

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Capiwasertib (in Kombination mit Fulvestrant) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant (im Nachfolgenden Capiwasertib + Fulvestrant) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Capivasertib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	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 ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (nur für prämenopausalen Frauen, die in der vorausgegangenen [neo-]adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Frauen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind) oder ▪ Letrozol oder ▪ Exemestan (nur für Frauen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
2	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 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Capivasertib (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
3	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 ^{b, d}	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen ▪ Letrozol^e ▪ Exemestan^e ▪ Anastrozol ▪ Fulvestrant^e ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Frauen 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
4	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 ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^f unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen ▪ Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analagon ▪ Fulvestrant ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Capivasertib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ für Patientinnen und Patienten, die bereits einen CDK4/6-Inhibitor erhalten haben, eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor, Anastrozol oder Letrozol nicht in Betracht kommt ▫ 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 ▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht ▫ in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analoga erhalten.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass bei prä- / perimenopausalen Patientinnen eine Ovarialsuppression mit GnRH-Analoga weitergeführt wird.</p> <p>e. Für diese Patientengruppe ist 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, trotz zulassungsüberschreitender Anwendung gegenüber den zugelassenen endokrinen Therapien regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es gemäß G-BA sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel auch in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diesen Indikationsbereich als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>f. Die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant, Aromatasehemmer + GnRH-Analoga sowie CDK4/6-Inhibitoren werden in den Leitlinien für die Patientengruppe der Männer empfohlen. 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. In Anbetracht des Therapiealgorithmus ergibt sich für die Patientengruppe der Männer ein relevanter Indikationsbereich im vorliegenden Anwendungsgebiet, für den die zugelassenen Arzneimittel nicht in Betracht kommen. In diesem Indikationsbereich ist somit der Einsatz von Fulvestrant sowie von Aromatasehemmern + GnRH-Analoga gegenüber Tamoxifen und Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Somit ist es gemäß G-BA sachgerecht, die zulassungsüberschreitende Anwendung der voranstehend genannten Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>AKT1: Protein Kinase B; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; G-BA: ER: Östrogenrezeptor; Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; PTEN: Phosphatase and Tensin homolog</p>		

Zur besseren Lesbarkeit werden die vom G-BA festgelegten Fragestellungen im Nachfolgenden verkürzt als

- Fragestellung 1: Frauen, (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie
- Fragestellung 2: Männer, (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie
- Fragestellung 3: Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

- Fragestellung 4: Männer, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

bezeichnet.

Der G-BA hat die Unterteilung des Anwendungsgebiets in mehrere Fragestellungen sowie die zweckmäßige Vergleichstherapien zuletzt am 26.11.2024 angepasst. Daraus resultieren die Fragestellungen und zweckmäßigen Vergleichstherapien gemäß der Darstellung in Tabelle 2. Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf die Fragestellungen und deren zweckmäßige Vergleichstherapien aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 24.04.2024. Der pU bearbeitet daher in seinem Dossier insgesamt 6 Fragestellungen bzw. Teilpopulationen, differenziert nach Vortherapie, Geschlecht sowie zusätzlich nach Menopausenstatus (prä- / perimenopausal vs. postmenopausal) bei Frauen:

- Fragestellung a1: prä- / perimenopausale Frauen, (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie
- Fragestellung a2: postmenopausale Frauen, (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie
- Fragestellung a3: Männer, (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie
- Fragestellung b1: prä- / perimenopausale Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium
- Fragestellung b2: postmenopausale Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium
- Fragestellung b3: Männer, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Der pU gibt an der damals festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, beschreibt unter Berufung auf medizinische Fachgesellschaften allerdings in Modul 3 A, dass für ihn eine Differenzierung nach Menopausenstatus biologisch sowie medizinisch nicht nachvollziehbar sei. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber den vom G-BA am 26.11.2024 festgelegten Fragestellungen und deren zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Die Bestimmung des Zusatznutzens von Capiwasertib für die vom pU bearbeiteten Fragestellungen a2 (postmenopausale Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie), b2 (postmenopausale Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) und b3 (Männer, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) nimmt der pU gegenüber Fulvestrant vor. Für die weiteren Fragestellungen gibt der pU an, dass keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Der G-BA weist darauf hin, dass die Wirkstoffe Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus für die Anwendung explizit bei postmenopausalen Frauen zugelassen sind. Laut Auskunft des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 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. Der pU verwendet eine andere Definition, da er prä- und perimenopausale Patientinnen, die mittels Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoge in die Menopause versetzt wurden, in seinen Auswertungen nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend differenzieren die aktuellen Fragestellungen des G-BA nicht mehr nach dem Menopausenstatus der Patientinnen. Die Konsequenzen für die Nutzenbewertung, die aus dem Fehlen der Gruppe der oben genannten prä- und perimenopausalen Patientinnen in den vorliegenden Auswertungen resultieren, werden nachfolgend erläutert.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Vorgelegte Evidenz

Studie CAPItello-291

Die Studie CAPItello-291 ist eine noch laufende, multizentrische RCT der Phase 3 zum direkten Vergleich von Capiwasertib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen (prä- / perimenopausal und postmenopausal) und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor(HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom. Es wurden Patientinnen und Patienten mit und ohne PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen eingeschlossen. Allerdings wurde der PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationsstatus bei Studieneinschluss bestimmt.

Für einen Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten ein Rezidiv oder eine Progression während oder nach einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor aufweisen. Im Fall einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie musste ein Rezidiv oder eine Progression während der Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Therapie aufgetreten sein. Geeignete Patientinnen und Patienten durften weiterhin nicht mehr als 2 vorherige endokrine Therapielinien und nicht mehr als 1 vorherige Chemotherapielinie im inoperablen lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten haben. Patientinnen wurden als postmenopausal betrachtet, sofern eines der folgenden Kriterien zutraf:

- Alter \geq 60 Jahre
- Alter $<$ 60 Jahre, Amenorrhö seit mindestens 12 Monaten nach der Beendigung aller exogener Hormon-Behandlungen, Chemotherapien, Unterdrückungen der Ovarialfunktion, einer Tamoxifen-Therapie o. ä.
 - sowie Östradiol- und follikelstimulierendes Hormon(FSH)-Werte im postmenopausalen Normbereich.
- dokumentierte beidseitige Ovariectomie

Die Studie CAPItello-291 umfasst eine globale Kohorte sowie eine China-Erweiterungskohorte (Benennung des pU, nachfolgend als Erweiterungskohorte bezeichnet), welche nach der abgeschlossenen Randomisierung der globalen Kohorte weitere Patientinnen und Patienten in China und Taiwan rekrutierte. 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 Erweiterungskohorte umfasst in der PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Teilpopulation im Interventionsarm 24 und im Vergleichsarm 22 Patientinnen und Patienten. Chinesische bzw. taiwanesischen 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. Um eine doppelte Auswertung dieser Patientinnen und Patienten zu vermeiden, gibt der pU an, dass diese in den Auswertungen in Modul 4 A des Dossiers nur der globalen Kohorte zugeordnet werden. Der Anteil an Patientinnen, die ausschließlich in der Erweiterungskohorte berücksichtigt werden ist unklar, da lediglich Angaben zur Anzahl postmenopausaler Frauen gemäß Studiendefinition vorliegen. Dies sind 14 Patientinnen im Interventionsarm und 11 Patientinnen im Vergleichsarm.

Entsprechend ihrer Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms eine zulassungskonforme Behandlung mit Capivasertib. Im Vergleichsarm wurde analog Placebo verabreicht. Die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme erhielten zusätzlich eine intramuskuläre Therapie mit Fulvestrant. Zusätzlich zur Studienmedikation sollten prä- und perimenopausale Patientinnen spätestens ab Tag 1 des 1. Zyklus bis zum Studienende eine begleitende Behandlung mit einem GnRH-Analogen erhalten, wodurch die Menopause induziert wurde. Männer konnten nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers ebenfalls eine Therapie mit einem GnRH-Analogen erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie CAPItello-291 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Zudem werden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Studie FAKTION

Die Studie FAKTION ist eine 2-teilige Studie mit einer initialen Dosisescalationsphase und einer doppelblinden, multizentrischen RCT der Phase 2, welche im Vereinigten Königreich durchgeführt wurde. Da der pU nicht Sponsor der Studie war, bezieht er seine Angaben aus 2 Publikationen. Für die frühe Nutzenbewertung wird nachfolgend ausschließlich der randomisierte Teil der Studie FAKTION betrachtet. Dieser untersucht den direkten Vergleich von Capiwasertib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant. Eingeschlossen wurden erwachsene, postmenopausale Patientinnen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, ER-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom.

Als postmenopausal wurden die Patientinnen eingestuft, wenn eines der nachfolgenden Kriterien zutraf:

- Amenorrhö während und nach einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor der 3. Generation, jedoch ohne GnRH-Analogen, sowie Östradiol- und FSH-Werte im postmenopausalen Normbereich beim Screening für die Studie FAKTION. Lagen die FSH-Werte außerhalb des postmenopausalen Normbereichs, konnten die Patientinnen nach Rücksprache als geeignet angesehen werden, sofern sie seit ≥ 5 Jahren klinisch postmenopausal waren.
- die Patientin hat zur Behandlung eines frühen oder metastasierten Mammakarzinoms einen Aromataseinhibitor der 3. Generation sowie ein GnRH-Analogen erhalten und es erfolgte ≥ 6 Monate nach Beendigung der Therapie mit dem GnRH-Analogen kein Wiederauftreten der Menstruation. Zudem mussten die Östradiol- und FSH-Werte zum Screening der Studie FAKTION im postmenopausalen Normbereich liegen.
- die Patientin hat eine Kombination eines Aromataseinhibitors mit einem GnRH-Analogen erhalten und nachfolgend wurde eine beidseitige Ovariectomie durchgeführt.

Darüber hinaus mussten die Patientinnen für den Einschluss in die Studie während der Behandlung mit einem Aromataseinhibitor der 3. Generation entweder eine Krankheitsprogression im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium oder ein Rezidiv der metastasierten Erkrankung in der adjuvanten Behandlungssituation aufweisen. Die Patientinnen durften nicht mehr als 3 endokrine Therapielinien und nicht mehr als 1 vorherige Chemotherapielinie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten haben.

Insgesamt wurden in den Interventionsarm 69 und in den Vergleichsarm 71 Patientinnen randomisiert. Die für die Nutzenbewertung relevante PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Teilpopulation der Studie FAKTION umfasst davon 39 Patientinnen im Interventionsarm und 37 Patientinnen im Vergleichsarm.

Entsprechend ihrer Randomisierung erhielten die Patientinnen des Interventionsarms eine überwiegend zulassungskonforme Therapie mit Capiwasertib. Im Vergleichsarm wurde analog Placebo verabreicht. Zusätzlich erhielten die Patientinnen in beiden Behandlungsarmen eine intramuskuläre Therapie mit Fulvestrant.

Primärer Endpunkt der Studie FAKTION ist das PFS. Zudem wurde das Gesamtüberleben und Endpunkte zu Nebenwirkungen erhoben.

Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Auswertungen nicht für die Nutzenbewertung geeignet

Der pU identifiziert die Studien CAPItello-291 und FAKTION für den direkten Vergleich von Capiwasertib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant, für die er entsprechend der Zulassung von Capiwasertib Auswertungen mit Patientinnen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en) vorlegt.

Die PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Teilpopulation der Studie FAKTION umfasst 8 Patientinnen (10,5 %), die zuvor keine endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben und somit der Fragestellung 1 zuzuordnen sind. Für Patientinnen der Fragestellung 1 liegen auf Basis der öffentlich verfügbaren Daten allerdings keine separaten Auswertungen vor. Insgesamt liegen somit keine geeigneten Daten aus der Studie FAKTION für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) vor.

Der pU zieht in Modul 4 A Ergebnisse der PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Populationen der Studien CAPItello-291 ausschließlich für postmenopausale Frauen gemäß Definitionen in den Studienprotokollen (das heißt ohne prä- / perimenopausale Frauen, bei denen mittels GnRH-Analoga die Menopause induziert wurde) heran. Grundsätzlich liegen allerdings auch Daten aus der Studie CAPItello-291 zu prä- / perimenopausalen Frauen mit medikamentös induzierter Menopause vor, die ebenfalls Fragestellung 1 zuzuordnen sind. Somit liegen nur für einen Teil der für die Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) relevanten Teilpopulation Auswertungen der verfügbaren Evidenz aus der Studie CAPItello-291 vor. Einen Zusatznutzen für Patientinnen der Fragestellung 1 leitet der pU mittels Übertragung der von ihm vorgelegten Evidenz zu Fragestellung 3 ab.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie CAPItello-291 sind nicht geeignet für die frühe Nutzenbewertung von Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Frauen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem 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.

Unklarer Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen aus der Studie CAPItello-291 für Fragestellung 1

Entsprechend der Zulassung stellt Fulvestrant als Monotherapie eine geeignete Vergleichstherapie für postmenopausale Patientinnen der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) dar. Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patientinnen als postmenopausale Patientinnen verstanden, die sich physiologisch in der Menopause befinden oder bei denen operativ oder medikamentös der medizinische Status einer Menopause induziert worden ist.

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie CAPItello-291 erhielten alle prä- / perimenopausalen Patientinnen für die Dauer der Studie eine Therapie mit einem GnRH-Analogon und wurden so in den klinischen Status der Postmenopause versetzt. Diese Patientinnen stellen somit einen Teil der relevanten Patientenpopulation der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) dar. Auswertungen zu dieser Teilpopulation der Fragestellung 1 legt der pU in Modul 4 A seines Dossiers nicht vor, sondern bereitet ausschließlich Ergebnisse für in der Studie CAPItello-291 als postmenopausal definierte Patientinnen auf.

Aufgrund des Anteils prä- / perimenopausaler Patientinnen in der globalen Kohorte und eines unklaren Anteils an prä- / perimenopausalen Patientinnen in der Erweiterungskohorte ergibt sich ein Anteil von mindestens 4,9 % bis maximal 26,4 %, zu dem für die Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) relevanten Teilpopulation der Studie CAPItello-291 keine Auswertungen vorliegen. Damit kann der Anteil potenziell in einem relevanten Bereich liegen. Aus diesem Grund liegen für Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) aus der Studie CAPItello-291 für die Nutzenbewertung von Capiwasertib + Fulvestrant keine geeigneten Daten vor.

Ableitung eines Zusatznutzens durch Übertragung von Evidenz

Zur Ableitung eines Zusatznutzens für postmenopausale Patientinnen mit (neo-)adjuvanter endokriner Vortherapie (Fragestellung 1) überträgt der pU die Ergebnisse von postmenopausalen Patientinnen der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) auf postmenopausale Patientinnen der Fragestellung 1.

Gemäß pU ist eine Übertragung der Ergebnisse von Patientinnen der Fragestellung 3 auf Patientinnen der Fragestellung 1 allein aus dem Grund möglich, dass beide Patientenpopulationen dieselbe endokrine Vortherapie erhalten haben.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.

Zwar haben alle in die Studien CAPItello-291 und FAKTION eingeschlossenen Patientinnen eine Vortherapie mit einem Aromataseinhibitor erhalten. In seiner Argumentation berücksichtigt der pU allerdings nicht, dass ein Teil der Patientinnen der Fragestellung 3 weitere endokrine Therapien bzw. Chemotherapien erhalten hat. Es ist unklar, ob sich die Anzahl an insgesamt erhaltenen Therapielinien auf die Effekte der aktuellen Behandlung auswirkt. Zudem ist unklar, ob das Stadium der Erkrankung, in dem die Patientinnen mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden, Einfluss auf die Effekte hat und sich damit Patientinnen mit endokriner Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Fragestellung 3) und Patientinnen mit (neo-)adjuvanter endokriner Vortherapie (Fragestellung 1) unterscheiden.

Ungeachtet dessen sind die zu Fragestellung 3 vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung 1 keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2 (Männer, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab für die Fragestellung 2 (Männer, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) keine RCT zum direkten Vergleich von Capivasertib + Fulvestrant mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen insgesamt keine Daten zum Vergleich von Capivasertib + Fulvestrant mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung 2 keine Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Auswertungen nicht für die Nutzenbewertung geeignet

Der pU identifiziert die Studien CAPItello-291 und FAKTION für den direkten Vergleich von Capivasertib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant, für die er entsprechend der

Zulassung von Capivasertib Auswertungen mit Patientinnen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en) vorlegt.

Die Auswertungen zur Studie FAKTION umfassen neben Patientinnen der Fragestellung 3 (89,5 %) auch Patientinnen, die der Fragestellung 1 zuzuordnen sind (10,5 %). Aufgrund des geringen Anteils dieser Patientinnen, welche der Fragestellung 1 zuzuordnen sind und der fehlenden Möglichkeit einer weiteren Auftrennung ist die Berücksichtigung dieser Teilpopulation in der Fragestellung 3 sachgerecht.

Grundsätzlich ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien CAPItello-291 und FAKTION sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Studien CAPItello-291 und FAKTION sind jedoch nicht geeignet für die frühe Nutzenbewertung von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 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.

Fehlende Berücksichtigung einer relevanten Anzahl an Patientinnen aus der Studie CAPItello-291 in Metaanalysen für Fragestellung 3

Entsprechend der Zulassung stellt Fulvestrant als Monotherapie eine geeignete Vergleichstherapie für postmenopausale Patientinnen der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) dar. Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patientinnen als postmenopausale Patientinnen verstanden, die sich physiologisch in der Menopause befinden oder bei denen operativ oder medikamentös der medizinische Status einer Menopause induziert worden ist.

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie CAPItello-291 erhielten alle prä- / perimenopausalen Patientinnen für die Dauer der Studie eine Therapie mit einem GnRH-Analogon und wurden so in den klinischen Status der Postmenopause versetzt. Diese Patientinnen stellen somit einen Teil der relevanten Patientenpopulation der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) dar. Auswertungen zu dieser Teilpopulation der Fragestellung 3 legt der pU in Modul 4 A seines Dossiers nicht vor, sondern bereitet ausschließlich Ergebnisse für in der Studie CAPItello-291 als postmenopausal definierte Patientinnen auf.

Aus den Angaben des pU zur globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 ist ersichtlich, dass in den Interventionsarm 23 und in den Vergleichsarm 27 prä- / perimenopausale Patientinnen eingeschlossen wurden, die der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) zuzuordnen sind. Aus den vorliegenden Informationen geht jedoch nicht hervor, wie viele prä- / perimenopausale Patientinnen der

Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 3 angehören. Die Spanne dieser Patientinnen liegt im Interventionsarm zwischen 0 und 5 sowie im Vergleichsarm zwischen 0 und 7.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Capiasertib + Fulvestrant für Patientinnen der Fragestellung 3 zieht der pU je nach Endpunkt und Datensituation unterschiedliche Auswertungen heran.

Für alle Endpunkte außer Gesamtüberleben und PFS basieren die Auswertungen des pU, sofern nach dessen Angaben möglich, auf einer metaanalytischen Zusammenfassung der globalen Kohorte und der Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291. In Fällen, in denen der pU angibt, aufgrund geringer Patientenzahlen keine Effektschätzung für die Erweiterungskohorte durchführen zu können, zieht der pU ausschließlich die globale Kohorte zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zieht der pU eine metaanalytische Zusammenfassung der globalen Kohorte (CAPItello-291), der Erweiterungskohorte (CAPItello-291) sowie der Studie FAKTION heran.

Je nach Endpunkt ergeben sich aufgrund des Vorgehens des pU bei der metaanalytischen Zusammenfassung unterschiedliche Anteile an nicht berücksichtigten Patientinnen in den Analysen.

Für patientenrelevante Endpunkte anderer Kategorien als der Mortalität, die ausschließlich auf Auswertungen der Studie CAPItello-291 basieren, ergibt sich unter Berücksichtigung des Anteils prä- / perimenopausaler Patientinnen in der globalen Kohorte und dem unklaren Anteil an prä- / perimenopausalen Patientinnen in der Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 ein Anteil von mindestens 18,4 % bis maximal 27,9 %, der nicht in die Auswertungen eingeht. Aufgrund dieses Bereichs ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil vorhandener Evidenz nicht berücksichtigt wird. Insgesamt liegen somit für diese Endpunkte keine geeigneten Daten für die Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich basierend auf dem Anteil prä- / perimenopausaler Patientinnen in der globalen Kohorte und dem unklaren Anteil an prä- / perimenopausalen Patientinnen in der Erweiterungskohorte ein Anteil von mindestens 14,4 % und maximal 17,3 %, der nicht in den Auswertungen berücksichtigt wird.

Auf Basis der vom pU vorgelegten Auswertungen, welche ausschließlich in den Studien als postmenopausal definierte Patientinnen berücksichtigen, zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben allerdings ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Capiasertib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant, aus dem sich ein erhebliches Ausmaß ergeben würde. Es ist allerdings unklar, welchen Einfluss die Berücksichtigung der

vorhandenen Evidenz zu prä- / perimenopausalen Patientinnen auf den beobachteten Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben hat. Zudem zeigen sich bereits in den vom pU vorgelegten Auswertungen zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ohne die Berücksichtigung prä- / perimenopausaler Patientinnen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Capiwasertib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant. Trotz des erheblichen Effektes im Gesamtüberleben kann für Patientinnen mit endokriner Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium kein Zusatznutzen abgeleitet werden, da nicht hinreichend sicher ist, dass dieser auf den vorliegenden Daten basierende Vorteil im Gesamtüberleben bei Berücksichtigung der fehlenden Evidenz aus prä- / perimenopausalen Patientinnen die nachteiligen Effekte überwiegt.

Insgesamt liegen somit für die frühe Nutzenbewertung von Capiwasertib + Fulvestrant in der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) keine geeigneten Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung 3 keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 4 (Männer, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Ergebnisse

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Capiwasertib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studie CAPItello-291. Es wurden allerdings lediglich 2 Männer im Interventionsarm der globalen Kohorte Studie CAPItello-291 eingeschlossen, sodass auf Basis dieser Evidenz keine Aussagen zu einem Zusatznutzen oder geringeren Nutzen für Männer mit endokriner Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium möglich sind.

Für die Ableitung eines Zusatznutzens überträgt der pU die Ergebnisse von postmenopausalen Patientinnen der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) auf die Männer der Fragestellung 4.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.

Unabhängig davon sind die vorgelegten Daten zu Fragestellung 3, die der pU auf Patienten der Fragestellung 4 überträgt, nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung 4 keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant.

Tabelle 3: Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	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 ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (nur für prämenopausalen Frauen, die in der vorausgegangenen [neo-]adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Frauen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind) oder ▪ Letrozol oder ▪ Exemestan (nur für Frauen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant 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 	Zusatznutzen nicht belegt
2	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 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

3	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 ^{b, d}	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen ▪ Letrozol^e ▪ Exemestan^e ▪ Anastrozol ▪ Fulvestrant^e ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Frauen 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 	Zusatznutzen nicht belegt
---	--	---	---------------------------

Tabelle 3: Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

4	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 ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^f unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen ▪ Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon ▪ Fulvestrant ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ für Patientinnen und Patienten, die bereits einen CDK4/6-Inhibitor erhalten haben, eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor, Anastrozol oder Letrozol nicht in Betracht kommt ▫ 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 ▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht ▫ in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon erhalten.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass bei prä- / perimenopausalen Patientinnen eine Ovarialsuppression mit GnRH-Analoga weitergeführt wird.</p> <p>e. Für diese Patientengruppe ist 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, trotz zulassungsüberschreitender Anwendung gegenüber den zugelassenen endokrinen Therapien regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es gemäß G-BA sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel auch in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diesen Indikationsbereich als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>f. Die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant, Aromatasehemmer + GnRH-Analogon sowie CDK4/6-Inhibitoren werden in den Leitlinien für die Patientengruppe der Männer empfohlen. 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. In Anbetracht des Therapiealgorithmus ergibt sich für die Patientengruppe der Männer ein relevanter Indikationsbereich im vorliegenden Anwendungsgebiet, für den die zugelassenen Arzneimittel nicht in Betracht kommen. In diesem Indikationsbereich ist somit der Einsatz von Fulvestrant sowie von Aromatasehemmern + GnRH-Analogon 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 gemäß G-BA sachgerecht, die zulassungsüberschreitende Anwendung der voranstehend genannten Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>			

Tabelle 3: Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

AKT1: Protein Kinase B; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; PTEN: Phosphatase and Tensin homolog

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.