

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)

Capivasertib (Mammakarzinom, ER+, HER2-, PIK3CA/AKT1/
PTEN-Alteration(en), nach Vortherapie, Kombination mit
Fulvestrant)

Vom 3. April 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Capivasertib (Truqap) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	25
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	27
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
2.4	Therapiekosten	28
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	39
3.	Bürokratiekostenermittlung	43
4.	Verfahrensablauf	43

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Capivasertib am 1. Oktober 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. September 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Capivasertib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die

Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Capivasertib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Capivasertib (Truqap) gemäß Fachinformation

Capivasertib 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.

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 25.03.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant:

- Tamoxifen (nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind)
oder
- Letrozol
oder
- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)
oder
- Anastrozol
oder
- Fulvestrant

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- oder
- 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

a2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant:

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

b1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant:

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen
- Letrozol
- Exemestan
- Anastrozol
- Fulvestrant
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen 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

b2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant:

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen
- Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen
- Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7

Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Antiöstrogene Tamoxifen, Fulvestrant, Elacestrant und Toremifen und die Aromataseinhibitoren Anastrozol, Letrozol, Exemestan zugelassen. Weitere zugelassene Wirkstoffe sind Megestrolacetat, Medroxyprogesteronacetat, Leuprorelin, Goserelin, die Proteinkinase-Inhibitoren Everolimus, Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib und Capivasertib und die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib.

Die Wirkstoffe Alpelisib und Toremifen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, sind aber nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Nicht berücksichtigt wurden hierbei Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive Mammakarzinom.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich sowohl die operative Resektion und/oder Strahlentherapie als auch die Ovariectomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Elacestrant: Beschluss vom 02.05.2024
- Abemaciclib: Beschlüsse vom 19.05.2022 und 15.06.2023
- Palbociclib: Beschlüsse vom 21.03.2019 und 15.12.2022
- Ribociclib: Beschlüsse vom 04.07.2019 und 20.08.2020
- Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18.02.2021
- Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020
- Talazoparib: Beschluss vom 20.11.2020

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Vom G-BA wurde am 2. Juli 2024 ein Expertengespräch mit klinischen Experten und mit Beteiligung des BfArM zu der Fragestellung „Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen mit einem HR-positiven Mammakarzinom sowie einer natürlichen und einer induzierten Menopause“ durchgeführt. Eine schriftliche Zusammenfassung dieses Expertengesprächs ist dem Dokument „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ angefügt. Das Expertengespräch wurde für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als eine weitere Informationsgrundlage für die Beurteilung durch den G-BA bezüglich der Fragestellung einer Unterteilung in Patientengruppen nach Menopausenstatus (prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen) in der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen. Das Expertengespräch zu diesbezüglich spezifischen medizinischen Fragestellungen und unter Berücksichtigung von Zulassungsaspekten stellt eine notwendige, über diesbezügliche Informationen aus der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ hinausgehende Informationsgrundlage dar.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht.

Außerdem wird davon ausgegangen, dass prä-/perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen erhalten.

Aus Sicht des G-BA ergeben sich für das vorliegende Anwendungsgebiet nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse separat zu betrachtende Patientenpopulationen, die sich bezüglich der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (adjuvant; lokal fortgeschritten/metastasiert) und des Geschlechts (Frauen; Männer) unterscheiden. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Expertengesprächs wird eine Unterteilung in Patientengruppen nach Menopausenstatus nicht vorgenommen. Allerdings sollen Subgruppenanalysen hinsichtlich des biologischen Menopausenstatus (prä-/perimenopausal; postmenopausal) dargelegt werden. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird somit eine Differenzierung nach den folgenden Patientenpopulationen vorgenommen:

- a1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Laut der vorliegenden Evidenz weisen Aromatasehemmer einen relevanten Stellenwert für Frauen, die bisher keine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, auf. Daher wurden die Aromatasehemmer Letrozol, Exemestan und Anastrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Einschränkung auf Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung bei Exemestan spiegelt den Zulassungsstatus wider, wobei laut Fachinformation zu Exemestan von der Bezeichnung „Progress“ auch ein Rezidiv nach einer Antiöstrogenbehandlung als umfasst angesehen werden kann.

Für prämenopausale Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben, kommt eine Behandlung mit Tamoxifen in Betracht. Diesbezüglich ist entsprechend der vorliegenden Evidenz zu beachten, dass in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zu einer vorangegangenen Therapie mit Tamoxifen auch eine Re-Therapie infrage kommen kann. Es wird diesbezüglich ausgeführt, dass prämenopausale Patientinnen mit Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion behandelt werden können, wenn eine vorangegangene Tamoxifen-Therapie vor mehr als 12 Monaten beendet wurde. Für postmenopausale Frauen stellt Tamoxifen eine Alternative dar, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie zur Verfügung.

Die Wirkstoffe Anastrozol und Fulvestrant sind für die Anwendung explizit bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Laut Auskunft des BfArM (vom 22.10.2024) schließen die Zulassungen von Anastrozol und Fulvestrant jene Patientinnen formal nicht aus, deren Menopause operativ oder medikamentös induziert wurde. Von den vorliegend bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Anastrozol oder Fulvestrant sind somit Patientinnen umfasst, die sich physiologisch in der Menopause befinden oder bei denen operativ oder medikamentös der medizinische Status einer Menopause induziert worden ist.

In den Leitlinien werden zudem die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie empfohlen.

Die CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) sind in Kombination mit entweder einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant zugelassen. Bei prä-/perimenopausalen Frauen soll entsprechend der Zulassung jeweils eine Behandlung in Kombination mit einem LHRH-Agonisten erfolgen. Für prä-/perimenopausale Frauen konnte in den bisherigen Nutzenbewertungen für keine dieser Behandlungsoptionen ein Zusatznutzen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu den CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) für postmenopausale Frauen können folgendermaßen zusammengefasst werden: Für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol konnte ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant konnte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gezeigt werden. Für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol wurde ein Anhaltspunkt für

einen geringen Zusatznutzen festgestellt. In den Nutzenbewertungen zu Palbociclib und Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant konnte bei postmenopausalen Frauen kein Zusatznutzen nachgewiesen werden.

In den Leitlinien werden alle drei derzeit zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) sowohl für prä-/perimenopausale als auch postmenopausale Frauen gleichermaßen empfohlen bzw. wird keine bestimmte Präferenz angegeben.

In der Gesamtbetrachtung werden vom G-BA die drei CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) in den jeweiligen zugelassenen Kombinationen als gleichermaßen geeignete Behandlungsoptionen für Frauen, die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, erachtet.

Hinsichtlich einer erneuten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach einer adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor können auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Aussagen getroffen werden.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.

Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.

a2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung; die Inzidenz beträgt ca. 0,5 – 1 % aller diagnostizierten Brustkrebsfälle. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist äußerst limitiert.

Die Leitlinien empfehlen CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant zur Behandlung von Männern, teilweise in Abhängigkeit von der vorangegangenen Therapie. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist nur der CDK4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit Aromatasehemmern auch für Männer zugelassen.

Für Männer werden in den Leitlinien zudem die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant sowie Aromatasehemmer empfohlen.

Aromatasehemmer und Fulvestrant sind in der vorliegenden Indikation nur für Frauen zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz der Aromatasehemmer und von Fulvestrant in der Patientengruppe der Männer eine zulassungsüberschreitende

Anwendung dar. Entsprechend der Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen.

Es lässt sich aus den Leitlinien vor dem Hintergrund einer insgesamt schlechten Evidenzlage^{2,3} jedoch nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Fulvestrant und von Aromatasehemmern + GnRH-Analogen nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den für die Patientengruppe der Männer bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre.

Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Fulvestrant und von Aromatasehemmern + GnRH-Analogen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

b1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Bei einer Progression der Erkrankung nach oder unter einer vorangegangenen endokrinen Therapie wird in der vorliegenden Evidenz eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, empfohlen. Als mögliche Behandlungsoptionen werden Antiöstrogene, Östrogenrezeptor-Antagonisten, Aromatasehemmer und der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib genannt.

Die Wirkstoffe Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus sind für die Anwendung explizit bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Laut Auskunft des BfArM (vom 22.10.2024) schließen die Zulassungen von Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus jene Patientinnen formal nicht aus, deren Menopause operativ oder medikamentös induziert wurde. Von den vorliegend bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Anastrozol, Fulvestrant oder Everolimus sind somit Patientinnen umfasst, die sich physiologisch in der Menopause befinden oder bei denen operativ oder medikamentös der medizinische Status einer Menopause induziert worden ist.

Die Behandlung mit Everolimus in Kombination mit Exemestan ist eingeschränkt auf Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist, was Zulassungsstatus widerspiegelt.

Die vorliegende Evidenz für die ebenfalls zugelassenen Gestagene wird in Relation zu den weiteren Behandlungsoptionen nicht als ausreichend erachtet, um diese als eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

² Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2021;39(35):3959-3977

³ Hassett MJ, Somerfield MR, Giordano SH. Management of male breast cancer: ASCO guideline summary. JCO Oncol Pract 2020;16(8):e839-e843

Die Zulassungen von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan sehen einen Einsatz im Anwendungsgebiet nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Dementsprechend stellt der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan nach einer vorangegangenen Aromatasehemmerbehandlung eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.

Diesbezüglich geht aus den vorliegenden Leitlinien² hervor, dass im Rahmen der endokrinen Therapie des fortgeschrittenen HR-positiven Mammakarzinoms ein Wechsel der eingesetzten Substanzklasse als ein essentieller Bestandteil des Therapiealgorithmus empfohlen wird. Vor diesem Hintergrund hat der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie konkret auf einen Wechsel der endokrinen Therapie unter Nennung der entsprechenden Wirkstoffe abgestellt.

Im Fall der Vortherapie mit einem Aromatasehemmer ist laut Leitlinien² die Umstellung auf eine Therapie mit einem Antiöstrogen bzw. einem Östrogenrezeptorantagonisten adäquat. Diesbezüglich geht aus den Leitlinien konkret hervor, dass die Anwendung von Fulvestrant explizit auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellt. Dieser Sachverhalt wurde auch in den von medizinischen Sachverständigen eingebrachten Stellungnahmen bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren des G-BA vorgetragen.

Auch bezüglich der Anwendung der Aromatasehemmer Letrozol und Exemestan geht aus den vorliegenden Leitlinien² hervor, dass bezüglich des Therapiealgorithmus im vorliegenden Anwendungsgebiet auch explizit der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidal auf einen nicht-steroidal Aromatasehemmer oder vice versa empfohlen wird.

Für den Indikationsbereich nach einer Vortherapie mit einem nicht-steroidal Aromatasehemmer ist somit eine Monotherapie mit dem steroidal Aromatasehemmer Exemestan angesichts der Leitlinienempfehlungen² adäquat.

Weiter ist zu berücksichtigen, dass auch für den Indikationsbereich konkret nach einer möglichen Vortherapie mit einem nicht-steroidal Aromatasehemmer in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor die Anwendung einer (erneuten) Therapie mit einem nicht-steroidal Aromatasehemmer nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse als wenig plausibel im Sinne des Regelfalls erachtet wird. Dies gilt ebenfalls für den Indikationsbereich nach einer Vortherapie mit einem steroidal Aromatasehemmer in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor bezüglich einer (erneuten) Therapie mit dem steroidal Aromatasehemmer Exemestan.

Somit ist insgesamt festzustellen, dass der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan für den Indikationsbereich nach einer Vortherapie mit einer anderen endokrinen Therapie als Antiöstrogene, insbesondere nach einer Vortherapie mit Aromatasehemmern, gegenüber den zugelassenen endokrinen Therapien regelhaft vorzuziehen ist, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Wirkstoffe in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diesen Indikationsbereich als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) in Kombination mit einem nicht-steroidal Aromatasehemmer oder Fulvestrant stellen ebenfalls zugelassene Behandlungsoptionen für Frauen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach einer bereits erfolgten endokrinen Therapie im Anwendungsgebiet dar. Bei prä-/perimenopausalen Frauen soll entsprechend der

Zulassung jeweils eine Behandlung in Kombination mit einem LHRH-Agonisten erfolgen.

Laut den Empfehlungen der Leitlinien sollte die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor entweder in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant durchgeführt werden, auch nach bereits erfolgter endokriner Therapie, sofern CDK4/6-Inhibitoren zuvor noch nicht eingesetzt wurden. Eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor kommt laut vorliegender Evidenz nicht in Betracht.

Für prä-/perimenopausale Frauen konnte in den bisherigen Nutzenbewertungen für keine dieser Behandlungsoptionen ein Zusatznutzen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu den CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) für postmenopausale Frauen im Anwendungsgebiet können folgendermaßen zusammengefasst werden: Für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie wurde für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant und für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt. In den Nutzenbewertungen zu Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant und Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer konnte bei postmenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie kein Zusatznutzen nachgewiesen werden.

In den Leitlinien werden alle drei derzeit zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) sowohl für prä-/perimenopausale als auch postmenopausale Frauen gleichermaßen empfohlen bzw. wird keine bestimmte Präferenz angegeben.

Daher werden vom G-BA die drei CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) in den jeweiligen zugelassenen Kombinationen als gleichermaßen geeignete Behandlungsoptionen für Frauen, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, erachtet.

Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Anastrozol, Fulvestrant, Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen 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 und Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die konkret vorliegende Patientengruppe kann die individualisierte Therapie jedoch unter Berücksichtigung der Vortherapie und unter der Voraussetzung, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat, auch durch einen Wirkstoff als alleinige Vergleichstherapie erfolgen und einen Nachweis des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation ermöglichen.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

b2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung; die Inzidenz beträgt ca. 0,5 – 1 % aller diagnostizierten Brustkrebsfälle. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist äußerst limitiert

Die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant, Aromatasehemmer + GnRH-Analagon sowie CDK4/6-Inhibitoren werden in den Leitlinien^{2,3} für die Patientengruppe der Männer empfohlen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind nur Tamoxifen und der CDK4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit Aromatasehemmern für Männer zugelassen. Aromatasehemmer und Fulvestrant sind im Anwendungsgebiet jedoch nur für Frauen zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz der Aromatasehemmer und von Fulvestrant in der Patientengruppe der Männer eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.

Hinsichtlich des zugelassenen Wirkstoffs Tamoxifen ist davon auszugehen, dass der weit überwiegende Anteil der Patienten eine Behandlung mit Tamoxifen bereits in einem früheren Krankheitsstadium bzw. früher innerhalb der Therapiesequenz erhalten hat.

Aus den vorliegenden Leitlinien geht zudem hervor, dass im Rahmen der endokrinen Therapie des fortgeschrittenen HR-positiven Mammakarzinoms ein Wechsel der eingesetzten Substanzklasse als ein essentieller Bestandteil des Therapiealgorithmus empfohlen wird. Eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor kommt laut vorliegender Evidenz nicht in Betracht.

In Anbetracht des Therapiealgorithmus ergibt sich somit für die Patientengruppe der Männer ein relevanter Indikationsbereich im vorliegenden Anwendungsgebiet, für den die zugelassenen Arzneimittel aus den vorgenannten Gründen nicht in Betracht kommen. In diesem Indikationsbereich ist somit der Einsatz von Fulvestrant sowie von Aromatasehemmern + GnRH-Analagon gegenüber Tamoxifen und Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Somit ist es sachgerecht, die zulassungsüberschreitende Anwendung der voranstehend genannten Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analagon, Fulvestrant und Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die konkret vorliegende Patientenpopulation kann die individualisierte Therapie jedoch unter Berücksichtigung der Vortherapie und unter der Voraussetzung, dass in Bezug auf die zur initialen

endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat, auch durch einen Wirkstoff als alleinige Vergleichstherapie erfolgen und einen Nachweis des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation ermöglichen.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Capivasertib wie folgt bewertet:

a1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Capivasertib hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studien CAPItello-291 und FAKTION vorgelegt.

Studie CAPItello-291

Die Studie CAPItello-291 ist eine laufende, multizentrische, randomisierte, kontrollierte (RCT) Phase III Studie in der Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant verglichen wird.

Die Studie wird seit Juni 2020 in 181 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen (prä- / perimenopausal und postmenopausal) und Patienten mit einem Östrogenrezeptor (ER)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten ein Rezidiv oder eine Progression während oder nach einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor aufweisen. Sofern eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie stattgefunden hat, musste ein Rezidiv oder eine Progression während der Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende aufgetreten sein. Zudem durften die Studienteilnehmenden nicht mehr als 2 vorherige endokrine Therapielinien und nicht mehr als 1 vorherige Chemotherapielinie im inoperablen lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten haben.

Der PIK3CA/AKT1/ PTEN-Alterationsstatus wurde bei Studieneinschluss mittels eines Tests bestimmt.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach den Merkmalen Lebermetastasen, Vortherapie mit Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitoren sowie dem geografischen Standort stratifiziert.

Die Studie CAPItello-291 umfasst eine globale Kohorte sowie eine China-Erweiterungskohorte, welche nach der abgeschlossenen Randomisierung der globalen Kohorte weitere Patientinnen und Patienten in China und Taiwan rekrutierte. In die globale Kohorte wurden insgesamt 708 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die entsprechend der Zulassung von Capivasertib relevante Teilpopulation mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen umfasst in der globalen Kohorte 155 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 134 im Vergleichsarm. Die China-Erweiterungskohorte hat insgesamt 134 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die hier relevante Teilpopulation mit PIK3CA/AKT1/PTEN- Alterationen umfasst im Interventionsarm 24 und im Vergleichsarm 22 Patientinnen und Patienten. Chinesische bzw. taiwanesische Patientinnen und Patienten, die vor dem geplanten Rekrutierungsende der globalen Kohorte in die Erweiterungskohorte randomisiert wurden, sind sowohl Bestandteil der globalen Kohorte als auch der Erweiterungskohorte.

Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) wurden auch das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Des Weiteren, wurde das PFS2 im Rahmen der Studie erhoben.

In der Studie CAPItello-291 wurde für die globale Kohorte ein Datenschnitt am 15.08.2022 (primärer PFS-Datenschnitt) und am 27.03.2023 (Sicherheitsdatenschnitt) erhoben. Für die Erweiterungskohorte wurde am 08.05.2023 der primäre PFS-Datenschnitt durchgeführt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden für die Patientengruppe a1 und b1 Daten nachgereicht, in denen postmenopausale sowie in den Studien als prä- / perimenopausal

definierte Patientinnen eingehen und die beiden Kohorten der Studie CAPItello-291 auf der Ebene individueller Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst wurden. Für Patientengruppe a1 wird eine PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Teilpopulation mit 16 Patientinnen im Kontrollarm bzw. 28 Patientinnen im Interventionsarm und für Patientengruppe b1 eine PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Teilpopulation mit 124 Patientinnen im Kontrollarm bzw. 156 Patientinnen im Interventionsarm betrachtet. Die nachgereichten Analysen der UEs für die globale Kohorte basieren auf dem präspezifizierten Datenschnitt vom 15.08.2022. Die nachgereichten Daten werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Studie FAKTION

Die noch laufende Studie FAKTION ist eine 2-teilige Studie mit einer initialen Dosisescalationsphase und einer anschließenden doppelblinden, multizentrischen Phase II -Studie. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird der randomisierte Teil der Studie herangezogen, in dem Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant verglichen wurde.

Die Studie wird seit März 2015 im Vereinigten Königreich durchgeführt.

Es wurden erwachsene postmenopausale Patientinnen mit einem ER-positiven, HER2-negativen, inoperablem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom eingeschlossen. Die Patientinnen sollten eine Progression während der Behandlung mit einem Aromataseinhibitor im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium oder ein Rezidiv der metastasierten Erkrankung während der Behandlung mit einem Aromataseinhibitor in der adjuvanten Behandlungssituation aufweisen. Zudem durften die Studienteilnehmenden nicht mehr als 3 vorherige endokrine Therapielinien und nicht mehr als 1 vorherige Chemotherapieinie im inoperablen lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten haben.

Der PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationsstatus wurde mittels verschiedener Tests bestimmt und für die Publikation Howell et al. erfolgte eine präspezifizierte, zusätzliche Analyse der Proben auf weitere relevante Mutationen des PIK3CA/AKT1/PTEN-Signalwegs. Für die Nutzenbewertung wurde die Patientenpopulation, die mittels einer erweiterten Testung identifiziert wurde, vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt und herangezogen.

Die Patientinnen wurden anhand des PIK3CA-Alterationsstatus, PTEN-Expressionsstatus, der messbaren vs. nicht messbare Erkrankung und primäre vs. sekundäre Resistenz gegen einen Aromatasehemmer der 3. Generation im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die PIK3CA/AKT1/PTEN- alterierte Teilpopulation mit 37 Patientinnen im Kontrollarm bzw. 39 Patientinnen im Interventionsarm betrachtet.

Neben dem primären Endpunkt PFS wurden auch das Gesamtüberleben und Endpunkte zu den Nebenwirkungen erfasst.

In der Studie FAKTION wurden am 30.01.2019 und 25.11.2021 Daten erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Publikation von Howell et al. zum Datenschnitt vom 25.11.2021 vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen b1) und b2)

Der pharmazeutische Unternehmer zieht Fulvestrant als Komparator heran. In der Studie CAPItello-291 wurde die Patientinnen und Patienten mit Aromataseinhibitoren, CDK4/6-Inhibitoren oder Tamoxifen vorbehandelt. Für den Einschluss in die Studie FAKTION musste eine Krankheitsprogression oder Rezidiv während der Behandlung mit einem Aromataseinhibitor aufweisen. Die Voraussetzung, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat, ist durch die

Fulvestrant-Behandlung erfolgt. Daher wird der Einsatz von Fulvestrant für die beiden Patientengruppen als eine hinreichende Umsetzung einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie angesehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die vorliegende Patientengruppe basieren die Ergebnisse auf den Auswertungen der Studie CAPItello-291.

Mortalität

In der Studie CAPItello-291 ist das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert. In der Studie war das Gesamtüberleben sekundärer Endpunkt.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie CAPItello-291 für Patientinnen kein statistisch signifikanter Unterschied. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie CAPItello-291 dar. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten RECIST 1.1-definierten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob die Patientin die Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt.

Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST - Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Das verlängerte PFS unter Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant war in der Studie CAPItello-291 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

In der vorliegenden Bewertung werden die Ergebnisse zum Endpunkt PFS nicht herangezogen.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie CAPitello-291 mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und dem Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Für die weiteren Symptome Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, sowie die Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, liegen keine Unterschiede vor. Für das Symptom Belastung durch Haarausfall sind keine geeigneten Daten vorhanden.

PGIS

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels PGIS, liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitszustand

EQ-5D, Visuelle Analogskala

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PGIC

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels PGIC, liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird aufgrund des negativen Effektes für den Endpunkt Diarrhö ein Nachteil festgestellt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CAPitello-291 mittels der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Skala Freude an Sex, erhoben mittels EORTC QLQ BR23, liegen keine geeigneten Daten vor, da bei 81 % bzw. 93 % der Patientinnen kein Baseline- oder Postbaselinescore vorlag.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant feststellen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie CAPItello-291 traten im Capivasertib-Arm bei allen Patientinnen und im Kontroll-Arm bei 80% der Patientinnen ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs und PRO-CTCAE

Es liegen keine Informationen vor, ob es sich bei einem Abbruch wegen UE um den Abbruch mindestens eines oder aller Wirkstoffe(s) handelt. Da keine Angaben zu Abbrüchen getrennt nach Wirkstoffen vorliegen, sind die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Der Fragebogen PRO-CTCAE wird aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses und der nicht nachvollziehbaren Auswahl der Items zur Abbildung der symptomatischen UEs von Capivasertib und Fulvestrant nicht herangezogen.

Spezifische UE

Diarrhö (UEs), Ausschlag - makulo-papulös (UEs), Stomatitis (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö, Ausschlag makulo-papulös und Stomatitis sowie für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant.

Bezüglich der Nebenwirkungen liegt insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Capivasertib bei Patientinnen mit ER-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie CAPItello-291 vor. In dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase III Studie wurde Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant verglichen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -BR23) und der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) erhoben. Diesbezüglich zeigt sich bei dem

Symptom Diarrhö ein statistisch signifikanter Nachteil für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR23) lässt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant feststellen.

Hinsichtlich der Endpunkte SUE und schwere UE zeigen sich jeweils keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Auch für den PRO-CTCAE-Fragebogen liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Patientinnen mit ER-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, ein Zusatznutzen gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant nicht belegt ist.

a2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Capivasertib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vor.

Daher gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant bei Männern mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), ER-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom und einem Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, ein Zusatznutzen gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant nicht belegt ist.

b1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Für die vorliegende Patientengruppe basieren die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und für das PFS auf den Studien CAPItello-291 und FAKTION. Für die beiden Endpunkte wurden die Daten metaanalytisch zusammengefasst, wobei für die Studie CAPItello-291 156 Patientinnen im Interventionsarm und 124 Patientinnen im Kontrollarm sowie für die Studie FAKTION 39 Patientinnen im Interventionsarm und 37 Patientinnen im Kontrollarm betrachtet werden.

Aus der Studie FAKTION liegen zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen keine geeigneten Daten vor oder die Endpunkte wurden nicht erhoben. Für die weiteren Endpunkte liegen daher ausschließlich Ergebnisse aus der Studie CAPItello-291 vor.

Zur metaanalytischen Auswertung der Studien CAPitello-291 und FAKTION

Hinsichtlich der metaanalytischen Zusammenfassung ist anzumerken, dass sich die Studien CAPitello-291 und FAKTION bezüglich verschiedener Einschlusskriterien unterscheiden. So liegen Unterschiede bezüglich der Definition des Merkmals ER-positiv und zudem hinsichtlich der Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren vor. Ebenfalls unterscheiden sich die beiden Studien hinsichtlich der Identifikation von Patientinnen und Patienten, die der jeweiligen PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Teilpopulation zuzuordnen sind. Diese Unterschiede stehen einer metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien jedoch nicht entgegen.

Auch der gegenüber Fulvestrant um 14 Tage verzögerte Beginn der Capivasertib-Therapie im Interventionsarm der Studie FAKTION im Vergleich mit der Studie CAPitello-291, steht einer metaanalytischen Zusammenfassung nicht entgegen, da nicht davon ausgegangen wird, dass der verzögerte Behandlungsbeginn mit Capivasertib auf Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben einen maßgeblichen Einfluss hat.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der globalen Kohorte und der Erweiterungskohorte der Studie CAPitello-291 sowie der Studie FAKTION werden trotz der beschriebenen Unterschiede als sachgerecht angesehen und herangezogen.

Mortalität

In den Studien CAPitello-291 und FAKTION wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert. In beiden Studien war das Gesamtüberleben jeweils ein sekundärer Endpunkt.

Im Rahmen der metaanalytischen Auswertung zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studien CAPitello-291 und FAKTION dar. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten RECIST 1.1-definierten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob die Patientin die Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt.

Für das PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST - Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie CAPitello-291 mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und dem Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Für das Symptom Verstopfung zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant.

Für die Symptome Appetitverlust, Diarrhö sowie Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich Fulvestrant.

Für die weiteren Symptome Fatigue, Schmerzen sowie Dyspnoe und Schlaflosigkeit, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, wurden weder Vor- noch Nachteile festgestellt. Für das Symptom Belastung durch Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor.

PGIS

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels PGIS, liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitszustand

EQ-5D, Visuelle Analogskala

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Gesundheitszustand.

PGIC

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels PGIC, liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird aufgrund der negativen Effekte insgesamt ein Nachteil festgestellt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CAPitello-291 mittels der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant.

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Skala Freude an Sex, erhoben mittels EORTC QLQ BR23, liegen keine geeigneten Daten vor, da bei 83 % bzw. 81 % der Patientinnen kein Baseline- oder Postbaselinescore vorlag.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant weder ein Vor- noch ein Nachteil abgeleitet.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie CAPItello-291 traten im Capivasertib-Arm bei nahezu allen Patientinnen und im Kontroll-Arm bei 85% der Patientinnen ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UE

Hinsichtlich der schweren UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant vor.

Abbruch wegen UEs und PRO-CTCAE

Es liegen keine Informationen vor, ob es sich bei einem Abbruch wegen UE um den Abbruch mindestens eines oder aller Wirkstoffe(s) handelt. Da keine Angaben zu Abbrüchen getrennt nach Wirkstoffen vorliegen, sind die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Der Fragebogen PRO-CTCAE wird aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses und der nicht nachvollziehbaren Auswahl der Items zur Abbildung der symptomatischen UEs von Capivasertib und Fulvestrant nicht herangezogen.

Spezifische UE

Diarrhö (UEs und schwere UEs), Ausschlag makulo-papulös (UEs und schwere UEs), Stomatitis (UEs), Übelkeit (UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö, Ausschlag makulo-papulös, Stomatitis und Übelkeit liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant vor.

Bezüglich der Nebenwirkungen liegt insgesamt ein Nachteil für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Capivasertib bei Patientinnen mit ER-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS wurde eine metaanalytische Auswertung der Studien CAPItello-291 und FAKTION durchgeführt. Für die weiteren Endpunkte liegen Ergebnisse aus der Studie CAPItello-291 vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant, das als eine deutliche Verbesserung angesehen wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -BR23) und der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) erhoben. Für Capivasertib in Kombination mit

Fulvestrant zeigen sich im Vergleich zu Fulvestrant für das Symptom Verstopfung ein statistisch signifikanter Vorteil und für die Symptome Appetitverlust, Diarrhö sowie Übelkeit und Erbrechen statistisch signifikante Nachteile. Insgesamt wird daher für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant ein Nachteil festgestellt.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR23) wird für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

Für den Endpunkt schwerwiegende UE zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der schweren UE liegt ein Nachteil für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant vor. Für Abbruch wegen UEs und PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen wird daher insgesamt ein Nachteil abgeleitet.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt im Gesamtüberleben negative Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber. In der Abwägung werden die Nachteile insgesamt dahingehend beurteilt, dass diese das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der deutlichen Verbesserung des Gesamtüberleben nicht infrage stellen.

Der G-BA gelangt zu dem Ergebnis, dass für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit ER-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die vorliegende Patientengruppe b1 basieren die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und dem PFS auf Ergebnissen der Studien CAPItello-291 und FAKTION. Für die beiden Endpunkte wurden die Daten metaanalytisch zusammengefasst.

Für die weiteren Endpunkte liegen ausschließlich Ergebnisse aus der Studie CAPItello-291 vor.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie CAPItello-291 und FAKTION insgesamt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CAPItello-291 wird als niedrig eingestuft, wohingegen es in der Studie FAKTION auf Grund der fehlenden Angaben zu Folgetherapien als hoch bewertet wird.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet, da für einen Teil der Patientinnen kein Baselinewert oder kein Wert im Studienverlauf vorlag und sich der Anteil sich zwischen den Armen unterscheidet.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.

b2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Für einen direkten Vergleich von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann grundsätzlich die Studie CAPItello-291 berücksichtigt

werden. In die Studie wurden allerdings lediglich 2 Männer im Interventionsarm der globalen Kohorte eingeschlossen, sodass auf Basis dieser Evidenz keine Aussagen zu einem Zusatznutzen möglich sind.

Daher gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Männern mit ER-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, ein Zusatznutzen gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Truqap mit dem Wirkstoff Capivasertib.

Capivasertib 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.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 4 Patientengruppen hinsichtlich ihres Geschlechtes (Frauen oder Männer) und dem Zeitpunkt des Wiederauftretens bzw. der Progression der Erkrankung (während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte) unterschieden.

a1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Fulvestrant bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT CAPItello-291 vor, in der Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant verglichen wurde.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -BR23) und der Gesundheitszustand (EQ 5D VAS, PGIC) erhoben. Diesbezüglich zeigte sich bei dem Symptom Diarrhö ein statistisch signifikanter Nachteil.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR23) wird weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

Hinsichtlich der Endpunkte SUE und schwere UE zeigen sich jeweils keine Unterschiede und für Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Auch für den Fragebogen PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant nicht belegt ist.

a2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Tamoxifen oder Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen keine Daten vor.

Daher gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant ein Zusatznutzen gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant nicht belegt ist.

b1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Fulvestrant bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs CAPitello-291 und FAKTION vor, in denen Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant verglichen wurde. Darüber hinaus wird eine metaanalytische Zusammenfassung beider Studien für das Gesamtüberleben und PFS vorgelegt.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant vor, der als eine deutliche Verbesserung angesehen wird.

Für die Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -BR23) und der Gesundheitszustand (EQ 5D VAS, PGIC) erhoben. Für das Symptom Verstopfung zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil und für die Symptome Appetitverlust, Diarrhö sowie Übelkeit und Erbrechen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile. Insgesamt wird daher ein Nachteil festgestellt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR23) wird weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

Für den Endpunkt schwerwiegende UE zeigt sich kein Unterschied und für Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Hinsichtlich der schweren UE liegt ein Nachteil für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant vor. Für den Fragebogen PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen wird daher insgesamt ein Nachteil abgeleitet.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt im Gesamtüberleben negative Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber. In der Abwägung werden die Nachteile insgesamt dahingehend beurteilt, dass diese das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens nicht infrage stellen.

Der G-BA gelangt zu dem Ergebnis, dass für Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant vorliegt.

b2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Fulvestrant bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT CAPItello-291 vor, in der Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant verglichen wurde.

In die Studie CAPItello-291 wurden allerdings lediglich 2 Männer eingeschlossen, sodass auf Basis dieser Evidenz keine Aussagen zu einem Zusatznutzen getroffen werden können.

Daher gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen für Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind für die Patientengruppen a1 und b1 mit Unsicherheiten behaftet, da eine unklare Übertragbarkeit verschiedener Anteilswerte, eine fehlende Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen mit Progression oder Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie und eine unsichere Operationalisierung der Eignung einer weiteren endokrinen Therapie vorliegt. Für die untere Grenze der Patientenzahlen fehlt die Berücksichtigung von Patientinnen aus den Vorjahren mit einem Progress in das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium. Für die Patientengruppen a2 und b2 liegen ebenfalls Unsicherheiten bei den angegebenen Patientenzahlen vor, da der pharmazeutische Unternehmer die Anteilswerte für Frauen auf Männer überträgt und die Übertragbarkeit unklar ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Truqap (Wirkstoff: Capiwasertib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/truqap-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Capiwasertib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie

sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patientinnen und Patienten mit ER-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenem Mammakarzinom sollten für die Behandlung mit Capivasertib 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2025).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Für die Patientenpopulation b1 stellt der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan insbesondere nach einer vorangegangenen Aromatasehemmerbehandlung eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für die Kostendarstellung wird auf die Leitlinie⁴ abgestellt.

In den Patientenpopulationen a2) und b2) sind Aromatasehemmer und Fulvestrant in der vorliegenden Indikation nur für Frauen zugelassen. Für die Kostendarstellung wird auf die Leitlinien^{4,5} abgestellt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

- a1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

⁴ Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2021;39(35):3959-3977.

⁵ Hassett MJ, Somerfield MR, Giordano SH. Management of male breast cancer: ASCO guideline summary. JCO Oncol Pract 2020;16(8):e839-e843.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Capivasertib	kontinuierlich, 2 x täglich an Tag 1 - 4 eines 7 - Tage - Zyklus	52,1	4	208,4
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0 ⁶	1 - 3	14,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Antiöstrogene</i>				
Tamoxifen ⁷	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13,0 ⁶	1	13,0
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Steroidale Aromatasehemmer</i>				
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Ribociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Palbociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0

⁶ Konsistent zur Darstellung des Behandlungsmodus für Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib, sowie Palbociclib, bei dem Fulvestrant u.a. an Tag 29 des 1. Zyklus gegeben wird, wird für Fulvestrant, abweichend von den anderen Wirkstoffen dieses Verfahrens, auf Monate (und nicht Tage) abgestellt.

⁷ nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Ribociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0 ⁶	1 - 3	14,0
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13,0 ⁶	1	13,0
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Palbociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0 ⁶	1 - 3	14,0

a2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Capivasertib	kontinuierlich, 2 x täglich an Tag 1 - 4 eines 7 - Tage - Zyklus	52,1	4	208,4
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0 ⁶	1 - 3	14,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
<i>Antiöstrogene</i>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Palbociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

b1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Capivasertib	kontinuierlich, 2 x täglich an Tag 1 - 4 eines 7 - Tage - Zyklus	52,1	4	208,4
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0 ⁶	1 - 3	14,0
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf				
<i>Antiöstrogene</i>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13,0	1	13,0
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Steroidale Aromatasehemmer</i>				
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan⁸</i>				
Everolimus	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Ribociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Palbociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Ribociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0 ⁶	1 - 3	14,0
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13,0 ⁶	1	13,0
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Palbociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0

⁸ nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0 ⁶	1 - 3	14,0

b2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Capivasertib	kontinuierlich, 2 x täglich an Tag 1 - 4 eines 7 - Tage - Zyklus	52,1	4	208,4
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0 ⁶	1 - 3	14,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf				
<i>Antiöstrogene</i>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13,0 ⁶	1	13,0
<i>Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Leuprorelin	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Goserelin	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Palbociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

- a1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Capivasertib	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	208,4	833,6 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
<i>Antiöstrogene</i>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13,0	26 x 250 mg
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
<i>Steroidale Aromatasehemmer</i>					
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273,0	819 x 200 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273,0	819 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg

- a2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Capivasertib	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	208,4	833,6 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Antiöstrogene</i>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg

b1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Capivasertib	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	208,4	833,6 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf					
<i>Antiöstrogene</i>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13,0	26 x 250 mg
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
<i>Steroidale Aromatasehemmer</i>					
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan</i>					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273,0	819 x 200 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273,0	819 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg

b2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Capivasertib	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	208,4	833,6x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf					
<i>Antiöstrogene</i>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13,0	26 x 250 mg
<i>Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Leuprorelin	3,75 mg	3,75 mg	1 x 3,75 mg	13,0	13 x 3,75 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13,0	13 x 3,6 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Patientenpopulation a1), a2), b1) und b2)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Capivasertib 200 mg	64 FTA	7 490,43 €	1,77 €	424,49 €	7 064,17 €
Fulvestrant 250 mg ⁹	1 IFE	175,68 €	1,77 €	13,00 €	160,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	6 338,77 €	1,77 €	358,72 €	5 978,28 €
Anastrozol 1 mg ⁹	120 FTA	48,87 €	1,77 €	2,97 €	44,13 €
Everolimus 10 mg	30 TAB	422,22 €	1,77 €	19,50 €	400,95 €
Exemestan 25 mg ⁹	100 UTA	127,53 €	1,77 €	9,19 €	116,57 €
Fulvestrant 250 mg ⁹	1 IFE	175,68 €	1,77 €	13,00 €	160,91 €
Goserelin 3,6 mg	3 IMP	632,16 €	1,77 €	34,37 €	596,02 €
Letrozol 2,5 mg ⁹	120 FTA	61,68 €	1,77 €	3,98 €	55,93 €
Leuprorelin 3,75 mg	3 RMS	501,87 €	1,77 €	27,16 €	472,94 €
Palbociclib 125 mg	21 FTA	1 884,89 €	1,77 €	104,35 €	1 778,77 €
Ribociclib 200 mg	189 FTA	6 846,14 €	1,77 €	0,00 €	6 844,37 €
Tamoxifen 20 mg ⁹	100 FTA	22,47 €	1,77 €	0,88 €	19,82 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; IMP = Implantat; RMS= Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; UTA = Überzogene Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2025

⁹ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den

Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination

angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium,

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Capivasertib (Truqap); TRUQAP® 160 mg/-200 mg Filmtabletten; Stand: Juni 2024

- a2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Capivasertib (Truqap); TRUQAP® 160 mg/-200 mg Filmtabletten; Stand: Juni 2024

- b1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Capivasertib (Truqap); TRUQAP® 160 mg/-200 mg Filmtabletten; Stand: Juni 2024

- b2) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. November 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Capivasertib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Oktober 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Capivasertib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 1. Oktober 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

Mit Schreiben vom 12. Februar 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. März 2025 und am 14. März 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. April 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Februar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Februar 2025 4. März 2025 18. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. April 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 3. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken