

Capivasertib (Mammakarzinom)

2. Addendum zum Projekt A24-105

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares in various shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: G25-06

Version: 1.0

Stand: 11.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1950

DOI: 10.60584/G25-06

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Capivasertib (Mammakarzinom) – 2. Addendum zum Projekt A24-105

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.02.2025

Interne Projektnummer

G25-06

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G25-06>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Capivasertib (Mammakarzinom); 2. Addendum zum Projekt A24-105 [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-06>.

Schlagwörter

Capivasertib, Mammatumoren – Mensch, Epidemiologie

Keywords

Capivasertib, Breast Neoplasms, Epidemiology

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Pamela Wronski
- Stefan Kobza
- Sarah Mostardt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU	3
2.2 Zusammenfassung.....	14
3 Literatur	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AKT1	Protein Kinase B
ER	Östrogenrezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GEM	Gene Expression Microarray
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PR	Progesteronrezeptor
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.02.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-105 (Capivasertib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Capivasertib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 23.01.2025 [2] eine gegenüber dem Dossier [3] geänderte Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU nachgereichten Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Zielpopulation von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant besteht gemäß Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, Humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit 1 oder mehreren Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate-3-Kinase-Catalytic-Subunit-Alpha(PIK3CA)/Protein-Kinase-B(AKT1)/Phosphatase-and-Tensin-Homolog(PTEN)-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie [4].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in 4 Fragestellungen:

- Frauen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Fragestellung 1)
- Männer mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Fragestellung 2)
- Frauen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte (Fragestellung 3)
- Männer mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte (Fragestellung 4)

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 und
- keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

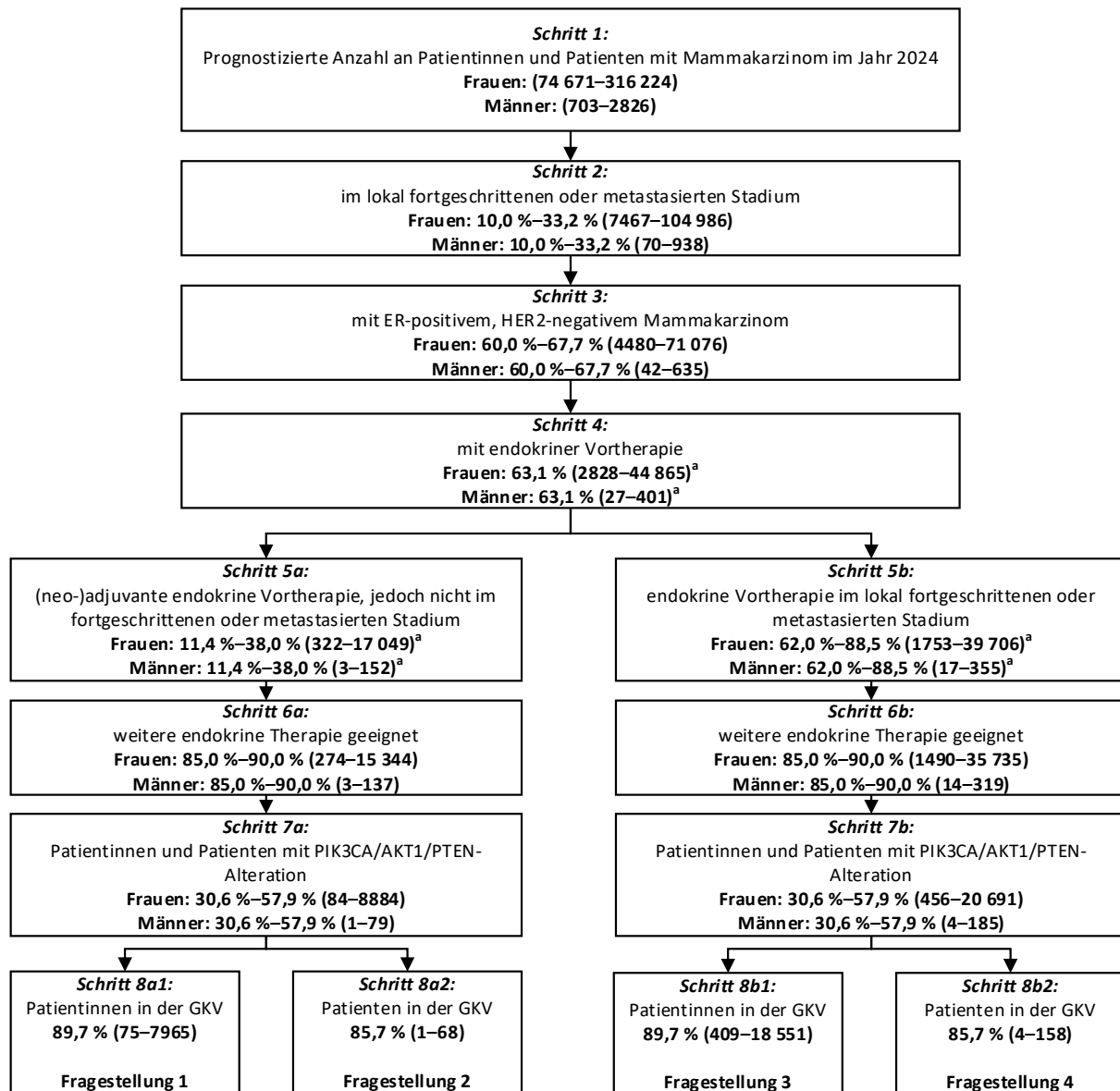
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

In der Dossierbewertung wurde darauf hingewiesen, dass der pU im Dossier [3] Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten für abweichende Fragestellungen – unterteilt zwischen prä- / perimenopausalen und postmenopausalen Frauen – geliefert hatte [1]. Im Rahmen seiner Stellungnahme [2] liefert der pU eine Neuberechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellungen 1 bis 4 und verzichtet dabei diesmal auf die Unterteilung der Frauen hinsichtlich des Menopausenstatus. Des Weiteren trägt er in der Neuberechnung einem Teil der in der Dossierbewertung [1] als kritisch angemerkten Aspekte Rechnung.

Beschreibung des Vorgehens

Das neue Vorgehen des pU entspricht – mit Ausnahme des Verzichts auf den Menopausenstatus – zu einem großen Teil seinem Vorgehen im Dossier [3].

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung der Patientenzahlen auf Basis von Angaben des pU

AKT1: Protein Kinase B; ER: Östrogenrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Prognostizierte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Jahr 2024

Um die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom in Deutschland zu schätzen, entnimmt der pU der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 05.09.2024 für die untere Grenze Fallzahlen

zur Inzidenz und für die obere Grenze Fallzahlen zur 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms in Deutschland bei weiblichen und männlichen Personen jeweils in den Jahren von 2015 bis 2019 [5]. Die Fallzahlen setzt der pU jeweils ins Verhältnis zur Anzahl erwachsener Frauen bzw. Männer in Deutschland im jeweiligen Jahr, die er der Fortschreibung des Bevölkerungsstands (Stichtag 31.12. der Jahre 2015 bis 2019) [6] entnimmt, und berechnet so jeweils die geschlechtsspezifische Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz pro 100 000 erwachsenen Einwohnern in Deutschland. Daraus bildet der pU jeweils nach Geschlecht einen Mittelwert der rohen Inzidenzrate (Frauen: 207,6 pro 100 000; Männer: 2,1 pro 100 000) und rohen 5-Jahres-Prävalenzrate (Frauen: 879,3 pro 100 000; Männer: 8,3 pro 100 000). Die Mittelwerte überträgt der pU auf die Ergebnisse (Anzahl Erwachsener) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) nach Geschlecht zum Stichtag 31.12.2024 [7].

Der pU prognostiziert so für die untere Grenze eine Anzahl von 74 671 neu erkrankten Frauen und 703 neu erkrankten Männern sowie für die obere Grenze auf Basis der 5-Jahres-Prävalenz eine Anzahl von 316 224 Frauen und 2826 Männern mit Mammakarzinom für das Jahr 2024.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Der pU schätzt zum einen für die untere Grenze Anteile der Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium befinden. Zum anderen addiert der pU für die obere Grenze die geschätzten Anteile der Patientinnen und Patienten, die im Krankheitsverlauf in das jeweilige Stadium übergehen. Das lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Mammakarzinom operationalisiert der pU als Stadium IIIC bzw. IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Anteil der Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IIIC oder Stadium IV bei Erstdiagnose

Für Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IIIC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelt der pU eine Spanne (1 % bis 1,8 %) und zieht dazu 2 Berichte heran. Für die untere Grenze berechnet der pU basierend auf dem Jahresbericht des sächsischen Krebsregisters (Berichtsjahr 2021) [8] einen Anteilswert von 1 %. Diesen ermittelt der pU, indem er die Anzahl der Patientinnen mit bekanntem Stadium IIIC ($n = 37$) ins Verhältnis zur Anzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekanntem Stadium (Stadium 0 bis IV) setzt ($n = 3690$). Für die obere Grenze berechnet der pU basierend auf dem Jahresbericht des hessischen Krebsregisters (Berichtsjahr 2016) [9] einen Anteilswert von 1,8 %. Diesen ermittelt der pU, indem er die Anzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekanntem

Stadium IIIC ($n = 47$) ins Verhältnis zur Anzahl der Patientinnen mit bekanntem Stadium über die Stadien I bis IV ($n = 2682$) setzt.

Für Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IV zieht der pU den Bericht „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2019/2020 des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) [10] heran. Diesem entnimmt er einen Anteilswert von 9 % für Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekanntem Stadium IV.

Der pU nimmt an, dass die Anteile für Männer denjenigen der Frauen entsprechen.

Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progression des Mammakarzinoms in das Stadium IIIC oder Stadium IV

Für Patientinnen und Patienten mit Progression in das Stadium IIIC zieht der pU Angaben des Tumorregisters München (TRM) aus dem Jahr 2021 [11] sowie der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2021 [12] heran. Auf Basis dieser Quellen schätzt der pU einen Anteilswert von 3 %.

Für Patientinnen und Patienten mit Progression in das Stadium IV verweist der pU auf zusätzliche Daten des TRM [13]. Der pU entnimmt der Quelle, dass es für die Diagnosejahrgänge von 1998 bis 2020 bei 19,4 % der 58 903 Patientinnen ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 15 Jahren zu einer Metastasierung gekommen ist.

Der pU nimmt an, dass die Anteile für Männer denjenigen der Frauen entsprechen.

Summe der Anteilswerte und Anwendung auf die Spanne aus Schritt 1

Der pU bildet sowohl für die untere als auch die obere Grenze die Summe der entsprechenden oben angegebenen Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IIIC oder IV. Für die untere Grenze summiert der pU dazu die entsprechenden Anteilswerte (1 % + 9 %) für Patientinnen im Stadium IIIC bzw. IV bei Erstdiagnose. Für die obere Grenze addiert der pU zu den entsprechenden Anteilswerten zur Erstdiagnose (1,8 % + 9 %) die Anteilswerte zur Progression (3 % + 19,4 %). Das Ergebnis (10 % bis 33,2 %) überträgt der pU auf die Spanne aus Schritt 1 und schätzt somit eine Anzahl von 7467 bis 104 986 Patientinnen und 70 bis 938 Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom

Der pU ermittelt die Anteilswertspanne für Patientinnen und Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom in 2 Teilschritten. Zunächst schätzt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom unter

denjenigen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Anschließend schätzt er den Anteil des ER-negativen und gleichzeitig Progesteronrezeptor(PR)-positiven Mammakarzinoms am Mammakarzinom insgesamt und bildet die Differenz aus den Anteilswerten zu HR-positiv/HER2-negativ und ER-negativ/PR-positiv. Dabei nimmt der pU an, dass die Anteile für Männer denjenigen der Frauen entsprechen.

Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom

Für die Schätzung der unteren Grenze berechnet der pU anhand von Angaben aus einer publizierten Auswertung des deutschen PRAEGNANT-Registers [14] einen Anteilswert von 64 % für Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom (n = 1803). Die Basis bildeten 2816 Patientinnen, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Mai 2019 an 54 Studienstandorten in Deutschland eingeschlossen wurden und von einem fortgeschrittenen / metastasierten Mammakarzinom betroffen waren.

Für die obere Grenze entnimmt der pU einer Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) für das Jahr 2022 bezogen auf 1862 Personen mit metastasiertem Mammakarzinom (unter der Annahme, dass der Rezeptorstatus von Patientinnen mit reiner endokriner Therapie HR-positiv und HER2-negativ war) einen Anteilswert von 68 % mit HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom (n = 1263) [15].

Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit ER-negativem und PR-positivem Mammakarzinom

Um den Anteil des ER-negativen und PR-positiven Mammakarzinoms zu ermitteln, zieht der pU insgesamt 6 Quellen [16-21] heran. Nachfolgend werden nur diejenigen Quellen näher beschrieben, denen der pU Anteilswerte für die weitere Berechnung des Anteilswertes in Schritt 3 entnimmt.

Den niedrigsten Anteilswert (0,3 %) entnimmt der pU einer Publikation von Beltjens et al. [17]. Dort konnte ein ER-negativer und PR-positiver Status in 27 von 8458 Fällen mit Brustkrebs, die an einem französischen Krebszentrum im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2014 diagnostiziert wurden, immunhistochemisch bestätigt werden.

Den höchsten Anteilswert (4 %) entnimmt der pU aus 2 Publikationen. Hefti et al. (2013) [19] berichten von einer Analyse des sogenannten Gene-Expression-Microarray(GEM)-Datensatzes. Für die Analyse wurden immunhistochemische Daten zu 1752 Personen mit Mammakarzinom aus einer Vielzahl internationaler Labore [19] herangezogen. In einer Literaturübersicht von Wei (2023) [21], einem Update zur Häufigkeit seltener klinisch-pathologischer Subtypen beim Mammakarzinom, wird eine Anteilsspanne von 1 % bis 4 % für die Inzidenz des ER-negativen und PR-positiven Mammakarzinoms genannt.

Berechnung von Anteilswerten und Patientenzahlen für das ER-positive und HER2-negative Mammakarzinom

Der pU subtrahiert jeweils die Anteilswerte des ER-negativen und PR-positiven Rezeptorstatus beim Mammakarzinom von den entsprechenden Anteilswerten zum HR-positiven und HER2-negativen Mammakarzinom und erhält als Ergebnis eine Spanne von 60,0 % bis 67,7 %, die er auf die Patientenzahlen aus Schritt 2 überträgt. Als Ergebnis weist der pU eine Spanne von 4480 bis 71 076 Patientinnen und 42 bis 635 Patienten für Schritt 3 aus.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit endokriner Vorthherapie

In diesem Schritt grenzt der pU entsprechend dem Anwendungsgebiet [4] die Populationen der Frauen und Männer aus Schritt 3 auf diejenigen mit einer endokrinen Vorthherapie ein.

Dazu zieht der pU erneut die Auswertung der AGO-Erhebung [22] mit Angaben für das Jahr 2022 zur Häufigkeit einer endokrinen Vorthherapie heran. Der pU entnimmt dem Bericht für Frauen mit metastasiertem sowie HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom einen Anteil von 63,1 %, die bereits eine endokrine Therapie erhalten haben. Der pU nimmt an, dass dieser Anteil auch für Männer zutrifft.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 3 ergibt dies eine Anzahl von 2828 bis 44 865 Patientinnen und eine Anzahl von 27 bis 401 Patienten (eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU).

Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit (neo-)adjuvanter endokriner Vorthherapie, jedoch nicht im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Den Anteilswert der unteren Grenze entnimmt der pU dem Studienbericht zur Zulassungsstudie CAPItello-291 für die globale Kohorte [23]. Demnach hatten zum Zeitpunkt des Screenings von 289 Patientinnen und Patienten mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration 11,4 % ihre endokrine Vorthherapie ausschließlich im (neo-)adjuvanten Setting erhalten [23].

Für den Anteilswert der oberen Grenze zieht der pU erneut die Auswertung der AGO-Erhebung [22] heran. Demnach erhielten 38,0 % von 481 Patientinnen eine endokrine Vorthherapie ausschließlich in einem frühen Stadium.

Die Anteilsspanne setzt der pU auch für die Population der Männer an.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 4 ergeben sich auf Basis der ermittelten Anteilsspanne 322 bis 17 049 Patientinnen und 3 bis 152 Patienten (jeweils eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU).

Schritt 5b: Patientinnen und Patienten mit endokriner Vorthherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Der pU zieht erneut die Auswertung der AGO-Erhebung [22] und den o. g. Studienbericht zur Zulassungsstudie CAPItello-291 [23] heran, um eine Anteilsspanne für Patientinnen und Patienten mit endokriner Vorthherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium zu ermitteln.

Den Anteilswert der unteren Grenze bildet er anhand von Angaben aus der Auswertung der AGO-Erhebung [22]. Demnach erhielten 62,0 % der o. g. 481 Patientinnen eine endokrine Vorthherapie bereits im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

Den Anteilswert der oberen Grenze bildet der pU anhand von Angaben aus dem Studienbericht zur CAPItello-291-Studie [23], wonach 88,5 % der o. g. 289 Patientinnen und Patienten bereits im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium eine endokrine Vorthherapie erhielten.

Die Anteilsspanne setzt der pU auch für die Population der Männer an.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 4 ergibt dies eine Anzahl von 1753 bis 39 706 Patientinnen und 17 bis 355 Patienten (jeweils eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU).

Schritte 6a und 6b: Patientinnen und Patienten, für die eine weitere endokrine Therapie geeignet ist

Der pU führt mit Verweis auf die S3-Leitlinie des Mammakarzinoms (2021) [12] und die gemeinsame Leitlinie der European School of Oncology (ESO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahr 2020 [24] aus, dass die Eignung einer weiteren endokrinen Therapie nicht auf diejenigen Patientinnen und Patienten zutrifft, die einer schnellen Remission bedürfen. Diese können laut pU im Wesentlichen anhand der Patientinnen und Patienten mit einer viszeralen Krise geschätzt werden. Hierbei verweist der pU erneut auf die ESO-ESMO-Leitlinie [24]. Dieser entnimmt er eine Spanne von 10 % bis 15 % für Personen mit viszeraler Krise unter denjenigen in der Erstlinientherapie des inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms und geht im Umkehrschluss davon aus, dass für 85 % bis 90 % der Patientinnen und Patienten eine weitere endokrine Therapie geeignet ist. Diese Anteilsspanne überträgt der pU auf die Patientenpopulationen der Schritte 5a und 5b.

Für Patientinnen und Patienten mit endokriner Vorthherapie im (neo-)adjuvanten Setting ergibt sich in Schritt 6a eine Spanne von 274 bis 15 344 Patientinnen und 3 bis 137 Patienten. Analog ergibt sich für Schritt 6b eine Spanne von 1490 bis 35 735 Patientinnen und 14 bis 319 Patienten.

Schritte 7a und 7b: Patientinnen und Patienten mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration

Insgesamt identifiziert der pU für diese Schritte 33 Quellen.

Anteilswerte für PIK3CA-Alterationen

Auf Basis der 33 identifizierten Quellen bildet der pU für die PIK3CA-Alteration eine Spanne von 18,6 % bis 45,9 %.

Den Anteilswert der unteren Grenze entnimmt der pU einer Publikation von Arsenic et al. (2014) [25]. Dort wurden Proben von 241 bislang unbehandelten Studienteilnehmenden mit Mammakarzinom in den UICC-Stadien IIA bis IIIB aus 2 Kliniken in Berlin untersucht. Bei einer Subpopulation bestehend aus 161 Personen mit HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom wurde bei 18,6 % eine PIK3CA-Alteration festgestellt.

Den Anteilswert der oberen Grenze entnimmt der pU einer Publikation von Angus et al. (2019) [26]. Dort wurden Proben von 442 mehrheitlich mit endokriner Therapie vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom eines Studienkonsortiums bestehend aus 49 onkologischen Zentren in den Niederlanden analysiert. Bei einer Subpopulation aus 279 Personen mit ER-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom wurde bei 45,9 % der Studienteilnehmenden eine PIK3CA-Alteration festgestellt.

Anteilswerte für AKT1-Alterationen

Zur Bestimmung der Anteilswerte zieht der pU 15 Quellen mit Anteilswerten für AKT1-Alterationen heran. Er bildet das arithmetische Mittel über die 15 Angaben und erhält als Ergebnis einen Anteilswert von 5,2 %, den er für die weitere Berechnung heranzieht. Die herangezogenen Anteilswerte umfassen laut pU eine Spanne von 0,8 % [22] bis 9,0 % [27].

Anteilswerte für PTEN-Alterationen

Der pU geht analog zur Schätzung der Anteilswerte für AKT1-Alterationen vor.

Zur Bestimmung der Anteilswerte zieht der pU 12 Quellen heran. Er berechnet das arithmetische Mittel über die dortigen Angaben und erhält als Ergebnis einen Anteilswert von 6,8 %. Die herangezogenen Anteilswerte umfassen laut pU eine Spanne von 1,6 % [22] bis 17,1 % [28].

Zusammenführung der Anteilswerte für PIK3CA-, AKT1- und PTEN-Alterationen

Abschließend bildet der pU die Summe der ermittelten Anteilswerte für PIK3CA-, AKT1- und PTEN-Alterationen und erhält im Ergebnis eine Spanne von 30,6 % (Summe der unteren Grenzen) bis 57,9 % (Summe der oberen Grenzen) für Patientinnen. Der pU nimmt an, dass die Anteile für Männer denjenigen der Frauen entsprechen.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 6a ergeben sich für Schritt 7a 84 bis 8884 Patientinnen und 1 bis 79 Patienten.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 6b ergeben sich für Schritt 7b 456 bis 20 691 Patientinnen und 4 bis 185 Patienten.

Schritte 8a1 bis 8b2: Patientinnen und Patienten in der GKV

Für Patientinnen der Fragestellungen 1 und 3 (Schritte 8a1 und 8b1) veranschlagt der pU einen GKV-Anteil von 89,7 %, der auf der weiblichen Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2023 basiert [6,29].

Für Patienten der Fragestellungen 2 und 4 (Schritte 8a2 und 8b2) veranschlagt der pU einen GKV-Anteil von 85,7 %, der auf der männlichen Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2023 basiert [6,29].

Übertragen auf die Patientenpopulationen aus den Schritten 7a und 7b weist der pU folgende Patientenzahlen für die Fragestellungen 1 bis 4 der GKV-Zielpopulation aus:

- Fragestellung 1 (Schritt 8a1): 75 bis 7965 Patientinnen
- Fragestellung 2 (Schritt 8a2): 1 bis 68 Patienten
- Fragestellung 3 (Schritt 8b1): 409 bis 18 551 Patientinnen
- Fragestellung 4 (Schritt 8b2): 4 bis 158 Patienten

Bewertung

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Für alle Populationen sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung, die überwiegend bereits im Dossier [3] vorlagen [1], werden im Folgenden dargestellt.

Für die Populationen der Fragestellungen 2 und 4 (jeweils Männer) ist die vom pU angegebene Patientenzahl mit Unsicherheit behaftet, da der pU die Anteilswerte für Frauen auf Männer überträgt und die Übertragbarkeit unklar ist.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Untere Grenze

Der pU berücksichtigt für die untere Grenze ausschließlich Neuerkrankte im Jahr 2024, wodurch Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren – sowohl diejenigen mit Mammakarzinom im Stadium IIIC oder IV bei Erstdiagnose als auch diejenigen mit Progression

ihrer Erkrankung in eines dieser Stadien – in seiner Schätzung fehlen. Dieses Vorgehen führt zu einer Unterschätzung der unteren Grenze.

Obere Grenze

Der pU wendet für die obere Grenze (5-Jahres-Prävalenz) Anteilswerte an, deren Basis inzidente Patientinnen darstellen. Allerdings kann sich die Verteilung der Stadien bei Patientinnen und Patienten, die in der 5-Jahres-Prävalenz erfasst werden, von der Verteilung bei neu erkrankten Patientinnen unterscheiden. Ein Grund hierfür sind unterschiedliche Prognosen in Abhängigkeit vom Stadium. Ein weiterer Grund ist, dass die 5-Jahres-Prävalenz auch die Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten umfasst, die inzwischen durch eine erfolgreiche Therapie mit kurativem Ansatz geheilt wurden.

Darüber hinaus tragen die folgenden Faktoren für die obere Grenze zur Unsicherheit bei:

- In der 5-Jahres-Prävalenz sind bereits Patientinnen und Patienten mit einer progredienten Erkrankung enthalten. Somit kann eine Addition der Patientinnen und Patienten mit Progression im Krankheitsverlauf zu einer Überschätzung führen.
- Durch die Anwendung der über 15 Jahre kumulierten Inzidenz von Metastasen auf prävalente Patientinnen und Patienten werden auch Patientinnen und Patienten mit einer Metastasierung erfasst, für die aufgrund der ungünstigen Prognose unklar ist, ob sie im aktuellen Jahr noch leben.
- Auch wendet der pU auf Patientinnen und Patienten, die bereits über Anteilswerte der Neuerkrankungen mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom gezählt wurden, Progressionsanteilswerte an, die zu Doppelzählungen führen.

Weitere Unsicherheit entsteht für die obere Grenze dadurch, dass in einer weiteren, vom pU herangezogenen Quelle [11] auf eine Untererfassung hingewiesen wird.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom

Beim Anteilswert des ER-negativen/PR-positiven Mammakarzinoms der unteren Grenze (4 %) bleibt unklar, anhand welcher Patientenpopulationen dieser in den beiden vom pU herangezogenen Publikationen [19,21] ermittelt wurde. Somit ist auch unklar, inwieweit er auf Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium (siehe Schritt 2) übertragbar ist.

Bei der Schätzung der Anteilswerte (untere und obere Grenze) der Patientinnen und Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom subtrahiert der pU je Grenze den Anteilswert des ER-negativen und PR-positiven Rezeptorstatus beim Mammakarzinom von dem zur gleichen Grenze gehörenden Anteilswert zum ER-positiven und HER2-negativen

Mammakarzinom. Dabei beziehen sich die Anteilswerte des ER-negativen und PR-positiven Mammakarzinoms – wie der pU selbst anmerkt – jedoch nicht auf einen HER2-negativen Status. Außerdem unterscheiden sich die Populationen, anhand derer die Anteilswerte der oberen Grenze ermittelt wurden, hinsichtlich des Erkrankungsstadiums. So bezieht sich der Anteilswert, den der pU der Publikation von Beltjens et al. [17] entnimmt (0,3 %), nicht nur auf das lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Stadium, während der Anteilswert aus der AGO-Erhebung [22] (68 %) sich ausschließlich auf das metastasierte Stadium bezieht. Die Verrechnung dieser Anteilswerte und anschließende Anwendung auf die Populationen aus Schritt 2 führt durch die unklare Übertragbarkeit zu Unsicherheit.

Zu Schritten 5a und 5b: Aufteilung nach Setting der endokrinen Vorthherapie

Die Anteilswerte der Schritte 5a und 5b sind insofern voneinander abhängig, als dass sie in Summe 100 % ergeben müssen. Davon abweichend ergeben in der Herleitung des pU die Summen der unteren Grenzen (11,4 % und 62,0 %) 73,4 % und die Summen der oberen Grenzen (38,0 % und 88,5 %) 126,5 %.

Zu Schritten 6a und 6b: Patientinnen und Patienten, für die eine weitere endokrine Therapie geeignet ist

Die Operationalisierung des Anteilswertes für Patientinnen und Patienten, für die eine weitere endokrine Therapie geeignet ist, über kein Vorliegen einer viszeralen Krise ist mit Unsicherheit behaftet. Dabei ist unklar, inwieweit der Anteilswert abweicht, wenn weitere Faktoren – z. B. Krankheitslast – berücksichtigt werden. Darüber hinaus veranschlagt der pU die gleichen Anteilswerte unabhängig vom Stadium, in dem eine vorherige endokrine Therapie eingesetzt wurde. Es ist unklar, inwieweit die Anteilswerte bei Berücksichtigung des Stadiums abweichen.

Zu Schritten 7a und 7b: Patientinnen und Patienten mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration

Der pU summiert Anteilswerte zum Vorliegen der einzelnen Alterationen, obwohl 1 Patientin bzw. Patient auch mehrere Alterationen aufweisen kann. So lässt sich dem Studienbericht zur Zulassungsstudie CAPitello-291 für die globale Kohorte [23] entnehmen, dass eine PIK3CA- und AKT1-Alteration sowie eine PIK3CA- und PTEN-Alteration gleichzeitig vorlagen bei ca. 4 % der Studienteilnehmenden mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration im Interventionsarm und bei ca. 8 % im Kontrollarm.

Darüber hinaus treffen – wie vom pU selbst angemerkt – nicht alle Kriterien des vorliegenden Anwendungsgebietes auf die Patientenpopulationen zu, anhand derer die herangezogenen Anteilswerte ermittelt wurden, sodass auch hier die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf die Patientinnen und Patienten in den Schritten 6a und 6b unklar ist, was zu Unsicherheit führt.

Weitere Einschränkung der Zielpopulation

Die vorliegende Zielpopulation ist gemäß Fachinformation [4] u. a. eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten, die während oder nach einer endokrinen Therapie ein Rezidiv oder eine Progression ihrer Erkrankung erleiden. Der pU schränkt die Zielpopulation jedoch nicht explizit auf Patientinnen und Patienten mit Progression oder Rezidiv ein.

Gesamtbewertung

Der pU hat in seiner Stellungnahme mehrere der in der Dossierbewertung genannten Kritikpunkte adressiert (Berücksichtigung aktuellerer Inzidenzraten, Verzicht auf eine Unterteilung nach Menopausenstatus, Verwendung von Spannen statt von Mittelwerten bei Anteilswerten für Männer). Aus methodischer Sicht sind die nun vom pU vorgelegten Patientenzahlen daher gegenüber denjenigen aus seinem Dossier vorzuziehen. Dabei sind die oben beschriebenen Unsicherheiten zu beachten.

2.2 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-105 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit 1 oder mehreren PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie ^a , davon	k. A.	–
	Frauen, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Fragestellung 1)	75–7965 ^b	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Wesentliche Gründe hierfür sind ▪ die unklare Übertragbarkeit verschiedener Anteilswerte in mehreren Schritten der Schätzung, ▪ die fehlende Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen mit Progression oder Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie, ▪ eine unsichere Operationalisierung der Eignung einer weiteren endokrinen Therapie und ▪ für die untere Grenze die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung aus den Vorjahren.
	Männer, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Fragestellung 2)	1–68 ^b	Die vom pU ausgewiesene Spanne ist mit Unsicherheit behaftet, da der pU die Anteilswerte für Frauen auf Männer überträgt und die Übertragbarkeit unklar ist.
	Frauen, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte (Fragestellung 3)	409–18 551 ^b	siehe Kommentar zur Fragestellung 1
	Männer, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte (Fragestellung 4)	4–158 ^b	siehe Kommentar zur Fragestellung 2

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
a. 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 sowie keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. b. Angabe des pU AKT1: Protein Kinase B; ER: Östrogenrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angabe; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Capivasertib (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-105>.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1912: Capivasertib (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/1130/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
3. AstraZeneca. Capivasertib (Truqap); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 20.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1130/#dossier>.
4. AstraZeneca. TRUQAP 160 mg/-200 mg Filmtabletten [online]. 06.2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. Letzte Aktualisierung: 05.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 25.10.2024]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
6. Destatis Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Geschlecht [online]. 2024 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0006&bypass=true&levelindex=1&levelid=1686829463310#abreadcrumb>.
7. Destatis Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2024 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1706614768428&code=12421#abreadcrumb>.
8. Landeskrebsregister Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2012 – 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user_upload/dokumente/auswertungen/2023-11-27_Bericht_druck.pdf.
9. Landeskrebsregister Hessen. Krebs in Hessen 2020: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016 [online]. 2020 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.

10. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
11. Tumorregister München. ICD-10 C50:Mammakarzinom (Frauen). Spezielle Auswertung Lokoregionäres Rezidiv [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_05_20210923_rezi2.pdf.
12. Leitlinienprogramm Onkologie, AWMF. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4, 2021, AWMF-Registernummer: 032-045OL [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
13. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival 1998-2020 [online]. 2022 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
14. Schneeweiss A, Ettl J, Lüftner D et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer - Data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. Breast 2020; 54: 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.08.011>.
15. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Jaeger A, Lindenmaier P. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Erhebungskohorte 2022. Epidemiologie Subkollektiv MBC HER2-/HR+. Bericht. 2023.
16. Ahmed SS, Thike AA, Zhang K et al. Clinicopathological characteristics of oestrogen receptor negative, progesterone receptor positive breast cancers: re-evaluating subsets within this group. J Clin Pathol 2017; 70(4): 320-326. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203847>.
17. Beltjens F, Molly D, Bertaut A et al. ER-/PR+ breast cancer: A distinct entity, which is morphologically and molecularly close to triple-negative breast cancer. Int J Cancer 2021; 149(1): 200-213. <https://doi.org/10.1002/ijc.33539>.
18. Dou H, Li F, Wang Y et al. Estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer has distinct characteristics and pathologic complete response rate after neoadjuvant chemotherapy. Diagn Pathol 2024; 19(1): 5. <https://doi.org/10.1186/s13000-023-01433-6>.

19. Hefti MM, Hu R, Knoblauch NW et al. Estrogen receptor negative/progesterone receptor positive breast cancer is not a reproducible subtype. *Breast Cancer Res* 2013; 15(4): R68. <https://doi.org/10.1186/bcr3462>.
20. Shen T, Brandwein-Gensler M, Hameed O et al. Characterization of estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer. *Hum Pathol* 2015; 46(11): 1776-1784. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.07.019>.
21. Wei S. Hormone receptors in breast cancer: An update on the uncommon subtypes. *Pathol Res Pract* 2023; 250: 154791. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154791>.
22. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Jaeger A, Lindenmaier P. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Erhebungskohorte 2022. *Epidemiologie Subkollektiv MBC HER2-/HR+*. 2023.
23. AstraZeneca. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291); study D3615C00001; Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
24. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31(12): 1623-1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
25. Arsenic R, Lehmann A, Budczies J et al. Analysis of PIK3CA mutations in breast cancer subtypes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2014; 22(1): 50-56. <https://doi.org/10.1097/pdm.0b013e318297afea>.
26. Angus L, Smid M, Wilting SM et al. The genomic landscape of metastatic breast cancer highlights changes in mutation and signature frequencies. *Nat Genet* 2019; 51(10): 1450-1458. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0507-7>.
27. Roy-Chowdhuri S, de Melo Gagliato D, Routbort MJ et al. Multigene clinical mutational profiling of breast carcinoma using next-generation sequencing. *Am J Clin Pathol* 2015; 144(5): 713-721. <https://doi.org/10.1309/ajcpwdeqycyc92iq>.
28. Hempel D, Ebner F, Garg A et al. Real world data analysis of next generation sequencing and protein expression in metastatic breast cancer patients. *Sci Rep* 2020; 10(1): 10459. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67393-9>.

29. Bundesministerium für G. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2023 (Stand: 7. Mai 2024) [online]. 2024 [Zugriff: 02.08.2024]. URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.