: 14375790; AVP = 6.338,77 €	5.978,05 € (358,72 € ^a ; 2,00 € ^b)
	VERZENIOS 100 mg Filmtabletten 168 Stück; PZN: 14376097; AVP = 6.338,77 €	5.978,05 € (358,72 € ^a ; 2,00 € ^b)
	VERZENIOS 150 mg Filmtabletten 168 Stück; PZN: 14376105; AVP = 6.338,77 €	5.978,05 € (358,72 € ^a ; 2,00 € ^b)
Anastrozol	ANABLOCK 1 mg Filmtabletten 100 Stück; PZN: 6928045; AVP = Festbetrag = 43,68 €	41,68 € (2,00 € ^b)
Everolimus	EVEROLIMUS Ethypharm 2,5 mg Tabletten 30 Stück, PZN: 17947100; AVP = 131,38 €	123,68 € (5,70 € ^a ; 2,00 € ^b)
	EVEROLIMUS Mylan 5 mg Tabletten 30 Stück, PZN: 17421220; AVP = 251,40 €	238,01 € (11,39 € ^a ; 2,00 € ^b)
	EVEROLIMUS Mylan 10 mg Tabletten 30 Stück, PZN: 17421183; AVP = 427,91 €	406,14 € (19,77 € ^a ; 2,00 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung^d (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Exemestan	EXEMESTAN Pfizer 25 mg überzogene Tabletten 100 Stück, PZN: 8819142; AVP = Festbetrag 127,53 €	125,53 € (2,00 € ^b)
Fulvestrant	FULVESTRANT SUN 250 mg/5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 Stück; PZN: 16002389; AVP = Festbetrag = 175,68 €	173,68 € (2,00 € ^b)
Letrozol	LETROHEXAL 2,5 mg Filmtabletten 120 Stück; PZN: 9060185; AVP = Festbetrag = 61,68 €	59,68 € (2,00 € ^b)
Palbociclib	IBRANCE 100 mg Filmtabletten 21 Stück; PZN: 16016173; AVP = 1.884,89 €	1.778,54 € (104,35 € ^a ; 2,00 € ^b)
	IBRANCE 125 mg Filmtabletten 21 Stück; PZN: 16016196; AVP = 1.884,89 €	1.778,54 € (104,35 € ^a ; 2,00 € ^b)
	IBRANCE 75 mg Filmtabletten 21 Stück; PZN: 16016204; AVP = 1.884,89 €	1.778,54 € (104,35 € ^a ; 2,00 € ^b)
Ribociclib	KISQALI 200 mg Filmtabletten 189 Stück; PZN: 12673201; AVP = 6846,14 €	6.844,14 € (2,00 € ^b)
Tamoxifen	TAMOXIFEN Aristo 10 mg Tabletten 100 Stück; PZN: 10410466; AVP = 16,64 €; Festbetrag = 16,65 €	14,65 € (2,00 € ^b)
	TAMOXIFEN AL 20 mg Tabletten 100 Stück; PZN: 3852318; AVP = Festbetrag = 22,47 €	19,62 € (0,85 € ^c ; 2,00 € ^b)
	TAMOXIFEN AL 30 mg Tabletten 100 Stück; PZN: 7121540; AVP = 21,56 €; Festbetrag = 28,52 €	26,52 € (2,00 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung ^d (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
<i>Ausschaltung der Ovarialfunktion/Testikelfunktion^e: LHRH-Agonisten/GnRH-Analoga</i>		
Leuprorelin	TRENANTONE 11,25 mg 2-Kammerspritzen Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel 2 Stück; PZN: 1772526; AVP = 981,44 €	925,73 € (53,71 € ^a ; 2,00 € ^b)
	ENANTONE-Gyn Monats-Depot 3,75 mg 2-Kammerspritzen Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel 3 Stück; PZN: 647374; AVP = 501,87 €	472,71 € (27,16 € ^a ; 2,00 € ^b)
Goserelin	ZOLADEX 3,6 mg Implantat in einer Fertigspritze 3 Stück; PZN: 7591062; AVP = 632,16 €	595,79 € (34,37 € ^a ; 2,00 € ^b)
<p>a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V: Es wurde der gemäß § 130 Absatz 1a SGB V ab 1. Februar 2023 bis 31. Januar 2025 gültige Apothekenabschlag von 2,00 € für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel sowie für Zubereitungen berücksichtigt.</p> <p>c: Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß Lauer-Taxe</p> <p>d: Für jede Packungsgröße ist der Artikel mit den geringsten Kosten dargestellt. Ist eine Packungsgröße bei mehreren Herstellern zum gleichen Preis erhältlich, so wird beispielhaft einer der Artikel genannt.</p> <p>e: Eine Ausschaltung der Ovarialfunktion ist grundsätzlich bei prämenopausalen Frauen angezeigt (Teilpopulationen a1 und b1). Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt (Teilpopulationen a3 und b3). Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-16 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar, unter Berücksichtigung der aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 15. Juli 2024. Die Kosten pro Packung für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis abzüglich des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V. Der Herstellerrabatt nach § 130a SGB V wurde der Lauer-Taxe mit Stand 15. Juli 2024 entnommen. Die Kosten pro Packung für festbetragsgebundene Arzneimittel ergeben sich aus dem Festbetrag abzüglich des Herstellerrabatts für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß Lauer-Taxe und des

Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V. Für den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V wurde der, gemäß § 130 Absatz 1a SGB V ab 1. Februar 2023 bis 31. Januar 2025 gültige, Wert von 2,00 € für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel sowie für Zubereitungen angesetzt.

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 3-17 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 3-17: 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 Patient:in pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Capiasertib in Kombination mit Fulvestrant	Teilpopulation a1 ^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	<u>Capiasertib:</u> Keine	<u>Capiasertib:</u> Keine	<u>Capiasertib:</u> Keine
	Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	<u>Fulvestrant:</u> Keine	<u>Fulvestrant:</u> Keine	<u>Fulvestrant:</u> Keine
	Teilpopulation a3 ^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie			
	Teilpopulation b1 ^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC			
	Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC			
	Teilpopulation b3 ^b Männer; endokrine Vortherapie aBC			

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 Patient:in pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abemaciclib <i>in Kombination mit Fulvestrant^c oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i>	Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	Keine	Keine	Keine
Anastrozol ^d	Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b3^e Männer; endokrine Vortherapie aBC	Keine	Keine	Keine
Everolimus <i>in Kombination mit Exemestan^c</i>	Teilpopulation b2^f postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	Keine	Keine	Keine

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 Patient:in pro Jahr
Exemestan ^d	<p>Teilpopulation a1 ^{g, h} prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 ^h postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^e Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine	Keine
Fulvestrant ^j <i>als Monotherapie</i>	<p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine	Keine

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 Patient:in pro Jahr
Fulvestrant <i>in Kombination mit Palbociclib, oder Ribociclib</i>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine	Keine
Letrozol ^d	<p>Teilpopulation a1^g prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^e Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine	Keine

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 Patient:in pro Jahr
<p>Palbociclib <i>in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i></p>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a3^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie <i>(nur in Kombination mit nicht-steroidalen Aromatasehemmer)</i></p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine	Keine
<p>Ribociclib <i>in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i></p>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine	Keine

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 Patient:in pro Jahr
Tamoxifen	<p>Teilpopulation a1^{g, k} prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2^l postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a3^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine	Keine
<i>Ausschaltung der Ovarialfunktion/Testikelfunktion (nur in Kombinationstherapie)^m: LHRH-Agonisten/GnRH-Analoga</i>				
Leuprorelin	<p>Teilpopulation a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^{b, n} Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine	Keine

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 Patient:in pro Jahr
Goserelin	<p>Teilpopulation a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^{b, n} Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine	Keine

a: In Kombination mit einem LHRH-Agonisten

b: Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt.

c: Das Dosierungsschema ist identisch mit dem der Monotherapie. Daher wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.

d: Als zVT in der Monotherapie nur für die angegebenen Teilpopulationen festgelegt. Diejenigen Teilpopulationen, für die der Wirkstoff als zVT innerhalb einer Kombinationstherapie festgelegt wurde, sind unter der Darstellung des entsprechenden Kombinationspartners mit zusätzlichem Verweis aufgezählt. Da die Dosierungsschemata in Mono- und Kombinationstherapie identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.

e: In Kombination mit einem GnRH-Analogon

f: Nur für Patient:innen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist

g: In Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion

h: Nur für Patient:innen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

i: Bei prämenopausalen Frauen ist grundsätzlich eine Ausschaltung der Ovarialfunktion angezeigt.

j: AstraZeneca folgt für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten der zVT-Festlegung durch den G-BA. Wie in Abschnitt 3.1 dargelegt, ist aus Sicht von AstraZeneca die Monotherapie mit Fulvestrant (FUL) als wesentliche zVT-Option für alle Teilpopulationen anzusehen.

k: Nur für Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben

l: Ggf, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

m: Eine Ausschaltung der Ovarialfunktion ist grundsätzlich bei prämenopausalen Frauen angezeigt (Teilpopulationen a1 und b1). Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt (Teilpopulationen a3 und b3).

n: In Kombination mit einem Aromatasehemmer

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß den Fachinformationen der oben aufgeführten Arzneimittel ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV-abgerechnet werden könnten.

In anderen Verfahren (Alpelisib, Ribociclib, Abemaciclib und Palbociclib) mit vergleichbaren Anwendungsgebieten und vergleichbarer zVT hat der G-BA die von den Herstellern

ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (z. B. Laborwerte) nicht angerechnet [17-21].

Gemäß der Tragenden Gründe des G-BA werden ausschließlich direkt mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern beispielsweise bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zVT entsprechend der Fachinformation bei spezifischen Ereignissen regelhaft Unterschiede bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet [17-21].

In den genannten vergleichbaren Verfahren bestanden aus Sicht des G-BA entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Somit wurden durch den G-BA keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt [17-21].

Daher wird an dieser Stelle und in den nachfolgenden Tabellen und Erläuterungen auf eine Ausweisung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen verzichtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	-
Keine	-

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle

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

3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Capiasertib <i>in Kombination mit Fulvestrant</i>	Teilpopulation a1 ^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation a3 ^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation b1 ^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b3 ^b Männer; endokrine Vortherapie aBC	<u>Capiasertib:</u> Keine	<u>Capiasertib:</u> Keine
		<u>Fulvestrant:</u> Keine	<u>Fulvestrant:</u> Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Abemaciclib <i>in Kombination mit Fulvestrant^c oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i>	Teilpopulation a1 ^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie Teilpopulation b1 ^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Anastrozol ^d	<p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^e Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine
Everolimus <i>in Kombination mit Exemestan</i> ^c	<p>Teilpopulation b2 ^f postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine
Exemestan ^d	<p>Teilpopulation a1 ^{g, h} prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 ^h postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^e Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine
Fulvestrant ^j <i>als Monotherapie</i>	<p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Fulvestrant <i>in Kombination mit Palbociclib, oder Ribociclib</i>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine
Letrozol ^d	<p>Teilpopulation a1^g prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^e Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
<p>Palbociclib <i>in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i></p>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a3^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie (<i>nur in Kombination mit nicht-steroidalen Aromatasehemmer</i>)</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine
<p>Ribociclib <i>in Kombination mit Fulvestrant oder einem nicht steroidalen Aromatasehemmer^c (Anastrozol, Letrozol)</i></p>	<p>Teilpopulation a1^a prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Tamoxifen	<p>Teilpopulation a1 ^{g, k} prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a2 ^l postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation a3 ^b Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 ⁱ prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^b Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine
<i>Ausschaltung der Ovarialfunktion/Testikelfunktion (nur in Kombinationstherapie) ^m: LHRH-Agonisten/GnRH-Analoga</i>			
Leuprorelin	<p>Teilpopulation a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^{b, n} Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine
Goserelin	<p>Teilpopulation a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p> <p>Teilpopulation b1 prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p> <p>Teilpopulation b3 ^{b, n} Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	Keine	Keine

- a: In Kombination mit einem LHRH-Agonisten
- b: Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt.
- c: Das Dosierungsschema ist identisch mit dem der Monotherapie. Daher wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.
- d: Als zVT in der Monotherapie nur für die angegebenen Teilpopulationen festgelegt. Diejenigen Teilpopulationen, für die der Wirkstoff als zVT innerhalb einer Kombinationstherapie festgelegt wurde, sind unter der Darstellung des entsprechenden Kombinationspartners mit zusätzlichem Verweis aufgezählt. Da die Dosierungsschemata in Mono- und Kombinationstherapie identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.
- e: In Kombination mit einem GnRH-Analogen
- f: Nur für Patient:innen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist
- g: In Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion
- h: Nur für Patient:innen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung
- i: Bei prämenopausalen Frauen ist grundsätzlich eine Ausschaltung der Ovarialfunktion angezeigt.
- j: AstraZeneca folgt für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten der zVT-Festlegung durch den G-BA. Wie in Abschnitt 3.1 dargelegt, ist aus Sicht von AstraZeneca die Monotherapie mit Fulvestrant (FUL) als wesentliche zVT-Option für alle Teilpopulationen anzusehen.
- k: Nur für Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben
- l: Ggf, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
- m: Eine Ausschaltung der Ovarialfunktion ist grundsätzlich bei prämenopausalen Frauen angezeigt (Teilpopulationen a1 und b1). Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt (Teilpopulationen a3 und b3).
- n: In Kombination mit einem Aromatasehemmer
- Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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.

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

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in); Teilpopulation a1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Zu bewertendes Arzenimittel					
Capivasertib	Teilpopulation a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	91.831,25 €	-	-	91.831,25 €
in Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt	98.545,75 € – 99.276,05 €				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abemaciclib	Teilpopulation a1 prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	25.976,05 €	-	-	25.976,05 €
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin	1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		27.979,64 € – 28.739,33 €			
Abemaciclib		25.976,05 €	-	-	25.976,05 €
In Kombination mit Fulvestrant		4.515,68 €	-	-	4.515,68 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		32.343,19 € – 33.073,49 €			
Exemestan ^a (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)		458,18 €	-	-	458,18 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		2.309,64 € – 3.039,94 €			
Letrozol ^a		181,53 €	-	-	181,53 €
+ LHRH-Agonist					

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		2.032,99 € – 2.763,28 €			
Palbociclib		23.121,02 €	-	-	23.121,02 €
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		25.124,61 € – 25.884,30 €			
Palbociclib		23.121,02 €	-	-	23.121,02 €
In Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		29.835,52 € – 30.565,82 €			
Ribociclib		29.657,94 €	-	-	29.657,94 €
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		31.661,53 € – 32.421,22 €			
Ribociclib		29.657,94 €	-	-	29.657,94 €
in Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Gesamt		36.372,44 € – 37.102,74 €			
Tamoxifen ^a <i>(nur für Frauen, die in der vorangegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben)</i>		71,61 € – 143,23 €	-	-	71,61 € – 143,23 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		1.923,07 € – 2.724,98 €			
<p>a: In Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>					

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

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in); Teilpopulation a2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Zu bewertendes Arzenimittel					
Capivasertib	Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-) adjuvante endokrine Vortherapie	91.831,25 €	-	-	91.831,25 €
in Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
Gesamt		96.694,29 €			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abemaciclib	Teilpopulation a2 postmenopausale Frauen; (neo-) adjuvante endokrine Vortherapie	25.976,05 €	-	-	25.976,05 €
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
Gesamt		26.128,18 € – 26.157,58 €			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient:in in Euro
Abemaciclib		25.976,05 €	-	-	25.976,05 €
In Kombination mit Fulvestrant		4.515,68 €	-	-	4.515,68 €
Gesamt		30.491,73 €			
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Exemestan <i>(nur für Patient:innen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)</i>		458,18 €	-	-	458,18 €
Fulvestrant		4.515,68 €	-	-	4.515,68 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
Palbociclib		23.121,02 €	-	-	23.121,02 €
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatase-hemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
Gesamt		23.273,15 €– 23.302,55 €			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient:in in Euro
Palbociclib		23.121,02 €	-	-	23.121,02 €
In Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
Gesamt		27.984,06 €			
Ribociclib		29.657,94 €	-	-	29.657,94 €
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatase-hemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
Gesamt		29.810,07 € – 29.839,47 €			
Ribociclib		29.657,94 €	-	-	29.657,94 €
in Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
Gesamt		34.520,98 €			
Tamoxifen (wenn Aromatase-hemmer nicht geeignet sind)		71,61 € – 143,23 €	-	-	71,61 € – 143,23 €

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:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					
Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]					

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in); Teilpopulation a3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Capivasertib	Teilpopulation a3^a Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	91.831,25 €	-	-	91.831,25 €
in Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
Gesamt		96.694,29 €			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tamoxifen	Teilpopulation a3^a Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	71,61 € – 143,23 €	-	-	71,61 € – 143,23 €
Palbociclib		23.121,02 €	-	-	23.121,02 €
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €

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:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
Gesamt		23.273,15 € – 23.302,55 €			

a: Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in); Teilpopulation b1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Capivasertib	Teilpopulation b1 prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	91.831,25 €	-	-	91.831,25 €
in Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		98.545,75 € – 99.276,05 €			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf:</i>						
Abemaciclib	Teilpopulation b1^a prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	25.976,05 €	-	-	25.976,05 €	
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)						
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €	
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €	
+ LHRH-Agonist						
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €	
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €	
Gesamt		27.979,64 € – 28.739,33 €				
Abemaciclib			25.976,05 €	-	-	25.976,05 €
In Kombination mit Fulvestrant			4.515,68 €	-	-	4.515,68 €
+ LHRH-Agonist						
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €	
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Gesamt		32.343,19 € – 33.073,49 €			
Exemestan		458,18 €	-	-	458,18 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		2.309,64 € – 3.039,94 €			
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		2.032,99 € – 2.763,28 €			
Palbociclib		23.121,02 €	-	-	23.121,02 €
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		25.124,61 € – 25.884,30 €			
Palbociclib		23.121,02 €	-	-	23.121,02 €
In Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		29.835,52 € – 30.565,82 €			
Ribociclib		29.657,94 €	-	-	29.657,94 €
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		31.661,53 € – 32.421,22 €			
Ribociclib		29.657,94 €	-	-	29.657,94 €
in Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		36.372,44 € – 37.102,74 €			
Tamoxifen		71,61 € – 143,23 €	-	-	71,61 € – 143,23 €
+ LHRH-Agonist					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		1.923,0 € – 2.724,98 €			
<p>a: Bei prämenopausalen Frauen ist grundsätzlich eine Ausschaltung der Ovarialfunktion angezeigt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>					

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

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in); Teilpopulation b2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Capivasertib	Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	91.831,25 €	-	-	91.831,25 €
in Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
Gesamt		96.694,29 €			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf:</i>					
Abemaciclib	Teilpopulation b2 postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	25.976,05 €	-	-	25.976,05 €
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)			-	-	
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
Gesamt		26.128,18 € – 26.157,58 €			
Abemaciclib			25.976,05 €	-	-
In Kombination mit Fulvestrant		4.515,68 €	-	-	4.515,68 €
Gesamt	30.491,73 €				

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:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Everolimus		4.941,37 €	-	-	4.941,37 €
In Kombination mit Exemestan <i>(nur für Patient:innen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)</i>		458,18 €	-	-	458,18 €
Gesamt		5.399,55 €			
Exemestan		458,18 €	-	-	458,18 €
Fulvestrant		4.515,68 €	-	-	4.515,68 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
Palbociclib		23.121,02 €	-	-	23.121,02 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
Gesamt		23.273,15 € – 23.302,55 €			
Palbociclib		23.121,02 €	-	-	23.121,02 €
In Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
Gesamt		27.984,06 €			
Ribociclib		29.657,94 €	-	-	29.657,94 €
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
Gesamt		29.810,07 € – 29.839,47 €			

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:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Ribociclib		29.657,94 €	-	-	29.657,94 €
in Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
Gesamt		34.520,98 €			
Tamoxifen		71,61 € – 143,23 €	-	-	71,61 € – 143,23 €
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]					

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in); Teilpopulation b3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Capivasertib	Teilpopulation b3^a Männer; endokrine Vortherapie aBC	91.831,25 €	-	-	91.831,25 €
in Kombination mit Fulvestrant		4.863,04 €	-	-	4.863,04 €
Gesamt		96.694,29 €			

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:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf:</i>					
Aromatasehemmer	Teilpopulation b3^a Männer; endokrine Vortherapie aBC				
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Exemestan		458,18 €	-	-	458,18 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €
In Kombination mit einem GnRH-Analagon					
Leuprorelin		1.851,46 € oder 1.890,84 €	-	-	1.851,46 € oder 1.890,84 €
Goserelin		2.581,76 €	-	-	2.581,76 €
Gesamt		2.003,59 € – 3.039,94 €			
Fulvestrant		4.515,68 €	-	-	4.515,68 €
Palbociclib		23.121,02 €	-	-	23.121,02 €
in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Anastrozol		152,13 €	-	-	152,13 €
Letrozol		181,53 €	-	-	181,53 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Gesamt		23.273,15 € – 23.302,55 €			
Tamoxifen		71,61 € – 143,23 €	-	-	71,61 € – 143,23 €
a: Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]					

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-20 bis Tabelle 3-25 ergeben sich aus der Zusammenführung der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 wobei auf die Ausweisung der zusätzlichen GKV-Kosten verzichtet wurde (vgl. die Ausführungen unter Abschnitt 3.3.4). Gemäß der zugelassenen Indikation von Capiasertib und dem Anwendungsgebiet [2] wurden die direkten Jahrestherapiekosten pro Patient:in und Jahr je Teilpopulation (a1 bis b3) dargestellt.

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 ambulanten und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Inhibition des PI3K/AKT-Signalwegs stellt einen vielversprechenden pharmakologischen Ansatz zur Überwindung oder zum Hinauszögern der endokrinen Resistenz des ER+/HER2-lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms dar [22, 23]. Hinsichtlich der Verfügbarkeit von Inhibitoren des PI3K/AKT-Signalwegs zur Behandlung des ER+/HER2-Mammakarzinoms bestand in Deutschland jedoch bisher eine Versorgungslücke [24]. Mit

Capivasertib (Truqap®), welcher in Kombination mit FUL verabreicht wird, ist in Deutschland für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alteriertem, ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nun erstmalig ein AKT-Inhibitor zugelassen. Capivasertib kann im Anwendungsgebiet sowohl zur Behandlung von postmenopausalen- als auch von prä-/perimenopausalen Frauen sowie von Männern eingesetzt werden. Wie die Studien FAKTION und CAPItello-291 [3, 25, 26] gezeigt haben, ist Capivasertib darüber hinaus der erste PI3K/AKT-Signalweg-Inhibitor, der klinisch nachgewiesen das Gesamtüberleben dieser Patient:innen mit hohem Behandlungsdruck verlängern kann.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit allerdings noch nicht möglich. Es ist zu berücksichtigen, dass von den Patient:innen, die für die Behandlung mit Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant geeignet sind, ein Teil der Patient:innen aufgrund von z. B. Kontraindikationen, Behandlungsabbrüchen oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Einige dieser Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Capivasertib haben können, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation [2] ist Capivasertib bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe (Mikrokristalline Cellulose [E460i], Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium [E468], Magnesiumstearat [E470b], Hypromellose, Titandioxid [E171], Macrogol 3350, Polydextrose, Copovidon, mittelkettige Triglyceride, Eisen(II, III)-oxid [E172], Eisen(III)-oxid [E172], Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O [E172]) kontraindiziert. Es wird davon ausgegangen, dass nur eine geringe Anzahl an Patient:innen aufgrund dieser Einschränkung nicht für eine Capivasertib-Therapie geeignet ist.

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

In den zulassungsrelevanten Studien FAKTION [25, 26] und CAPItello-291 [3] haben 12,0 % der Patient:innen im Capivasertib und kein:e Patient:in im Placebo-Arm bzw. 13,0 % der Patient:innen im Capivasertib-Studienarm und 2,3 % der Patient:innen im Vergleichsarm die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) abgebrochen. In der nutzenbewertungsrelevanten Studienpopulation von CAPItello-291 waren die Abbruchraten insgesamt niedriger (siehe Modul 4).

Patientenpräferenzen

In den Studien FAKTION und CAPItello-291 wurde unter Behandlung mit Capivasertib in Kombination mit FUL im Vergleich zur Monotherapie mit FUL für die Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Therapie aBC) der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen eine statistisch signifikante und relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1). Obwohl die Möglichkeit besteht, dass aufgrund von patientenindividuellen Entscheidungen, wie beispielsweise aus klinischen Gründen (Allgemeinzustand des:der Patient:in), ärztlichen Entscheidungen zur

Therapieeignung von Patient:innen (z. B. multimorbide Patient:innen) oder auch wegen Patientenpräferenzen (Entscheidung gegen einen AKT-Inhibitor), ein Teil der Patient:innen eine Kombinationstherapie aus Capivasertib mit FUL ablehnt, wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patient:innen unter Berücksichtigung der Wirksamkeit, der Nebenwirkungen und der Lebensqualität im Vergleich zu den alternativen Optionen diese Behandlung bevorzugt.

Marktanteil (ambulant/stationär)

Zu diesem Aspekt liegen keine konkreten Angaben vor. In der Regel wird die Therapie ambulant durchgeführt. Capivasertib wird als Filmtablette verabreicht [2]. Die Verabreichung von FUL erfolgt in Form zweier unmittelbar aufeinander folgender 5-ml-Injektionen, welche intramuskulär ins Gesäß appliziert werden (1 – 2 Minuten/Injektion) [4]. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich durch die zusätzliche Gabe von Capivasertib zur zVT (FUL) die Anzahl stationärer Gaben erhöht, da Capivasertib einen vielversprechenden Therapieansatz in Kombination mit FUL für Patient:innen darstellt, welche vor Markteintritt von Capivasertib eine Monotherapie mit FUL erhalten hätten.

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.

Aufgrund fehlender Möglichkeiten für die valide quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile kann deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht ermittelt werden.

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 Informationen in Abschnitt 3.3 wurden der Fachinformation von Capivasertib und den Fachinformationen von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol, Tamoxifen, Exemestan, Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib, Everolimus, Leuprorelin und Goserelin sowie öffentlichen Quellen entnommen. Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Taxe (Online-Version, Stand 15.07.2024) entnommen. Die angegebenen Kosten für die GKV basieren auf eigenen Berechnungen [1]. Alle Quellen sind im Anschluss an die entsprechenden Aussagen zitiert.

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. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten Abschnitt 3.3. 2024.
2. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Truqap® 160 mg/-200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024374> [Zugriff am: 02.08.2024].
3. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058-70.
4. SUN Pharmaceuticals GmbH. Fachinformation Fulvestrant SUN 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: September 2020. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml> [Zugriff am: 11.08.2024].
5. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022221> [Zugriff am: 27.09.2024].
6. Dr. Pflieger Arzneimittel GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Anablock® 1 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/012561> [Zugriff am: 02.08.2024].
7. Ethypharm. Fachinformation Everolimus Ethypharm 2,5 mg Tabletten. Stand der Information: Dezember 2023. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifier=2200123> [Zugriff am: 11.08.2024].
8. Vitaris. Fachinformation Everolimus Mylan Tabletten. Stand der Information: September 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022744/everolimus-mylan-tabletten> [Zugriff am: 11.08.2024].
9. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Exemestan 25 mg überzogene Tabletten. Stand der Information: November 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/013223> [Zugriff am: 02.08.2024].

10. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022953> [Zugriff am: 02.08.2024].
11. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/021677> [Zugriff am: 27.09.2024].
12. Takeda GmbH. Fachinformation Enantone®-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand der Information: Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/004243> [Zugriff am: 27.09.2024].
13. Takeda GmbH. Fachinformation Trenantone® 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand der Information: Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/007849> [Zugriff am: 27.09.2024].
14. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 3,6 mg Implantat. Stand der Information: März 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/002382> [Zugriff am: 02.08.2024].
15. Hexal AG. Fachinformation LetroHEXAL® 2,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2018. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>
16. Aliud Pharma GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tamoxifen AL 10/ 20/ 30 mg. Stand der Information: Juli 2021. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml> [Zugriff am: 11.08.2024].
17. Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG. Modul 3 A: Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer, Stand: 29.06.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5851/2022_06_29_Modul3A_Palbociclib.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
18. Lilly Deutschland GmbH. Modul 3A: Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6329/2022_12_22_Modul3A_Abemaciclib.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7315/2021-02-18_AM-RL-XII_Alpelisib_D-574_TrG.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9108/2022-12-15_AM-RL-XII_Palbociclib_D-834_TrG.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
22. LoRusso PM. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3803-15.
23. Dong C, Wu J, Chen Y, Nie J, Chen C. Activation of PI3K/AKT/mTOR Pathway Causes Drug Resistance in Breast Cancer. *Front Pharmacol.* 2021;12:628690.
24. Turner N, Dent RA, O'Shaughnessy J, Kim SB, Isakoff SJ, Barrios C, et al. Ipatasertib plus paclitaxel for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer: primary results from cohort B of the IPATunity130 randomized phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;191(3):565-76.
25. Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):345-57.
26. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):851-64.

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 nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation wurden der Fachinformation zu Truqap® entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung mit TRUQAP sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom sollten für die Behandlung mit TRUQAP basierend auf dem Vorhandensein einer oder mehrerer *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen ausgewählt werden, die mittels eines CE-gekennzeichneten IVD mit dem entsprechenden Verwendungszweck nachgewiesen werden sollten. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von TRUQAP beträgt 400 mg (zwei 200-mg-Tabletten), die 4 Tage lang jeweils zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden (Tagesgesamtdosis von 800 mg) eingenommen werden. Danach folgt eine Einnahmepause von 3 Tagen. Siehe Tabelle 1 der Fachinformation bzw. Tabelle 3-26.

Tabelle 3-26: Dosierungsschema von TRUQAP pro Woche

Tag	1	2	3	4	5*	6*	7*
morgens	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
abends	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
*Keine Einnahme an den Tagen 5, 6 und 7.							

TRUQAP sollte zusammen mit Fulvestrant angewendet werden. Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg an den Tagen 1, 15, und 29 und danach einmal monatlich. Für

weitere Informationen wird auf die Fachinformation von Fulvestrant verwiesen.

Versäumte Dosis

Die versäumte Einnahme einer Dosis von TRUQAP kann innerhalb von 4 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit nachgeholt werden. Nach mehr als 4 Stunden sollte die Dosis ausgelassen werden. Die nächste Dosis von TRUQAP sollte dann wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Zwischen den Dosen sollten mindestens 8 Stunden liegen.

Erbrechen

Wenn ein Patient erbricht, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste Dosis von TRUQAP sollte zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Capivasertib sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen

Um Nebenwirkungen zu behandeln, kann die Behandlung mit TRUQAP unterbrochen werden. Dabei kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Dosisreduktionen von TRUQAP sollten vorgenommen werden, wie in Tabelle 2 der Fachinformation bzw. Tabelle 3-27 aufgeführt. Die Capivasertib-Dosis kann bis zu zweimal reduziert werden. Empfehlungen zur Dosisreduktion bei ausgewählten Nebenwirkungen sind in den Tabellen 3–5 der Fachinformation bzw. Tabelle 3-28, Tabelle 3-29 und Tabelle 3-30 dargestellt.

Tabelle 3-27: Empfehlungen zur Dosisreduktion von TRUQAP bei Nebenwirkungen

TRUQAP	Dosierung und Schema	Anzahl und Stärke der Tabletten
Anfangsdosis	400 mg zweimal täglich 4 Tage lang, gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Tagen	Zwei 200-mg-Tabletten zweimal täglich
Erste Dosisreduktion	320 mg zweimal täglich 4 Tage lang, gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Tagen	Zwei 160-mg-Tabletten zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	200 mg zweimal täglich 4 Tage lang, gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Tagen	Eine 200-mg-Tablette zweimal täglich

Hyperglykämie

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2 der Fachinformation bzw. Tabelle 3-28

Tabelle 3-28: Empfohlene Dosierungsmodifikation für TRUQAP bei Hyperglykämie

CTCAE-Grad^a und Nüchtern-glukose-(NG)-Werte^b vor der Einnahme von TRUQAP	Empfehlung^c
Grad 1 > ULN-160 mg/dl oder > ULN-8,9 mmol/l oder HbA1c > 7 %	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Erwägung einer Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung ^d .
Grad 2 > 160-250 mg/dl oder > 8,9-13,9 mmol/l	Aussetzen von TRUQAP und Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung. Wenn innerhalb von 28 Tagen eine Verbesserung auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) erreicht wird, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis und Beibehaltung der eingeleiteten oder intensivierten antidiabetischen Behandlung. Wenn nach 28 Tagen eine Verbesserung auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) erreicht wird, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe und Beibehaltung der eingeleiteten oder intensivierten antidiabetischen Behandlung.
Grad 3 > 250-500 mg/dl oder > 13,9-27,8 mmol/l	Aussetzen von TRUQAP und Konsultation eines Diabetologen. Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung. Erwägung zusätzlicher Antidiabetika, wie z. B. Insulin ^e bei entsprechender klinischer Indikation. Erwägung einer intravenösen Flüssigkeitsgabe und Bereitstellung einer geeigneten klinischen Behandlung gemäß den lokal geltenden Richtlinien. Wenn der NG-Wert innerhalb von 28 Tagen auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) sinkt, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe und Beibehaltung der eingeleiteten oder intensivierten antidiabetischen Behandlung. Wenn der NG-Wert nach geeigneter Behandlung nicht innerhalb von 28 Tagen auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) sinkt, dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.
Grad 4 > 500 mg/dl oder > 27,8 mmol/l	Aussetzen von TRUQAP und Konsultation eines Diabetologen.

CTCAE-Grad^a und Nüchtern-glukose-(NG)-Werte^b vor der Einnahme von TRUQAP	Empfehlung^c
	<p>Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiabetischen Behandlung.</p> <p>Erwägung von Insulin^e (Dosierung und Dauer bei entsprechender klinischer Indikation) sowie einer intravenösen Flüssigkeitsgabe und Bereitstellung einer geeigneten klinischen Behandlung gemäß den lokal geltenden Richtlinien.</p> <p>Wenn der NG-Wert innerhalb von 24 Stunden auf ≤ 500 mg/dl (oder $\leq 27,8$ mmol/l) sinkt, sind die Empfehlungen in der Tabelle für den entsprechenden Schweregrad zu beachten.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden ein NG-Wert von > 500 mg/dl (oder $> 27,8$ mmol/l) bestätigt wird, ist die TRUQAP-Therapie dauerhaft abzusetzen.</p>
<p>^a Einstufung gemäß NCI CTCAE-Version 4.03.</p> <p>^b Erhöhungen beim HbA1c sollten ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>^c Für weitere Empfehlungen zur Überwachung des Blutzuckerwertes und weiterer Stoffwechselfparametern siehe Abschnitt 4.4. <i>der Fachinformation</i>.</p> <p>^d Für die Auswahl eines Antidiabetikums sollte eine Konsultation mit einem Diabetologen in Betracht gezogen werden. Bei der Einnahme von Antidiabetika sollte berücksichtigt werden, dass es an Tagen ohne TRUQAP-Einnahme zu einer Hypoglykämie kommen kann. Die Patienten sollten in Erwägung ziehen, einen Ernährungsberater zu konsultieren, um Änderungen am Lebensstil vorzunehmen, die eine Hyperglykämie verringern können (siehe Abschnitt 4.4 <i>der Fachinformation</i>).</p> <p>Metformin ist derzeit das bevorzugte orale Antidiabetikum, das für die Behandlung von Hyperglykämien empfohlen wird, die bei Patienten auftreten, die an Studien zu Capiasertib teilnehmen. Bei der Dosierung und Behandlung von Patienten, die Metformin und Capiasertib in Kombination erhalten, ist Vorsicht geboten. Aufgrund der potenziellen Wechselwirkung von Metformin und Capiasertib (verursacht durch die Hemmung renaler Transporter [z. B. OCT2], die an der Ausscheidung von Metformin beteiligt sind), wird bei gleichzeitiger Anwendung von Capiasertib und Metformin eine wöchentliche Überwachung des Kreatinins nach Beginn der Metformin-Behandlung für bis zu 3 Wochen und danach am Tag 1 eines jeden Zyklus empfohlen.</p> <p>Metformin sollte nur an den Tagen gegeben werden, an denen auch Capiasertib gegeben wird (die Halbwertszeit von Capiasertib beträgt ungefähr 8 Stunden). Metformin sollte abgesetzt werden, wenn die Behandlung mit Capiasertib abgesetzt wird, sofern keine andere klinische Indikation vorliegt.</p> <p>^e Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten vor, die Insulin während der Behandlung mit TRUQAP erhalten.</p>	

Diarrhö

Bei Patienten mit wiederholter Diarrhö sollte eine Sekundärprophylaxe in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 3 *der Fachinformation* bzw. *Tabelle 3-29*

Tabelle 3-29: Empfohlene Dosierungsmodifikation für TRUQAP bei Diarrhö

CTCAE-Grad ^a	Empfehlung
Grad 1	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Einleitung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, Maximierung der unterstützenden Behandlung und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation.
Grad 2	Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, Überwachung des Patienten und bei klinischer Indikation Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP für bis zu 28 Tage bis zur Besserung auf \leq Grad 1 und Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis oder auf der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation. Wenn Diarrhö des Grades 2 anhält oder wiederkehrend auftritt, Fortsetzung der geeigneten medizinischen Behandlung und Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.
Grad 3	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP. Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation. Wenn sich die Symptome innerhalb von 28 Tagen auf \leq Grad 1 verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe. Wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 28 Tagen bis auf \leq Grad 1 verbessern, dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.
Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.

^a Einstufung gemäß NCI CTCAE-Version 5.0.

Hautausschlag und andere Arzneimittel-induzierte Hautreaktionen

Bei allen Arten von Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen sollte, unabhängig vom Schweregrad, die Konsultation eines Dermatologen in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit anhaltendem Hautausschlag und/oder früherem Auftreten von Hautausschlag des Grades 3 sollte eine Sekundärprophylaxe durch Fortführung der Gabe oraler Antihistaminika und/oder topischer Steroide in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 3 *der Fachinformation* bzw. *Tabelle 3-30*

Tabelle 3-30: Empfohlene Dosierungsmodifikation für TRUQAP bei Hautausschlag und anderen Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen

CTCAE-Grad ^a	Empfehlung
Grad 1	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Einleitung einer Behandlung mit Emollentien und Erwägung einer zusätzlichen Behandlung mit oralen nicht-sedierenden Antihistaminika zur Linderung der Symptome bei entsprechender klinischer Indikation.
Grad 2	Einleitung und Intensivierung einer Behandlung mit topischen Steroiden und Erwägung von nicht-sedierenden oralen Antihistaminika. Wenn es während der Behandlung nicht zu einer Verbesserung kommt, Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP. Wiederaufnahme der Therapie mit der gleichen Dosis, sobald der Ausschlag klinisch tolerierbar ist.
Grad 3	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP. Einleitung einer geeigneten dermatologischen Therapie mit topischen Steroiden mittlerer/höherer Potenz, nicht-sedierenden oralen Antihistaminika und/oder systemischen Steroiden. Wenn sich die Symptome innerhalb von 28 Tagen auf \leq Grad 1 verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe. Wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 28 Tagen auf \leq Grad 1 verbessern, Absetzen von TRUQAP. Bei Patienten mit wiederkehrendem intolerablem \geq Grad-3-Hautausschlag, Erwägung, TRUQAP dauerhaft abzusetzen.
Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.

^a Einstufung gemäß CTCAE-Version 5.0.

Andere Toxizitäten

Siehe Tabelle 6 auf Seite 4 der Fachinformation bzw. Tabelle 3-31

Tabelle 3-31: Empfohlene Dosierungsmodifikation und Behandlung anderer Toxizitäten (mit Ausnahme von Hyperglykämie, Diarrhö, Hautausschlag und anderen Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen)

CTCAE-Grad ^a	Empfehlung
Grad 1	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich, Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie und Überwachung bei entsprechender klinischen Indikation.
Grad 2	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP, bis sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern.
Grad 3	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP, bis sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern. Wenn sich die Symptome verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis oder der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.
Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.

^a Einstufung gemäß CTCAE-Version 5.0.

Gleichzeitige Anwendung mit starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von TRUQAP und starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von TRUQAP auf 320 mg zweimal täglich (entspricht einer Tagesgesamtdosis von 640 mg) reduziert werden.

Die Dosis von TRUQAP sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren auf 320 mg zweimal täglich (entspricht einer Tagesgesamtdosis von 640 mg) reduziert werden.

Nach dem Absetzen eines starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitors sollte die TRUQAP-Therapie (nach 3 bis 5 Halbwertszeiten des Inhibitors) in der Dosierung wieder aufgenommen werden, die vor Beginn der Behandlung mit dem starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitor eingenommen wurde.

Siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation für weitere Informationen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Für Patienten im Alter von \geq 75 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von

TRUQAP nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden (siehe Abschnitt 5.2 der *Fachinformation*).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sollte TRUQAP nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, und diese Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von TRUQAP nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden (siehe Abschnitt 5.2 der *Fachinformation*).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

TRUQAP ist zum Einnehmen. Die Einnahme der Tabletten kann mit oder ohne Nahrung erfolgen (siehe Abschnitt 5.2 der *Fachinformation*). Diese sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt und weder gekaut, zerbrochen, aufgelöst oder zerteilt werden. Eine Tablette, die zerbrochen ist, Risse oder sonstige Beschädigungen aufweist, darf nicht eingenommen werden, da dies nicht in klinischen Studien untersucht wurde.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der *Fachinformation*)

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der *Fachinformation*)

Hyperglykämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TRUQAP wurde bei Patienten mit vorbestehendem insulinpflichtigem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und/oder bei Patienten mit einem HbA1c-Wert > 8,0 % (63,9 mmol/mol) nicht untersucht, da diese Patienten von der klinischen Phase-III-Studie ausgeschlossen waren. Diese Studie umfasste 21 (5,9 %) Patienten im TRUQAP-plus-Fulvestrant-Arm mit einem HbA1c-Wert \geq 6,5 %. Hyperglykämie wurde häufiger bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert \geq 6,5 % berichtet (28,6 % der Patienten) als bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert < 6,5 % (15,4 % der Patienten). Bei mit TRUQAP behandelten Patienten traten schwere Hyperglykämien in Verbindung mit Ketoazidose auf. Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte benötigen möglicherweise eine intensiviertere Diabetes-Therapie und sollten engmaschig überwacht werden. Für Patienten mit Diabetes wird die Konsultation mit einem Diabetologen oder einem erfahrenen Arzt in der Behandlung von Hyperglykämien empfohlen.

Vor Beginn der Behandlung mit TRUQAP sollten Patienten darüber informiert werden, dass TRUQAP möglicherweise eine Hyperglykämie auslösen kann (siehe Abschnitt 4.8 *der Fachinformation*) und dass sie sich umgehend an ihren Arzt wenden sollen, wenn Symptome einer Hyperglykämie (z. B. übermäßiger Durst, häufigeres Wasserlassen oder eine größere Urinmenge als üblich oder erhöhter Appetit mit Gewichtsverlust) auftreten. Vor Beginn der Behandlung mit Capiwasertib und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten die Nüchtern glukose(NG)-Werte und der HbA1c-Wert der Patienten bestimmt werden (Tabelle 7 *der Fachinformation bzw. Tabelle 3-32*).

Tabelle 3-32: Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte

	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei allen mit TRUQAP behandelten Patienten	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei Patienten mit Diabetes, die mit TRUQAP¹ behandelt werden
Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit TRUQAP	Bestimmung der Nüchtern glukose(NG)-Werte, der HbA1c-Werte sowie Optimierung des Blutzuckerwertes des Patienten (siehe Tabelle 3 <i>der Fachinformation bzw. siehe Tabelle 3-28</i>).	
Nach Beginn der Behandlung mit TRUQAP	Überwachung der Nüchtern glukose 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 alle 3 Monate überwacht werden.	
Bei Hyperglykämie nach Beginn der Behandlung mit TRUQAP	Überwachung der Nüchtern glukose bei entsprechender klinischer Indikation (mindestens zweimal wöchentlich, d. h. an Tagen mit und ohne Capiwasertib-Einnahme), bis der NG-Wert auf den Ausgangswert absinkt. Es wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich einer Änderung ihres Lebensstils zu beraten. Es sollte in Betracht gezogen werden, einen erfahrenen Arzt in der Behandlung von Hyperglykämie zu konsultieren. Je nach Ausprägung der Hyperglykämie kann die Dosierung von TRUQAP unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden	

	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei allen mit TRUQAP behandelten Patienten	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei Patienten mit Diabetes, die mit TRUQAP¹ behandelt werden
	(siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 3 der <i>Fachinformation</i> bzw. <i>siehe Tabelle 3-28</i>).	
	Während der Behandlung mit antidiabetischen Arzneimitteln sollte der NG-Wert über 2 Monate mindestens einmal wöchentlich überwacht werden, danach einmal alle 2 Wochen oder bei entsprechender klinischer Indikation.	
* Das gesamte Glukose-Monitoring sollte nach Ermessen des Arztes bei entsprechender klinischer Indikation durchgeführt werden.		
¹ Eine häufigere Bestimmung des NG-Wertes ist notwendig bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, bei Patienten ohne Diabetes mellitus in der Vorgeschichte und mit einem NG-Wert von > ULN 160 mg/dl (> ULN 8,9 mmol/l) während der Behandlung, bei Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Kortikosteroiden oder bei Patienten mit interkurrenten Infektionen oder anderen Erkrankungen, bei denen möglicherweise eine intensivierete Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung einer Verschlechterung des beeinträchtigten Glukosestoffwechsels und möglicher Komplikationen, insbesondere einer diabetischen Ketoazidose, erforderlich ist. Bei diesen Patienten wird die Überwachung des HbA1c-Wertes, von Ketonen (vorzugsweise im Blut) und anderer Stoffwechselfparameter (je nach Indikation) zusätzlich zum NG-Wert empfohlen.		

Diarrhö

Bei der Mehrheit der mit TRUQAP behandelten Patienten wurde Diarrhö berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der *Fachinformation*). Klinische Folgeerscheinungen der Diarrhö können Dehydratation, Hypokaliämie und akute Nierenschädigung umfassen. Diese Folgeerscheinungen wurden zusammen mit Herzrhythmusstörungen (mit Hypokaliämie als Risikofaktor) während der Behandlung mit TRUQAP berichtet. Je nach Schweregrad der Diarrhö kann die Dosierung von TRUQAP unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 4 der *Fachinformation* bzw. *Tabelle 3-29*). Den Patienten ist anzuraten, bei den ersten Anzeichen von Diarrhö eine antidiarrhöische Behandlung zu beginnen und die orale Flüssigkeitsgabe zu erhöhen, wenn während der Einnahme von TRUQAP Symptome einer Diarrhö auftreten. Bei Patienten mit Diarrhö ist es erforderlich, die Normovolämie und das Elektrolytgleichgewicht aufrechtzuerhalten, um Komplikationen im Zusammenhang mit Hypovolämie und niedrigen Elektrolytwerten zu vermeiden.

Hautausschlag und andere Arzneimittel-induzierte Hautreaktionen

Bei Patienten, die TRUQAP erhielten, wurden Arzneimittel-induzierte Hautreaktionen, einschließlich Erythema multiforme und generalisierte exfoliative Dermatitis, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der *Fachinformation*). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Hautausschlag oder Dermatitis überwacht werden, und je nach Schweregrad der Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen kann die Dosierung unterbrochen, reduziert oder dauerhaft

abgesetzt werden (Abschnitt 4.2, Tabelle 5 *der Fachinformation bzw. Tabelle 3-30*). Eine frühzeitige Konsultation eines Dermatologen wird empfohlen, um eine genauere Diagnose und eine entsprechende Behandlung zu gewährleisten.

Von der Studie ausgeschlossene Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Arzneimittels bei Patienten mit symptomatischer viszeraler Erkrankung wurden nicht untersucht. Patienten mit einer klinisch signifikanten Herzerkrankung in der Vorgeschichte, einschließlich QTcF > 470 ms, sowie mit Faktoren, die das Risiko für QTc-Verlängerung, für Arrhythmien oder für eine Beeinträchtigung der Herzfunktion erhöhen, oder Patienten mit vorbestehendem insulinpflichtigem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und Patienten mit einem HbA1c-Wert > 8,0 % (63,9 mmol/mol) wurden von der CAPITello-291-Studie ausgeschlossen. Dies sollte beachtet werden, wenn TRUQAP diesen Patienten verschrieben wird.

Andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren und TRUQAP kann zu einer erhöhten Capivasertib-Exposition und somit zu einem höheren Risiko für eine Toxizität führen. Siehe Abschnitt 4.2 *der Fachinformation* bezüglich der Dosierungsmodifikation von TRUQAP bei Anwendung zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren.

Umgekehrt kann eine gleichzeitige Anwendung von starken und moderaten CYP3A4-Induktoren zu einer verminderten Capivasertib-Exposition führen. Eine gleichzeitige Anwendung von starken und moderaten CYP3A-Induktoren und TRUQAP sollte vermieden werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 *der Fachinformation*)

Capivasertib wird hauptsächlich über CYP3A4- UGT2B7-Enzyme metabolisiert. *In vivo* ist Capivasertib ein schwacher, zeitabhängiger CYP3A-Inhibitor.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Capivasertib erhöhen können

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von TRUQAP und starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Capivasertib-Konzentration, was das Risiko für eine Toxizität von TRUQAP erhöhen kann. Die Anwendung zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden (z. B. Boceprevir, Ceritinib, Clarithromycin, Cobicistat, Conivaptan, Ensitrelvir, Idelalisib, Indinavir, Itraconazol, Josamycin, Ketoconazol, Lonafarnib, Mibefradil, Mifepriston, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ribociclib, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin,

Troleandomycin, Tucatinib, Voriconazol, Grapefruit oder Grapefruitsaft). Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosierung von TRUQAP reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 *der Fachinformation*). Bei gleichzeitiger Gabe mehrerer 200-mg-Dosen des starken CYP3A4-Inhibitors Itraconazol erhöhte sich die Gesamtexposition (AUC_{inf}) und die Spitzenkonzentration (C_{max}) von Capivasertib um 95 % bzw. 70 % im Vergleich zu Capivasertib allein.

Moderate CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von TRUQAP und moderaten CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Capivasertib-Konzentration, was das Risiko für eine Toxizität von TRUQAP erhöhen kann. Bei Anwendung zusammen mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor (z. B. Aprepitant, Ciprofloxacin, Ciclosporin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin, Tofisopam, Verapamil) sollte die Dosierung von TRUQAP reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 *der Fachinformation*).

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Capivasertib verringern können

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von TRUQAP und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Capivasertib und dem starken CYP3A4-Induktor Enzalutamid verringerte die AUC von Capivasertib um ca. 40 % bis 50 %.

Moderate CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Capivasertib und einem moderaten CYP3A4-Induktor kann die Konzentration von Capivasertib verringern. Dies kann die Wirksamkeit von TRUQAP vermindern. Die Anwendung zusammen mit moderaten CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (z. B. Bosentan, Cenobamat, Dabrafenib, Elagolix, Etravirin, Lersivirin, Lesinurad, Lopinavir, Lorlatinib, Metamizol, Mitapivat, Modafinil, Nafcillin, Pexidartinib, Phenobarbital, Rifabutin, Semagacestat, Sotorasib, Talviralin, Telotristatethyl, Thioridazin).

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Capivasertib verändert werden können

CYP3A-Substrate

Die Konzentration von Arzneimitteln, die primär über den CYP3A-Metabolismus ausgeschieden werden, kann durch gleichzeitige Anwendung von TRUQAP erhöht werden, was in Abhängigkeit von ihrem therapeutischen Fenster zu erhöhter Toxizität führen kann. Capivasertib erhöhte die AUC von Midazolam um 15 % bis 77 % und ist daher ein schwacher CYP3A-Inhibitor (siehe Abschnitt 5.2 *der Fachinformation*). Bei Arzneimitteln, die hauptsächlich über den CYP3A-Metabolismus ausgeschieden werden und ein enges therapeutisches Fenster haben (z. B. Carbamazepin, Ciclosporin, Fentanyl, Pimozid, Simvastatin, Tacrolimus), kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Die Fachinformationen der anderen Arzneimittel sollten hinsichtlich der Empfehlungen zur Anwendung zusammen mit schwachen CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden.

CYP2D6-Substrate mit engem therapeutischem Index

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Cاپivasertib das Potenzial hat, die Aktivitäten von CYP2D6-Enzymen zu inhibieren. Cاپivasertib sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten von CYP2D6-Enzymen angewendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen, da Cاپivasertib die systemische Exposition dieser Substrate erhöhen kann.

CYP2B6-Substrate mit engem therapeutischem Index

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Cاپivasertib das Potenzial hat, die Aktivitäten von CYP2B6-Enzymen zu induzieren. Cاپivasertib sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten von CYP2B6-Enzymen angewendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen (z. B. Bupropion), da Cاپivasertib die systemische Exposition dieser Substrate verringern kann.

UGT1A1-Substrate mit engem therapeutischem Index

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Cاپivasertib das Potenzial hat, die Aktivitäten von UGT1A1-Enzymen zu inhibieren. Cاپivasertib sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten von UGT1A1-Enzymen angewendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen (z. B. Irinotecan), da Cاپivasertib die systemische Exposition dieser Substrate erhöhen kann.

Wechselwirkungen mit hepatischen Transportern (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Die Exposition kann sich bei Arzneimitteln, die gegenüber einer Hemmung von BCRP, OATP1B1 und/oder OATP1B3 sensitiv sind, durch die Anwendung zusammen mit TRUQAP erhöhen, sofern diese über CYP3A4 metabolisiert werden. Dies kann zu einer erhöhten Toxizität führen. In Abhängigkeit von ihrem therapeutischen Fenster kann eine Dosisanpassung für Arzneimittel erforderlich sein, die gegenüber einer Hemmung von BCRP, OATP1B1 und/oder OATP1B3 sensitiv sind, sofern sie über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Simvastatin). Die Fachinformationen der anderen Arzneimittel sollten hinsichtlich der Empfehlungen zur Anwendung zusammen mit CYP3A4-, BCRP-, OATP1B1- und OATP1B3-Inhibitoren berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit renalen Transportern (MATE1, MATE2K, OCT2)

Die Exposition kann sich bei Arzneimitteln, die gegenüber einer Hemmung von MATE1, MATE2K und/oder OCT2 sensitiv sind, durch die Anwendung zusammen mit TRUQAP erhöhen. Dies kann zu einer erhöhten Toxizität führen. In Abhängigkeit vom jeweiligen therapeutischen Fenster kann für Arzneimittel, die gegenüber einer Hemmung von MATE1, MATE2K und OCT2 (z. B. Dofetilid, Procainamid) sensitiv sind, eine Dosisanpassung erforderlich sein. Die Fachinformationen der anderen Arzneimittel sollten hinsichtlich der Empfehlungen zur Anwendung zusammen mit MATE1-, MATE2K- und/oder OCT2-Inhibitoren berücksichtigt werden. Während der Behandlung mit TRUQAP können aufgrund der Hemmung von OCT2, MATE1 und MATE2K durch Cاپivasertib vorübergehende Erhöhungen des Serumkreatinins beobachtet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit TRUQAP eine Schwangerschaft zu vermeiden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt und als negativ bestätigt werden. Während der gesamten Behandlung sollten erneute Tests in Erwägung gezogen werden.

Den Patienten sollte angeraten werden, während der Einnahme von TRUQAP und für die folgenden Zeiträume nach Beendigung der Behandlung mit TRUQAP eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden: mindestens 4 Wochen bei Frauen und 16 Wochen bei Männern.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von TRUQAP bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Daher wird die Anwendung von TRUQAP während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Capivasertib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Eine Exposition gegenüber Capivasertib wurde bei säugenden Rattenjungern bestätigt, was darauf hindeuten kann, dass Capivasertib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Während der Behandlung mit TRUQAP sollte das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine unerwünschte Auswirkung auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet, jedoch wurde die Auswirkung auf die Fertilität bei weiblichen Ratten nicht untersucht. Capivasertib hat zu testikulärer Toxizität geführt und kann bei reproduktionsfähigen Männern die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation für Fulvestrant.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

TRUQAP kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da während der Behandlung mit Capivasertib über Fatigue, Schwindel und Synkope berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die Zusammenfassung des Sicherheitsprofils von TRUQAP beruht auf den Daten von 355 Patienten, die TRUQAP plus Fulvestrant in der Phase-III-Studie (CAPItello-291) erhielten. Die mediane Expositionsdauer gegenüber Capiwasertib in der CAPItello-291-Studie betrug 5,42 Monate, wobei 27 % der Patienten ≥ 12 Monate exponiert waren.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö (72,4 %), Hautausschlag (40,3 %), Übelkeit (34,6 %), Fatigue (32,1 %), Erbrechen (20,6 %), Stomatitis (17,2 %), Hyperglykämie (16,9 %), Kopfschmerzen (16,9 %) und verminderter Appetit (16,6 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 waren Hautausschlag (12,4 %), Diarrhö (9,3 %), Hyperglykämie (2,3 %), Hypokaliämie (2,3 %), Anämie (2,0 %) und Stomatitis (2,0 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 6,8 % der Patienten beobachtet, die TRUQAP plus Fulvestrant erhielten. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei Patienten berichtet wurden, die TRUQAP plus Fulvestrant erhielten, umfassten Hautausschlag (2,3 %), Diarrhö (1,7 %) und Erbrechen (1,1 %).

Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen wurden bei 17,7 % der Patienten berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von TRUQAP führten, waren Diarrhö (7,9 %) und Hautausschlag (4,5 %).

Ein Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 9,6 % der Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Behandlungsabbruch führten, waren Hautausschlag (4,5 %), Diarrhö (2 %) und Erbrechen (2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 8 der Fachinformation bzw. Tabelle 3-33 sind die Nebenwirkungen basierend auf gepoolten Daten von Patienten aufgelistet, die mit TRUQAP plus Fulvestrant in klinischen Studien in der empfohlenen Dosierung behandelt wurden.

Die Nebenwirkungen (*adverse drug reactions*, ADRs) sind entsprechend ihrer Häufigkeit und der MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) klassifiziert. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-33: Nebenwirkungen, die bei mit TRUQAP behandelten Patienten beobachtet wurden

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	Häufigkeit aller Grade (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion ¹	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ²	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie ²	Sehr häufig
	Verminderter Appetit	Sehr häufig
	Hypokaliämie	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Dysgeusie	Häufig
	Schwindel	Häufig
	Synkope	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akute Nierenschädigung	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Häufig
	Abdominalschmerzen	Häufig
	Diarrhö ²	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Erbrechen	Sehr häufig
	Stomatitis ³	Sehr häufig
	Dyspepsie	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag ⁴	Sehr häufig
	Pruritus	Sehr häufig
	Trockene Haut	Häufig
	Erythema multiforme	Häufig
	Arzneimittel-induzierter Hautausschlag	Gelegentlich
	Dermatitis	Gelegentlich
	Generalisierte exfoliative Dermatitis	Gelegentlich
	Toxischer Hautausschlag	Gelegentlich

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	Häufigkeit aller Grade (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue ⁵	Sehr häufig
	Schleimhautentzündung	Häufig
	Fieber	Häufig
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht	Häufig
	Glykosyliertes Hämoglobin erhöht	Häufig

¹ Harnwegsinfektion umfasst Harnwegsinfektion und Zystitis.
² Umfasst auch andere verwandte Begriffe.
³ Stomatitis umfasst Stomatitis, aphthöses Ulkus und Ulzeration im Mund.
⁴ Hautausschlag umfasst Erythem, Hautausschlag, erythematösen Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag und pruritischen Ausschlag.
⁵ Fatigue umfasst Fatigue und Asthenie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperglykämie

Hyperglykämie jeden Grades trat bei 60 (16,9 %) Patienten und des Grades 3 oder 4 bei 8 (2,3 %) Patienten auf, die TRUQAP erhielten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Hyperglykämie betrug 15 Tage (Bereich: 1 bis 367 Tage). In der Studie war eine Dosisanpassung bei 2 (0,60 %) Patienten erforderlich und 1 (0,30 %) Patient brach die Therapie aufgrund von Hyperglykämie ab. Von den 60 Patienten mit Hyperglykämie wurden 28 (46,7 %) Patienten mit antihyperglykämischer Medikation behandelt (einschließlich Insulin bei 16,7 % der Patienten). Siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*.

Diarrhö

Diarrhö trat bei 257 (72,4 %) Patienten auf, die TRUQAP erhielten. Diarrhö des Grades 3 bzw. 4 trat bei 33 (9,3 %) Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 8 Tage (Bereich: 1 bis 519 Tage). Eine Dosisreduktion war bei 28 (7,9 %) Patienten erforderlich und 7 (2,0 %) Patienten brachen die Behandlung mit TRUQAP aufgrund von Diarrhö ab. Von den 257 Patienten mit Diarrhö war bei 59 % (151/257) der Patienten eine antidiarrhöische Medikation zur Linderung der Symptome erforderlich.

Hautausschlag

Hautausschlag (einschließlich Erythem, Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag und pruritischer Ausschlag) wurde bei 143 (40,3 %) Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten des Hautausschlags betrug 12 Tage (Bereich: 1 bis 226 Tage). Hautausschlag des Grades 3 bzw. des Grades 4 trat bei 44 (12,4 %) der Patienten auf, die Capivasertib erhielten. Erythema multiforme trat bei 6 (1,7 %) Patienten auf und der höchste Schweregrad war Grad 3 bei 3 (0,8 %) Patienten. Generalisierte exfoliative Dermatitis trat bei 2 (0,6 %) Patienten auf. Diese

Ereignisse waren vom Schweregrad 3. Eine Dosisreduktion war bei 16 (4,5 %) Patienten erforderlich und 16 (4,5 %) Patienten brachen die Therapie mit TRUQAP aufgrund von Hautausschlag ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Derzeit gibt es keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von TRUQAP. Eine höhere als die angegebene Dosierung von Capiwasertib kann das Risiko für Nebenwirkungen von Capiwasertib, einschließlich Diarrhö, erhöhen. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und Patienten symptomatisch behandeln.

Dauer der Haltbarkeit (gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

4 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung (gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation)

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 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.

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Truqap® führen aus [2]:

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 *der Fachinformation*).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 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.

Der EPAR zu Truqap® enthält keinen Anhang IV zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels [2].

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

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Zur Risikominimierung sind im EPAR die in Tabelle 3-34 aufgelisteten Maßnahmen beschrieben [3].

Tabelle 3-34: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtiges potenzielles Risiko		
Komplikationen der Hyperglykämie	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gezielter <i>follow-up</i> Fragebogen <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patient:innen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes (Insulinbehandlung erforderlich oder HbA1c \geq 8,0 %)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Eine Datenbank-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von TRUQAP (Capiwasertib) + Fulvestrant bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und Typ-1- oder Typ-2-Diabetes

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Anwendung bei Patient:innen mit klinisch relevanten Abnormalitäten des Herzrhythmus (z.B. QT-Verlängerung)	Keine.	Keine.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [3]		

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

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 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 ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 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 Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation sowie der EPAR-Produktinformation von Truqap[®] und dem EPAR entnommen.

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. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Truqap[®] 160 mg/-200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024374> [Zugriff am: 02.08.2024].
2. European Medicines Agency (EMA). Truqap[®]: EPAR - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024.
3. European Medicines Agency (EMA). Truqap[®]: EPAR. 2024.

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 3-35 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 3-35 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 3-35: 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	Nachweis einer oder mehrerer <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen mittels IVD	„Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom sollten für die Behandlung mit TRUQAP basierend auf dem Vorhandensein einer oder mehrerer <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen ausgewählt werden, die mittels eines CE-gekennzeichneten IVD mit dem entsprechenden Verwendungszweck nachgewiesen werden sollten. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	ja

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)						
2	Behandlung bei Hyperglykämie	<p>„Tabelle 3 Empfohlene Dosierungsmodifikation für TRUQAP bei Hyperglykämie</p> <table border="1" data-bbox="778 703 1174 1641"> <thead> <tr> <th data-bbox="785 712 986 846">CTCAE-Grad^a und Nüchtern-glukose-(NG)-Werte^b vor der Einnahme von TRUQAP</th> <th data-bbox="992 712 1168 846">Empfehlung^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="785 855 986 1093"> Grad 1 > ULN-160 mg/dl oder > ULN-8,9 mmol/l oder HbA1c > 7 % </td> <td data-bbox="992 855 1168 1093"> Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Erwägung einer Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung^d. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="785 1102 986 1632"> Grad 2 > 160-250 mg/dl oder > 8,9-13,9 mmol/l </td> <td data-bbox="992 1102 1168 1632"> Aussetzen von TRUQAP und Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung. Wenn innerhalb von 28 Tagen eine Verbesserung auf ≤ 160 mg/dl (oder ≤ 8,9 mmol/l) erreicht wird, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis und Beibehaltung der eingeleiteten oder intensivierten antidiabetischen Behandlung. </td> </tr> </tbody> </table>	CTCAE-Grad ^a und Nüchtern-glukose-(NG)-Werte ^b vor der Einnahme von TRUQAP	Empfehlung ^c	Grad 1 > ULN-160 mg/dl oder > ULN-8,9 mmol/l oder HbA1c > 7 %	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Erwägung einer Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung ^d .	Grad 2 > 160-250 mg/dl oder > 8,9-13,9 mmol/l	Aussetzen von TRUQAP und Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung. Wenn innerhalb von 28 Tagen eine Verbesserung auf ≤ 160 mg/dl (oder ≤ 8,9 mmol/l) erreicht wird, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis und Beibehaltung der eingeleiteten oder intensivierten antidiabetischen Behandlung.	ja
CTCAE-Grad ^a und Nüchtern-glukose-(NG)-Werte ^b vor der Einnahme von TRUQAP	Empfehlung ^c								
Grad 1 > ULN-160 mg/dl oder > ULN-8,9 mmol/l oder HbA1c > 7 %	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Erwägung einer Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung ^d .								
Grad 2 > 160-250 mg/dl oder > 8,9-13,9 mmol/l	Aussetzen von TRUQAP und Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung. Wenn innerhalb von 28 Tagen eine Verbesserung auf ≤ 160 mg/dl (oder ≤ 8,9 mmol/l) erreicht wird, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis und Beibehaltung der eingeleiteten oder intensivierten antidiabetischen Behandlung.								

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)
		<p>Wenn nach 28 Tagen eine Verbesserung auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) erreicht wird, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe und Beibehaltung der eingeleiteten oder intensivierten antidiabetischen Behandlung.</p> <p>Grad 3 > 250-500 mg/dl oder > 13,9-27,8 mmol/l</p> <p>Aussetzen von TRUQAP und Konsultation eines Diabetologen. Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung. Erwägung zusätzlicher Antidiabetika, wie z. B. Insulin^e bei entsprechender klinischer Indikation. Erwägung einer intravenösen Flüssigkeitsgabe und Bereitstellung einer geeigneten klinischen Behandlung gemäß den lokal geltenden Richtlinien. Wenn der NG-Wert innerhalb von 28 Tagen auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) sinkt, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe und Beibehaltung der eingeleiteten oder intensivierten antidiabetischen Behandlung.</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)				
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="775 577 991 813"></td> <td data-bbox="991 577 1185 813">Wenn der NG-Wert nach geeigneter Behandlung nicht innerhalb von 28 Tagen auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) sinkt, dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="775 813 991 1912"> Grad 4 > 500 mg/dl oder > 27,8 mmol/l </td> <td data-bbox="991 813 1185 1912"> Aussetzen von TRUQAP und Konsultation eines Diabetologen. Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiabetischen Behandlung. Erwägung von Insulin^e (Dosierung und Dauer bei entsprechender klinischer Indikation) sowie einer intravenösen Flüssigkeitsgabe und Bereitstellung einer geeigneten klinischen Behandlung gemäß den lokal geltenden Richtlinien. Wenn der NG-Wert innerhalb von 24 Stunden auf ≤ 500 mg/dl (oder $\leq 27,8$ mmol/l) sinkt, sind die Empfehlungen in der Tabelle für den entsprechenden Schweregrad zu beachten. Wenn nach 24 Stunden ein NG-Wert von > 500 mg/dl (oder > 27,8 mmol/l) bestätigt wird, ist die TRUQAP-Therapie dauerhaft abzusetzen. </td> </tr> </table>		Wenn der NG-Wert nach geeigneter Behandlung nicht innerhalb von 28 Tagen auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) sinkt, dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.	Grad 4 > 500 mg/dl oder > 27,8 mmol/l	Aussetzen von TRUQAP und Konsultation eines Diabetologen. Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiabetischen Behandlung. Erwägung von Insulin ^e (Dosierung und Dauer bei entsprechender klinischer Indikation) sowie einer intravenösen Flüssigkeitsgabe und Bereitstellung einer geeigneten klinischen Behandlung gemäß den lokal geltenden Richtlinien. Wenn der NG-Wert innerhalb von 24 Stunden auf ≤ 500 mg/dl (oder $\leq 27,8$ mmol/l) sinkt, sind die Empfehlungen in der Tabelle für den entsprechenden Schweregrad zu beachten. Wenn nach 24 Stunden ein NG-Wert von > 500 mg/dl (oder > 27,8 mmol/l) bestätigt wird, ist die TRUQAP-Therapie dauerhaft abzusetzen.	
	Wenn der NG-Wert nach geeigneter Behandlung nicht innerhalb von 28 Tagen auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) sinkt, dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.						
Grad 4 > 500 mg/dl oder > 27,8 mmol/l	Aussetzen von TRUQAP und Konsultation eines Diabetologen. Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiabetischen Behandlung. Erwägung von Insulin ^e (Dosierung und Dauer bei entsprechender klinischer Indikation) sowie einer intravenösen Flüssigkeitsgabe und Bereitstellung einer geeigneten klinischen Behandlung gemäß den lokal geltenden Richtlinien. Wenn der NG-Wert innerhalb von 24 Stunden auf ≤ 500 mg/dl (oder $\leq 27,8$ mmol/l) sinkt, sind die Empfehlungen in der Tabelle für den entsprechenden Schweregrad zu beachten. Wenn nach 24 Stunden ein NG-Wert von > 500 mg/dl (oder > 27,8 mmol/l) bestätigt wird, ist die TRUQAP-Therapie dauerhaft abzusetzen.						
		^a Einstufung gemäß NCI CTCAE-Version 4.03.					

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)
		<p>^b Erhöhungen beim HbA1c sollten ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>^c Für weitere Empfehlungen zur Überwachung des Blutzuckerwertes und weiterer Stoffwechselformen siehe Abschnitt 4.4.</p> <p>^d Für die Auswahl eines Antidiabetikums sollte eine Konsultation mit einem Diabetologen in Betracht gezogen werden. Bei der Einnahme von Antidiabetika sollte berücksichtigt werden, dass es an Tagen ohne TRUQAP-Einnahme zu einer Hypoglykämie kommen kann. Die Patienten sollten in Erwägung ziehen, einen Ernährungsberater zu konsultieren, um Änderungen am Lebensstil vorzunehmen, die eine Hyperglykämie verringern können (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Metformin ist derzeit das bevorzugte orale Antidiabetikum, das für die Behandlung von Hyperglykämien empfohlen wird, die bei Patienten auftreten, die an Studien zu Capivasertib teilnehmen. Bei der Dosierung und Behandlung von Patienten, die Metformin und Capivasertib in Kombination erhalten, ist Vorsicht geboten. Aufgrund der potenziellen Wechselwirkung von Metformin und Capivasertib (verursacht durch die Hemmung renaler Transporter [z. B. OCT2], die an der Ausscheidung von Metformin beteiligt sind), wird bei gleichzeitiger Anwendung von Capivasertib und Metformin eine wöchentliche Überwachung des Kreatinins nach Beginn der Metformin-Behandlung für bis zu 3 Wochen und danach am Tag 1 eines jeden Zyklus empfohlen.</p> <p>Metformin sollte nur an den Tagen gegeben werden, an denen auch Capivasertib gegeben wird (die Halbwertszeit von Capivasertib beträgt ungefähr 8 Stunden). Metformin sollte abgesetzt werden, wenn die Behandlung mit Capivasertib abgesetzt wird, sofern keine andere klinische Indikation vorliegt.</p> <p>^e Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten vor, die Insulin während der Behandlung mit TRUQAP erhalten.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2, Tabelle 3)</p>	
3	Behandlung bei Diarrhö	„Bei Patienten mit wiederholter Diarrhö sollte eine Sekundärprophylaxe in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).“	ja

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)						
		<p>Siehe Tabelle 4 auf Seite 3“</p> <p>(Seite 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Tabelle 4 Empfohlene Dosierungsmodifikation für TRUQAP bei Diarrhö</p> <table border="1" data-bbox="783 846 1181 1776"> <thead> <tr> <th data-bbox="783 846 979 887">CTCAE-Grad*</th> <th data-bbox="983 846 1181 887">Empfehlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="783 891 979 1227">Grad 1</td> <td data-bbox="983 891 1181 1227">Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Einleitung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, Maximierung der unterstützenden Behandlung und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="783 1232 979 1776">Grad 2</td> <td data-bbox="983 1232 1181 1776">Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, Überwachung des Patienten und bei klinischer Indikation Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP für bis zu 28 Tage bis zur Besserung auf \leq Grad 1 und Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis oder auf der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.</td> </tr> </tbody> </table>	CTCAE-Grad*	Empfehlung	Grad 1	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Einleitung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, Maximierung der unterstützenden Behandlung und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation.	Grad 2	Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, Überwachung des Patienten und bei klinischer Indikation Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP für bis zu 28 Tage bis zur Besserung auf \leq Grad 1 und Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis oder auf der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.	
CTCAE-Grad*	Empfehlung								
Grad 1	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Einleitung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, Maximierung der unterstützenden Behandlung und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation.								
Grad 2	Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, Überwachung des Patienten und bei klinischer Indikation Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP für bis zu 28 Tage bis zur Besserung auf \leq Grad 1 und Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis oder auf der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.								

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)						
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="780 586 976 936"></td> <td data-bbox="983 586 1187 936">Wenn Diarrhö des Grades 2 anhält oder wiederkehrend auftritt, Fortsetzung der geeigneten medizinischen Behandlung und Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="780 945 976 1637">Grad 3</td> <td data-bbox="983 945 1187 1637">Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP. Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation. Wenn sich die Symptome innerhalb von 28 Tagen auf \leq Grad 1 verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe. Wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 28 Tagen bis auf \leq Grad 1 verbessern, dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="780 1646 976 1704">Grad 4</td> <td data-bbox="983 1646 1187 1704">Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.</td> </tr> </table> <p data-bbox="780 1713 1187 1765">^a Einstufung gemäß NCI CTCAE-Version 5.0.“</p> <p data-bbox="780 1794 1187 1827">(Seite 3, Abschnitt 4.2, Tabelle 4)</p>		Wenn Diarrhö des Grades 2 anhält oder wiederkehrend auftritt, Fortsetzung der geeigneten medizinischen Behandlung und Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.	Grad 3	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP. Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation. Wenn sich die Symptome innerhalb von 28 Tagen auf \leq Grad 1 verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe. Wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 28 Tagen bis auf \leq Grad 1 verbessern, dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.	
	Wenn Diarrhö des Grades 2 anhält oder wiederkehrend auftritt, Fortsetzung der geeigneten medizinischen Behandlung und Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.								
Grad 3	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP. Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation. Wenn sich die Symptome innerhalb von 28 Tagen auf \leq Grad 1 verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe. Wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 28 Tagen bis auf \leq Grad 1 verbessern, dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.								
Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.								

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)
		<p>“Bei der Mehrheit der mit TRUQAP behandelten Patienten wurde Diarrhö berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Klinische Folgeerscheinungen der Diarrhö können Dehydratation, Hypokaliämie und akute Nierenschädigung umfassen. Diese Folgeerscheinungen wurden zusammen mit Herzrhythmusstörungen (mit Hypokaliämie als Risikofaktor) während der Behandlung mit TRUQAP berichtet. Je nach Schweregrad der Diarrhö kann die Dosierung von TRUQAP unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 4). Den Patienten ist anzuraten, bei den ersten Anzeichen von Diarrhö eine antidiarrhöische Behandlung zu beginnen und die orale Flüssigkeitsgabe zu erhöhen, wenn während der Einnahme von TRUQAP Symptome einer Diarrhö auftreten. Bei Patienten mit Diarrhö ist es erforderlich, die Normovolämie und das Elektrolytgleichgewicht aufrechtzuerhalten, um Komplikationen im Zusammenhang mit Hypovolämie und niedrigen Elektrolytwerten zu vermeiden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)</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)				
4	Behandlung bei Hautausschlag	<p>“Bei allen Arten von Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen sollte, unabhängig vom Schweregrad, die Konsultation eines Dermatologen in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit anhaltendem Hautausschlag und/oder früherem Auftreten von Hautausschlag des Grades 3 sollte eine Sekundärprophylaxe durch Fortführung der Gabe oraler Antihistaminika und/oder topischer Steroide in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Siehe Tabelle 5 auf Seite 3“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Tabelle 5 Empfohlene Dosierungsmodifikation für TRUQAP bei Hautausschlag und anderen Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen</p> <table border="1" data-bbox="778 1339 1185 1796"> <thead> <tr> <th data-bbox="778 1339 979 1384">CTCAE-Grad*</th> <th data-bbox="983 1339 1185 1384">Empfehlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="778 1388 979 1796">Grad 1</td> <td data-bbox="983 1388 1185 1796">Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Einleitung einer Behandlung mit Emollienten und Erwägung einer zusätzlichen Behandlung mit oralen nicht-sedierenden Antihistaminika zur Linderung der Symptome bei entsprechender klinischer Indikation.</td> </tr> </tbody> </table>	CTCAE-Grad*	Empfehlung	Grad 1	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Einleitung einer Behandlung mit Emollienten und Erwägung einer zusätzlichen Behandlung mit oralen nicht-sedierenden Antihistaminika zur Linderung der Symptome bei entsprechender klinischer Indikation.	ja
CTCAE-Grad*	Empfehlung						
Grad 1	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Einleitung einer Behandlung mit Emollienten und Erwägung einer zusätzlichen Behandlung mit oralen nicht-sedierenden Antihistaminika zur Linderung der Symptome bei entsprechender klinischer Indikation.						

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)
		<p>Grad 2</p> <p>Einleitung und Intensivierung einer Behandlung mit topischen Steroiden und Erwägung von nicht-sedierenden oralen Antihistaminika.</p> <p>Wenn es während der Behandlung nicht zu einer Verbesserung kommt, Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP.</p> <p>Wiederaufnahme der Therapie mit der gleichen Dosis, sobald der Ausschlag klinisch tolerierbar ist.</p>		
		<p>Grad 3</p> <p>Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP.</p> <p>Einleitung einer geeigneten dermatologischen Therapie mit topischen Steroiden mittlerer/höherer Potenz, nicht-sedierenden oralen Antihistaminika und/oder systemischen Steroiden.</p> <p>Wenn sich die Symptome innerhalb von 28 Tagen auf \leq Grad 1 verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe.</p> <p>Wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 28 Tagen auf \leq Grad 1 verbessern, Absetzen von TRUQAP.</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)				
		<table border="1" data-bbox="783 582 1181 806"> <tr> <td data-bbox="783 582 979 741"></td> <td data-bbox="983 582 1181 741">Bei Patienten mit wiederkehrendem intolerablem \geq Grad-3-Hautausschlag, Erwägung, TRUQAP dauerhaft abzusetzen.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="783 745 979 806">Grad 4</td> <td data-bbox="983 745 1181 806">Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.</td> </tr> </table> <p data-bbox="783 810 1181 884">^a Einstufung gemäß CTCAE-Version 5.0.“ (Seite 3, Abschnitt 4.2, Tabelle 5)</p> <p data-bbox="783 925 1181 1541">„Bei Patienten, die TRUQAP erhielten, wurden Arzneimittel-induzierte Hautreaktionen, einschließlich Erythema multiforme und generalisierte exfoliative Dermatitis, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Hautausschlag oder Dermatitis überwacht werden, und je nach Schweregrad der Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen kann die Dosierung unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (Abschnitt 4.2, Tabelle 5). Eine frühzeitige Konsultation eines Dermatologen wird empfohlen, um eine genauere Diagnose und eine entsprechende Behandlung zu gewährleisten.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)</p>		Bei Patienten mit wiederkehrendem intolerablem \geq Grad-3-Hautausschlag, Erwägung, TRUQAP dauerhaft abzusetzen.	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.	
	Bei Patienten mit wiederkehrendem intolerablem \geq Grad-3-Hautausschlag, Erwägung, TRUQAP dauerhaft abzusetzen.						
Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.						
5	Behandlung anderer Toxizitäten (mit Ausnahme von Hyperglykämie, Diarrhö, Hautausschlag und anderen Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen)	„Tabelle 6 Empfohlene Dosierungsmodifikation und Behandlung anderer Toxizitäten (mit Ausnahme von Hyperglykämie, Diarrhö, Hautausschlag und anderen Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen)	ja				

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)									
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="777 589 979 622">CTCAE-Grad^a</th> <th data-bbox="983 589 1187 622">Empfehlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="777 627 979 909">Grad 1</td> <td data-bbox="983 627 1187 909">Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich, Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="777 913 979 1048">Grad 2</td> <td data-bbox="983 913 1187 1048">Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP, bis sich die Symptome auf ≤ Grad 1 verbessern.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="777 1052 979 1458">Grad 3</td> <td data-bbox="983 1052 1187 1458">Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP, bis sich die Symptome auf ≤ Grad 1 verbessern. Wenn sich die Symptome verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis oder der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="777 1462 979 1547">Grad 4</td> <td data-bbox="983 1462 1187 1547">Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.</td> </tr> </tbody> </table>	CTCAE-Grad ^a	Empfehlung	Grad 1	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich, Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation.	Grad 2	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP, bis sich die Symptome auf ≤ Grad 1 verbessern.	Grad 3	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP, bis sich die Symptome auf ≤ Grad 1 verbessern. Wenn sich die Symptome verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis oder der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.	
CTCAE-Grad ^a	Empfehlung												
Grad 1	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich, Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation.												
Grad 2	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP, bis sich die Symptome auf ≤ Grad 1 verbessern.												
Grad 3	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP, bis sich die Symptome auf ≤ Grad 1 verbessern. Wenn sich die Symptome verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis oder der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.												
Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.												
		^a Einstufung gemäß CTCAE-Version 5.0.“ (Seite 4, Abschnitt 4.2, Tabelle 6)											

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	Überwachung von Patient:innen mit mäßiger Leberfunktionsstörung auf Anzeichen von Toxizität	<p>“Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sollte TRUQAP nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, und diese Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von TRUQAP nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden (siehe Abschnitt 5.2).”</p> <p>(Seite 2, Abschnitt 4.2)</p>	ja

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	Überwachung von Patient:innen mit Diabetes Mellitus	<p>„Die Sicherheit und Wirksamkeit von TRUQAP wurde bei Patienten mit vorbestehendem insulinpflichtigem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und/oder bei Patienten mit einem HbA1c-Wert > 8,0 % (63,9 mmol/mol) nicht untersucht, da diese Patienten von der klinischen Phase-III-Studie ausgeschlossen waren. Diese Studie umfasste 21 (5,9 %) Patienten im TRUQAP-plus-Fulvestrant-Arm mit einem HbA1c-Wert \geq 6,5 %.</p> <p>Hyperglykämie wurde häufiger bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert \geq 6,5 % berichtet (28,6 % der Patienten) als bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert < 6,5 % (15,4 % der Patienten). Bei mit TRUQAP behandelten Patienten traten schwere Hyperglykämien in Verbindung mit Ketoazidose auf. Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte benötigen möglicherweise eine intensiviertere Diabetes-Therapie und sollten engmaschig überwacht werden. Für Patienten mit Diabetes wird die Konsultation mit einem Diabetologen oder einem erfahrenen Arzt in der Behandlung von Hyperglykämien empfohlen.“</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.4)</p>	ja

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	Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte	<p>“Vor Beginn der Behandlung mit TRUQAP sollten Patienten darüber informiert werden, dass TRUQAP möglicherweise eine Hyperglykämie auslösen kann (siehe Abschnitt 4.8) und dass sie sich umgehend an ihren Arzt wenden sollen, wenn Symptome einer Hyperglykämie (z. B. übermäßiger Durst, häufigeres Wasserlassen oder eine größere Urinmenge als üblich oder erhöhter Appetit mit Gewichtsverlust) auftreten. Vor Beginn der Behandlung mit Capi vasertib und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten die Nüchtern glukose(NG)-Werte und der HbA1c-Wert der Patienten bestimmt werden (Tabelle 7).</p> <p>Siehe Tabelle 7 auf Seite 4“</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.4)</p> <p>„Tabelle 7 Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte</p> <table border="1" data-bbox="783 1442 1177 1962"> <thead> <tr> <th data-bbox="783 1442 906 1778"></th> <th data-bbox="906 1442 1038 1778">Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei allen mit TRUQAP behandelten Patienten</th> <th data-bbox="1038 1442 1177 1778">Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei Patienten mit Diabetes, die mit TRUQAP¹ behandelt werden</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="783 1778 906 1962">Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit TRUQAP</td> <td colspan="2" data-bbox="906 1778 1177 1962">Bestimmung der Nüchtern glukose(NG)-Werte, der HbA1c-Werte sowie Optimierung des Blutzuckerwertes des Patienten (siehe Tabelle 3).</td> </tr> </tbody> </table>		Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei allen mit TRUQAP behandelten Patienten	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei Patienten mit Diabetes, die mit TRUQAP ¹ behandelt werden	Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit TRUQAP	Bestimmung der Nüchtern glukose(NG)-Werte, der HbA1c-Werte sowie Optimierung des Blutzuckerwertes des Patienten (siehe Tabelle 3).		ja
	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei allen mit TRUQAP behandelten Patienten	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei Patienten mit Diabetes, die mit TRUQAP ¹ behandelt werden							
Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit TRUQAP	Bestimmung der Nüchtern glukose(NG)-Werte, der HbA1c-Werte sowie Optimierung des Blutzuckerwertes des Patienten (siehe Tabelle 3).								

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)		
		<p>Nach Beginn der Behandlung mit TRUQAP</p> <p>Überwachung der Nüchtern glukose in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich.</p> <table border="1" data-bbox="906 757 1182 1288"> <tr> <td data-bbox="906 757 1042 1288">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="1045 757 1182 1288">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*.</td> </tr> </table> <p>Der HbA1c-Wert sollte alle 3 Monate überwacht werden.</p> <p>Bei Hyperglykämie nach Beginn der Behandlung mit TRUQAP</p> <p>Überwachung der Nüchtern glukose bei entsprechender klinischer Indikation (mindestens zweimal wöchentlich, d. h. an Tagen mit und ohne Capi vasertib-Einnahme), bis der NG-Wert auf den Ausgangswert absinkt.</p> <p>Es wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich einer Änderung ihres Lebensstils zu beraten.</p> <p>Es sollte in Betracht gezogen werden, einen erfahrenen Arzt in der Behandlung von Hyperglykämie zu konsultieren.</p>	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*.	
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*.				

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)								
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Je nach Ausprägung der Hyperglykämie kann die Dosierung von TRUQAP unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 3).</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Während der Behandlung mit antidiabetischen Arzneimitteln sollte der NG-Wert über 2 Monate mindestens einmal wöchentlich überwacht werden, danach einmal alle 2 Wochen oder bei entsprechender klinischer Indikation.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">* Das gesamte Glukose-Monitoring sollte nach Ermessen des Arztes bei entsprechender klinischer Indikation durchgeführt werden.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">[†] Eine häufigere Bestimmung des NG-Wertes ist notwendig bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, bei Patienten ohne Diabetes mellitus in der Vorgeschichte und mit einem NG-Wert von > ULN 160 mg/dl (> ULN 8,9 mmol/l) während der Behandlung, bei Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Kortikosteroiden oder bei Patienten mit interkurrenten Infektionen oder anderen Erkrankungen, bei denen möglicherweise eine intensivierete Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung einer Verschlechterung des beeinträchtigten Glukosestoffwechsels und möglicher Komplikationen, insbesondere einer diabetischen Ketoazidose, erforderlich ist. Bei diesen Patienten wird die Überwachung des HbA1c-Wertes, von Ketonen (vorzugsweise im Blut) und anderer Stoffwechselfparameter (je nach Indikation) zusätzlich zum NG-Wert empfohlen.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">” (Seite 4, Abschnitt 4.4, Tabelle 7)</td> </tr> </table>	Je nach Ausprägung der Hyperglykämie kann die Dosierung von TRUQAP unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 3).	Während der Behandlung mit antidiabetischen Arzneimitteln sollte der NG-Wert über 2 Monate mindestens einmal wöchentlich überwacht werden, danach einmal alle 2 Wochen oder bei entsprechender klinischer Indikation.	* Das gesamte Glukose-Monitoring sollte nach Ermessen des Arztes bei entsprechender klinischer Indikation durchgeführt werden.		[†] Eine häufigere Bestimmung des NG-Wertes ist notwendig bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, bei Patienten ohne Diabetes mellitus in der Vorgeschichte und mit einem NG-Wert von > ULN 160 mg/dl (> ULN 8,9 mmol/l) während der Behandlung, bei Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Kortikosteroiden oder bei Patienten mit interkurrenten Infektionen oder anderen Erkrankungen, bei denen möglicherweise eine intensivierete Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung einer Verschlechterung des beeinträchtigten Glukosestoffwechsels und möglicher Komplikationen, insbesondere einer diabetischen Ketoazidose, erforderlich ist. Bei diesen Patienten wird die Überwachung des HbA1c-Wertes, von Ketonen (vorzugsweise im Blut) und anderer Stoffwechselfparameter (je nach Indikation) zusätzlich zum NG-Wert empfohlen.		” (Seite 4, Abschnitt 4.4, Tabelle 7)		
Je nach Ausprägung der Hyperglykämie kann die Dosierung von TRUQAP unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 3).	Während der Behandlung mit antidiabetischen Arzneimitteln sollte der NG-Wert über 2 Monate mindestens einmal wöchentlich überwacht werden, danach einmal alle 2 Wochen oder bei entsprechender klinischer Indikation.										
* Das gesamte Glukose-Monitoring sollte nach Ermessen des Arztes bei entsprechender klinischer Indikation durchgeführt werden.											
[†] Eine häufigere Bestimmung des NG-Wertes ist notwendig bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, bei Patienten ohne Diabetes mellitus in der Vorgeschichte und mit einem NG-Wert von > ULN 160 mg/dl (> ULN 8,9 mmol/l) während der Behandlung, bei Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Kortikosteroiden oder bei Patienten mit interkurrenten Infektionen oder anderen Erkrankungen, bei denen möglicherweise eine intensivierete Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung einer Verschlechterung des beeinträchtigten Glukosestoffwechsels und möglicher Komplikationen, insbesondere einer diabetischen Ketoazidose, erforderlich ist. Bei diesen Patienten wird die Überwachung des HbA1c-Wertes, von Ketonen (vorzugsweise im Blut) und anderer Stoffwechselfparameter (je nach Indikation) zusätzlich zum NG-Wert empfohlen.											
” (Seite 4, Abschnitt 4.4, Tabelle 7)											

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)
9	Überwachung auf Hautausschlag und Dermatitis	„Bei Patienten, die TRUQAP erhielten, wurden Arzneimittel-induzierte Hautreaktionen, einschließlich Erythema multiforme und generalisierte exfoliative Dermatitis, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Hautausschlag oder Dermatitis überwacht werden, und je nach Schweregrad der Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen kann die Dosierung unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (Abschnitt 4.2, Tabelle 5). Eine frühzeitige Konsultation eines Dermatologen wird empfohlen, um eine genauere Diagnose und eine entsprechende Behandlung zu gewährleisten.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
10	Durchführung eines Schwangerschafts-tests bei Frauen im gebärfähigen Alter	“Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit TRUQAP eine Schwangerschaft zu vermeiden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt und als negativ bestätigt werden. Während der gesamten Behandlung sollten erneute Tests in Erwägung gezogen werden.” (Seite 5, Abschnitt 4.6)	ja
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen in Tabelle 3-35 haben den Stand Juni 2024 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-35, 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 3-35 bei.

Nicht zutreffend.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungsposition (GOP) für die in Tabelle 3-35 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 3. Quartal 2024 geprüft [2].

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.

Nicht zutreffend.

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. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Truqap® 160 mg/-200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024374> [Zugriff am: 02.08.2024].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2024. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].