

Capivasertib (Mammakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-105

Version: 1.0

Stand: 23.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1912

DOI: 10.60584/A24-105

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Capivasertib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.10.2024

Interne Projektnummer

A24-105

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-105>

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); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-105>.

Schlagwörter

Capivasertib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT04305496, NCT01992952

Keywords

Capivasertib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04305496, NCT01992952

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Lukas Gockel
- Simone Heß
- Lisa Junge
- Michaela Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant ist indiziert zur Behandlung von 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.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte Capivasertib plus Fulvestrant mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Agonisten kombiniert werden.

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Capivasertib (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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 7	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.25
I 3 Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie).....	I.31
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.31
I 3.1.1 Vorgelegte Evidenz	I.32
I 3.1.1.1 Studie CAPItello-291	I.32
I 3.1.1.2 Studie FAKTION	I.34
I 3.1.2 Vorgehen des pU	I.37
I 3.1.2.1 Studie CAPItello-291	I.37
I 3.1.2.2 Studie FAKTION	I.37
I 3.1.2.3 Ableitung eines Zusatznutzens durch Übertragung von Evidenz	I.38
I 3.1.3 Bewertung des Vorgehens des pU und Konsequenz für die Nutzenbewertung.....	I.38
I 3.1.3.1 Unklarer Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen aus der Studie CAPItello-291 für Fragestellung 1	I.38
I 3.1.3.2 Nichtberücksichtigung der Studie FAKTION für Fragestellung 1	I.40
I 3.1.3.3 Ableitung eines Zusatznutzens durch Übertragung von Evidenz	I.40
I 3.1.3.4 Zusammenfassung	I.41
I 3.1.4 Weitere Kritikpunkte	I.41
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.43
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.43
I 4 Fragestellung 2 (Männer, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)	I.44
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.44
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.44
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.44
I 5 Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	I.46
I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.46
I 5.1.1 Vorgelegte Evidenz	I.47
I 5.1.1.1 Studie CAPItello-291 und Studie FAKTION.....	I.47

I 5.1.2	Vorgehen des pU	I.48
I 5.1.2.1	Studie CAPItello-291	I.48
I 5.1.2.2	Studie FAKTION	I.49
I 5.1.2.3	Ableitung eines Zusatznutzens je nach vorliegender Datensituation	I.49
I 5.1.3	Bewertung des Vorgehens des pU und Konsequenz für die Nutzenbewertung.....	I.50
I 5.1.3.1	Fehlende Berücksichtigung einer relevanten Anzahl an Patientinnen aus der Studie CAPItello-291 für Fragestellung 3	I.50
I 5.1.3.2	Berücksichtigung der Auswertung der Studie FAKTION für Fragestellung 3 sachgerecht	I.52
I 5.1.3.3	Metaanalytische Zusammenfassung der Studien CAPItello-291 und FAKTION grundsätzlich möglich	I.52
I 5.1.3.4	Fehlende Eignung der vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung	I.54
I 5.1.3.5	Zusammenfassung	I.55
I 5.1.4	Weitere Kritikpunkte	I.55
I 5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.56
I 5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.57
I 6	Fragestellung 4 (Männer, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	I.58
I 6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.58
I 6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.59
I 6.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.59
I 7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.60
I 8	Literatur	I.65
I Anhang A	Suchstrategien.....	I.68
I Anhang B	Vom pU im Dossier bearbeitete Fragestellungen	I.69
I Anhang C	Charakterisierung der Studien CAPItello-291 und FAKTION.....	I.72
I Anhang D	Vom pU vorgelegte Auswertung zum Gesamtüberleben zur Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	I.81
I Anhang E	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.82

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Capiasertib.....	I.7
Tabelle 3: Capiasertib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.21
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Capiasertib.....	I.26
Tabelle 5: Übersicht zur Anzahl an Patientinnen der Fragestellung 1 und in den Auswertungen fehlenden Anteilen.....	I.39
Tabelle 6: Übersicht zur Anzahl an Patientinnen der Fragestellung 3 und in den Auswertungen fehlenden Anteilen.....	I.51
Tabelle 7: Capiasertib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.61
Tabelle 8: Vom pU im Dossier bearbeitete Fragestellungen	I.69
Tabelle 9: Charakterisierung der Studien CAPItello-291 und FAKTION – RCT, direkter Vergleich: Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	I.72
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	I.77
Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, vom pU vorgelegte Auswertung zur Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium).....	I.81

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT1	Protein Kinase B
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
ddPCR	Digital Droplet Polymerase Chain Reaction
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ER	Östrogenrezeptor
FDA	Food and Drug Administration
FSH	follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGS	Next Generation Sequenzierung
PFS	progressionsfreies Überleben
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 Capivasertib + 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-Analogon, 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-Analogon erhalten und es erfolgte ≥ 6 Monate nach Beendigung der Therapie mit dem GnRH-Analogon 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-Analogon 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 Capivasertib + 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 Capiwasertib 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 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 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 Capivasertib + 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 Capivasertib + 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 steroidal 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 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>			

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.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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 4: 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 steroidal Aromatasehemmer gekommen ist) ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal 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-Analogen ▪ Fulvestrant ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Tabelle 4: 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 4. 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 vom pU bearbeiteten Fragestellungen mit den zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien finden sich in I Anhang B. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber den vom G-BA am 26.11.2024 festgelegten Fragestellungen und deren zweckmäßigen Vergleichstherapien (siehe Tabelle 4).

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 GnRH-Analoga in die Menopause versetzt wurden, in seinen Auswertungen nicht berücksichtigt (siehe unten).

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Capivasertib (Stand zum 08.08.2024)
- bibliografische Recherche zu Capivasertib (letzte Suche am 31.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Capivasertib (letzte Suche am 31.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Capivasertib (letzte Suche am 07.08.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Capivasertib (letzte Suche am 22.10.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU identifiziert die Studien CAPItello-291 [2-7] und FAKTION [8-11] für den direkten Vergleich von Capivasertib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant, für die er entsprechend der Zulassung von Capivasertib [12] Auswertungen mit Patientinnen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en) vorlegt.

Gemäß Fachinformation ist der in den Studien CAPItello-291 und FAKTION eingesetzte Komparator Fulvestrant als Monotherapie explizit bei postmenopausalen Frauen zugelassen [13] und daher nur für diese eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU stellt in Modul 4 A und dem zugehörigen Anhang 4 G, entsprechend der ursprünglichen Beratung durch den G-BA am 24.04.2024, ausschließlich Ergebnisse für Frauen dar, die gemäß Studienprotokoll als postmenopausal eingestuft wurden (zur Definition in den Studien siehe I 3.1.1.1 und I 3.1.1.2). Prä- und perimenopausale Frauen, die in der Studie CAPItello-291 mittels Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon in die Menopause versetzt wurden, schließt der pU aus seinen Auswertungen aus. Der G-BA weist darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet neben Patientinnen, die sich physiologisch in der Menopause befinden oder bei denen operativ der medizinische Status einer Menopause induziert worden ist, allerdings auch Patientinnen als postmenopausal eingestuft werden, bei denen medikamentös der medizinische Status einer Menopause induziert worden ist.

Die Konsequenzen für die Nutzenbewertung, die aus dem Fehlen von prä- und perimenopausalen Patientinnen resultieren, bei denen die Menopause medikamentös induziert wurde, werden nachfolgend erläutert. Zuvor werden die Studien CAPItello-291 und

FAKTION und das Vorgehen des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens für Patientinnen der Fragestellung 1 beschrieben.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1.1 Vorgelegte Evidenz

I 3.1.1.1 Studie CAPItello-291

Die Studie CAPItello-291 ist eine noch laufende, multizentrische RCT der Phase 3 zum direkten Vergleich von Capivasertib + 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 anhand des Tests FoundationOne CDx (F1CDx) 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. Im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium musste der Aromataseinhibitor jedoch nicht im Rahmen der zuletzt erhaltenen Vortherapie angewendet worden 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. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufweisen. Patientinnen wurden als postmenopausal betrachtet, sofern eines der folgenden Kriterien zutraf:

- Alter ≥ 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 Randomisierung der Studie CAPItello-291 erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde nach den Merkmalen Lebermetastasen (ja vs. nein), Vortherapie mit Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitoren (ja vs. nein) sowie dem geografischen Standort (Region 1 [USA, Kanada,

Westeuropa, Australien und Israel] vs. Region 2 [Lateinamerika, Osteuropa und Russland] vs. Region 3 [Asien]) stratifiziert. 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. Insgesamt umfasst die globale Kohorte 355 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 353 im Vergleichsarm. Die Gesamtheit der Erweiterungskohorte umfasst 71 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 63 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Die entsprechend der Zulassung von Cpivasertib 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 und die Erweiterungskohorte um diese Patientinnen reduziert verwendet wird. Die Anzahl der Patientinnen innerhalb der PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Population, die ausschließlich in der Erweiterungskohorte berücksichtigt werden würden, 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 zulassungskonform 2-mal täglich 400 mg Cpivasertib oral an den Tagen 1–4 jeder Woche der 28-tägigen Therapiezyklen [12]. Im Vergleichsarm wurde analog Placebo verabreicht. Die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme erhielten zusätzlich eine intramuskuläre Therapie mit 500 mg Fulvestrant an Tag 1 der Wochen 1 und 3 des 1. Zyklus sowie an Tag 1 jedes nachfolgenden 28-tägigen Therapiezyklus. Die Dosierung von Fulvestrant entspricht den Vorgaben der Fachinformation von Cpivasertib bzw. Fulvestrant [12,13]. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligung bzw. bis zum Tod. 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 Prüferärztin oder des Prüferarztes ebenfalls eine Therapie mit einem GnRH-Analogen erhalten. Grundsätzlich waren supportive Therapien nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes bis auf wenige Ausnahmen erlaubt (siehe auch Tabelle 10). Angaben dazu, wie viele Patientinnen in den relevanten Teilpopulationen der einzelnen Fragestellungen (gemäß G-BA) Metastasen im Bereich der Knochen und des Bewegungsapparats aufwiesen und gemäß

Leitlinienempfehlung [14-16] eine osteoprotektive Therapie erhielten, liegen nicht vor. In den Studienunterlagen liegen ausschließlich Angaben zur gesamten PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Population der globalen Kohorte mit Metastasen der Knochen bzw. des Bewegungsapparats der Studie CAPItello-291 vor. Lediglich 60 % dieser Patientinnen und Patienten erhielten eine osteoprotektive Therapie. Angaben zur Erweiterungskohorte liegen für die PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Population nicht vor. Beim Auftreten von UEs waren bis zu 2 Dosisreduktionen von Capivasertib bzw. Placebo zulässig. Eine Dosisreduktion von Fulvestrant war hingegen nicht erlaubt.

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

Für die globale Kohorte der Studie CAPItello-291 liegen Daten zu 2 Analysezeitpunkten vor: ein präspezifizierter Datenschnitt vom 15.08.2022, der nach Eintreten einer Krankheitsprogression bei 77 % der Studienpopulation bzw. der PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Population geplant war sowie eine nicht präspezifizierte und nicht von den Zulassungsbehörden explizit angeforderte Auswertung vom 27.03.2023, die im Rahmen eines Day 120 Safety Update Reports für die Food and Drug Administration (FDA) erstellt wurde. Für die Erweiterungskohorte liegt zum aktuellen Zeitpunkt ein präspezifizierter Datenschnitt vom 08.05.2023 vor. Dieser war wie bei der globalen Kohorte nach Eintreten einer Krankheitsprogression bei 77 % der Studienpopulation bzw. der PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Population geplant. Der finale Datenschnitt der Studie CAPItello-291 ist geplant, wenn 70 % der Studienpopulation bzw. der PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Population verstorben sind.

Zur Charakterisierung der Studie CAPItello-291 siehe auch Tabelle 9 und Tabelle 10 in I Anhang B.

I 3.1.1.2 Studie FAKTION

Die Studie FAKTION ist eine 2-teilige Studie mit einer initialen Dosisescalationsphase und einer anschließenden 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 [8,9]. Der aktuelle Status der Studie ist unbekannt (geschätztes Studienende laut Studienregister clinicaltrials.gov: Dezember 2023) [11]. Für die frühe Nutzenbewertung wird nachfolgend ausschließlich der randomisierte Teil der Studie FAKTION betrachtet. Dieser untersucht den direkten Vergleich von Capivasertib + 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 eine Krankheitsprogression während der Behandlung mit einem Aromataseinhibitor der 3. Generation im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium oder ein Rezidiv der metastasierten Erkrankung während der Behandlung mit einem Aromataseinhibitor der 3. Generation in der adjuvanten Behandlungssituation aufweisen. Die Therapie mit dem Aromataseinhibitor musste jedoch nicht die letzte Therapie unmittelbar vor dem Studieneinschluss gewesen sein. Die Patientinnen durften nicht mehr als 3 endokrine Therapielinien und nicht mehr als 1 vorherige Chemotherapielinie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten haben. Geeignet waren Patientinnen mit einem ECOG-PS ≤ 2 .

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 per Minimierung anhand der Merkmale PIK3CA-Alterationsstatus (alteriert vs. Wildtyp), PTEN-Expressionsstatus (0/1+ in $< 10\%$ der Tumorzellen vs. $> 1+$ oder $1+$ in $\geq 10\%$ der Tumorzellen [diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A und den Studienunterlagen, Angabe gemäß statistischem Analyseplan]), messbare vs. nicht messbare Erkrankung und primäre vs. sekundäre Resistenz gegen einen Aromatasehemmer der 3. Generation. Insgesamt umfasst der Interventionsarm 69 und der Vergleichsarm 71 Patientinnen. Der PIK3CA-Alterationsstatus wurde mittels Pyrosequenzierung bzw. Digital Droplet Polymerase Chain Reaction (ddPCR) bestimmt, das PTEN-Level wurde mittels Immunhistochemie (IHC) bestimmt. Ebenso erfolgte anhand dieser molekularen Untersuchungen die Zuordnung der Patientinnen zur PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Teilpopulation. Für die Publikation von Howell et al. erfolgte eine präspezifizierte, zusätzliche Analyse der Bioproben auf weitere relevante Mutationen des PIK3CA/AKT1/PTEN-

Signalwegs, um eine umfangreichere Identifikation der sogenannten „expanded pathway-altered subgroup“ zu ermöglichen. Patientinnen und Patienten wurden dieser umfassenderen Subpopulation zugeschrieben, wenn die analysierten Bioproben mittels Pyrosequenzierung, ddPCR oder Next Generation Sequencing (NGS) positiv auf eine der erweiterten Alterationen getestet wurden [8]. Die für die NGS-Analysen genutzten Tests waren der FoundationOne CDx (F1CDx) NGS Clinical Trial Assay (für Gewebeproben) und der GuardantOMNI RUO (für Plasmaproben). Die Auswertungen der PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Teilpopulation der Studie FAKTION in Modul 4 A des Dossiers basieren auf dieser mittels der erweiterten Testung identifizierten Patientenpopulation. Insgesamt umfasst die PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Teilpopulation der Studie FAKTION 39 Patientinnen im Interventionsarm und 37 Patientinnen im Vergleichsarm.

Entsprechend ihrer Randomisierung erhielten die Patientinnen des Interventionsarms eine überwiegend zulassungskonforme Therapie mit Capivasertib [12]. Diese entsprach einer 2-mal täglichen oralen Gabe von 400 mg Capivasertib an den Tagen 1–4 jeder Woche der 28-tägigen Behandlungszyklen, beginnend an Tag 15 des 1. Zyklus. Im Vergleichsarm wurde analog Placebo verabreicht. Zusätzlich erhielten die Patientinnen in beiden Behandlungsarmen eine intramuskuläre Therapie mit 500 mg Fulvestrant an Tag 1 der Wochen 1 und 3 des 1. Zyklus sowie an Tag 1 der Woche 1 jedes weiteren 28-tägigen Therapiezyklus. Die Dosierung von Fulvestrant entspricht den Vorgaben der Fachinformation von Capivasertib bzw. Fulvestrant [12,13]. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder dem Rückzug der Einwilligung. Grundsätzlich waren supportive Therapien nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes bis auf wenige Ausnahmen erlaubt. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen mit Knochenmetastasen eine osteoprotektive Therapie erhielten. Beim Vorliegen von Metastasen im Bereich der Knochen und des Bewegungsapparats wird eine solche Therapie empfohlen [14-16]. Beim Auftreten von UEs waren bis zu 3 Dosisreduktionen von Capivasertib bzw. Placebo zulässig (3. Dosisreduktion nur nach Rücksprache mit dem Studienleiter). Abweichend erlaubt die Zulassung von Capivasertib maximal 2 Dosisreduktionen, wobei die Dosis der 2. Dosisreduktion mit 200 mg niedriger ist, als die in der Studie FAKTION nach einer 2. Dosisreduktion verabreichten 240 mg [12]. In der gesamten Studienpopulation benötigten jedoch lediglich wenige Patientinnen ≥ 2 Dosisreduktionen [9]. Entgegen der Fachinformationen, die keine Dosisreduktion von Fulvestrant vorsehen, war in der Studie FAKTION eine Reduktion von Fulvestrant auf 250 mg nach Rücksprache mit dem Studienleiter möglich [12,13]. Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien werden für die Studie FAKTION nicht berichtet.

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

Es liegen Datenschnitte vom 30.01.2019 bzw. 25.11.2021 vor. Die Auswertungen des pU basieren auf der Publikation von Howell et al. [8] zum Datenschnitt vom 25.11.2021.

I 3.1.2 Vorgehen des pU

I 3.1.2.1 Studie CAPItello-291

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Capiwasertib umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit 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 [12]. Die für die frühe Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen der Studie CAPItello-291 und FAKTION umfassen somit ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration. Zudem umfasst die Fragestellung 1 ausschließlich Patientinnen mit einer (neo-)adjuvanten endokrinen Vortherapie, die bisher keine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben.

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 (siehe Abschnitt I 2).

Der pU stellt zu gemäß Studienprotokoll der Studie CAPItello-291 als postmenopausal eingestuften Patientinnen der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) Auswertungen in Anhang 4 G des Dossiers lediglich ergänzend und separat für die globale Kohorte (13 vs. 18 Patientinnen) und die Erweiterungskohorte (3 vs. 5 Patientinnen) dar (zur Anzahl an Patientinnen in der Fragestellung 1 siehe auch Tabelle 5). Einen Zusatznutzen für Patientinnen der Fragestellung 1 leitet der pU mittels Übertragung der von ihm vorgelegten Evidenz zu Fragestellung 3 ab (siehe Abschnitt I 3.1.2.3). Auswertungen zu prä- / perimenopausalen Patientinnen unter Therapie mit einem GnRH-Analagon liegen nicht vor. 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.

I 3.1.2.2 Studie FAKTION

Für die Studie FAKTION beschreibt der pU, dass 8 der 76 eingeschlossenen Patientinnen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en) (10,5 %) Fragestellung 1 (a2 des pU) zuzuordnen seien, er allerdings aufgrund seiner Beteiligung an der externen Finanzierung der Studie nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten habe und eine separate Auswertung der Ergebnisse für Fragestellung 1 nicht vorliege. Da mit 89,5% der Patientinnen

ein Großteil der PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Teilpopulation der Studie Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) zuzuordnen ist, stellt der pU die Ergebnisse der Studie FAKTION unter Fragestellung 3 (b2 des pU) dar.

I 3.1.2.3 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. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen in dieser Teilpopulation die Effektschätzer aus der Studie CAPItello-291 allein nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden könnten und sich aus seiner Sicht Patientinnen (und Patienten) mit Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie im (neo-)adjuvanen Behandlungsstadium (Teilpopulation a2 des pU) therapeutisch nicht von Patientinnen (und Patienten) mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation b2 des pU) unterscheiden. Daher sei für die Therapieentscheidung nicht relevant, in welchem Stadium die Behandlung mit einer bestimmten endokrinen Therapie erfolge, sondern welche Wirkstoffe in der Vortherapie eingesetzt wurden. Dies zeige auch die fehlende Heterogenität in der Metaanalyse zwischen den Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 und der Studie FAKTION, die der pU ergänzend darstellt. Die Patientinnen der Erweiterungskohorte berücksichtigt der pU in seiner metaanalytischen Zusammenfassung nicht.

I 3.1.3 Bewertung des Vorgehens des pU und Konsequenz für die Nutzenbewertung

I 3.1.3.1 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 analog der Ausführung in Abschnitt I 2 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-Analogen. 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.

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der für Fragestellung 1 relevanten Patientinnen getrennt nach Menopausenstatus und Kohorte der Studie CAPItello-291 sowie den Anteil an Patientinnen, die nicht in die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Fragestellung 1 eingehen.

Tabelle 5: Übersicht zur Anzahl an Patientinnen der Fragestellung 1 und in den Auswertungen fehlenden Anteilen

Menopausenstatus	Kohorte (CAPItello-291)	Anzahl an Patientinnen [Intervention vs. Vergleich]	Anteil fehlender Patientinnen ^a	
prä- / perimenopausal	globale Kohorte	0 vs. 2 ^b	Intervention vs. Vergleich	Gesamt
	Erweiterungskohorte	min: 0 vs. 0 ^b max: 5 vs. 7 ^b		
postmenopausal	globale Kohorte	13 vs. 18	Szenario 1: 0,0 % vs. 8,0 %	4,9 %
	Erweiterungskohorte	3 vs. 5	Szenario 2: 23,8 % vs. 28,1 %	26,4 %
a. Es ist unklar, wie viele prä- / perimenopausale Patientinnen der Erweiterungskohorte der Fragestellung 1 zuzuordnen sind. Es werden daher 2 Extremszenarien unterschieden: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Szenario 1: keine der Patientinnen sind der Fragestellung 1 zuzuordnen ▫ Szenario 2: alle der Patientinnen sind der Fragestellung 1 zuzuordnen und keine Patientin ist für die Auswertung schon in der globalen Kohorte enthalten b. eigene Berechnung max: maximal; min: minimal				

Aus den Angaben des pU ist ersichtlich, dass 2 prä- / perimenopausale Patientinnen der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 dem Vergleichsarm der relevanten Teilpopulation Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) 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 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) angehören. Die Spanne dieser Patientinnen liegt im Interventionsarm zwischen 0 und 5 sowie im Vergleichsarm zwischen 0 und 7. Unter Berücksichtigung dieser Spanne der Erweiterungskohorte und den 2 prä- / perimenopausalen Patientinnen der globalen Kohorte, die der relevanten Teilpopulation angehören, liegen für einen Anteil von mindestens 4,9 % bis maximal 26,4 % der für die Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) relevanten Teilpopulation der Studie CAPItello-291 keine Auswertungen vor. Der Anteil ist unklar, kann potenziell allerdings in einem relevanten Bereich liegen. Aufgrund dieses unklaren Anteils an nicht in die Auswertungen eingehenden Patientinnen liegen für Fragestellung 1 (Frauen,

[neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) aus der Studie CAPItello-291 für die Nutzenbewertung von Capivasertib + Fulvestrant keine geeigneten Daten vor.

I 3.1.3.2 Nichtberücksichtigung der Studie FAKTION für Fragestellung 1

Wie zuvor beschrieben wurden in die PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Teilpopulation der Studie FAKTION 8 Patientinnen (10,5 %) eingeschlossen, die zuvor keine endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben [8]. Für diese Patientinnen liegen auf Basis der öffentlich verfügbaren Daten keine separaten Auswertungen vor.

Aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen (89,5 %), die Fragestellung 3 zuzuordnen sind, ist das Vorgehen des pU, die vorliegenden Auswertungen dort zu berücksichtigen, nachvollziehbar. Insgesamt liegen somit keine geeigneten Daten aus der Studie FAKTION für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) vor.

I 3.1.3.3 Ableitung eines Zusatznutzens durch Übertragung von Evidenz

Der pU begründet sein Vorgehen, Ergebnisse der Patientinnen aus Fragestellung 3 auf Patientinnen aus Fragestellung 1 zu übertragen mit nicht aussagekräftigen Effektschätzern aufgrund weniger in die Auswertung der Fragestellung 1 eingehender Patientinnen. Weiter argumentiert der pU, dass sich aus seiner Sicht Patientinnen mit Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie im (neo-)adjuvanten Behandlungsstadium (Fragestellung 1) in der Studie CAPItello-291 bezüglich der endokrinen Vortherapie therapeutisch nicht von Patientinnen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Fragestellung 3) unterscheiden.

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. Der pU macht keine weiteren Angaben, die eine Übertragung von Evidenz stützen.

Grundsätzlich liegen Daten zu Patientinnen vor, die der Fragestellung 1 zuzuordnen sind. Bezogen auf die gemäß Studienprotokoll als postmenopausal eingestuften Patientinnen sind es 39 Patientinnen (31 Patientinnen aus der globalen Kohorte und 8 Patientinnen aus der Erweiterungskohorte, siehe Tabelle 5). Zusätzlich sind auch 2 prä- / perimenopausale Patientinnen aus der globalen Kohorte und bis zu 12 prä- / perimenopausale Patientinnen aus der Erweiterungskohorte für die Fragestellung 1 relevant. Insgesamt liegen aus der Studie CAPItello-291 Daten zu mindestens 41 und maximal 53 Patientinnen mit Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie im (neo-)adjuvanten Behandlungsstadium vor.

Unabhängig davon ist als Begründung für eine Übertragung der Evidenz von Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) auf Fragestellung 1 nicht ausreichend, dass in den vom pU ergänzend vorgelegten Metaanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS keine Heterogenität vorliegt.

Ungeachtet dessen sind die zu Fragestellung 3 vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt I 5).

Für die vorliegende Fragestellung 1 sind grundsätzlich die vorliegenden Daten zu Frauen mit Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie im (neo-)adjuvanten Behandlungsstadium heranzuziehen.

I 3.1.3.4 Zusammenfassung

Basierend auf den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich des unklaren Anteils nicht berücksichtigter Evidenz aus der Studie CAPItello-291 sowie des Fehlens geeigneter Daten aus der Studie FAKTION liegen für die Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant vor. Die Übertragung von Ergebnissen aus Fragestellung 3 auf Fragestellung 1 ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich liegen Daten zu Patientinnen, die der Fragestellung 1 zuzuordnen sind, vor.

I 3.1.4 Weitere Kritikpunkte

Keine Daten zu UE-Endpunkten zum präspezifizierten Datenschnitt für die relevante Teilpopulation

Wie in Abschnitt I 3.1.1.1 beschrieben, legt der pU für die Studie CAPItello-291 neben dem für die vorliegende Dossierbewertung maßgeblichen Datenschnitt vom 15.08.2022 eine im Rahmen eines Day 120 Safety Update Reports für die FDA erstellte, und wie der pU selbst

angibt, nicht präspezifizierte Auswertung vom 27.03.2023 vor. Diese Auswertung im Rahmen eines Day 120 Safety Update Reports ist regelhafter Bestandteil des Zulassungsverfahrens im Bewertungsablauf der FDA und wurde nicht explizit angefordert. Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zu UE-Endpunkten in der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) basieren ausschließlich auf dieser Auswertung, entsprechende Analysen zu UEs basierend auf dem für die Dossierbewertung maßgeblichen präspezifizierten Datenschnitt vom 15.08.2022 liegen nicht vor. Damit liegen für den relevanten Datenschnitt vom 15.08.2022 nicht, wie in der Modulvorlage gefordert, zu allen relevanten Endpunkten Auswertungen vor.

Metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CAPItello-291

Die Studie CAPItello-291 umfasst wie oben beschrieben sowohl eine globale Kohorte als auch eine Erweiterungskohorte. Für beide Kohorten liegen jeweils separate Studienprotokolle vor, welche sich jedoch nicht maßgeblich unterscheiden, sodass die 2 Kohorten der Studie CAPItello-291 in der vorliegenden Situation als eine Studienpopulation aufgefasst werden können. Zudem sind, gemäß den Angaben des pU, Patientinnen und Patienten, die vor dem Rekrutierungsende der globalen Kohorte in die Erweiterungskohorte randomisiert wurden, sowohl Teil der globalen Kohorte als auch Teil der Erweiterungskohorte. Diese Patientinnen und Patienten werden in den Auswertungen des Modul 4 A des Dossiers gemäß Angaben des pU ausschließlich der globalen Kohorte zugerechnet. An Stellen, in denen der pU in seinem Dossier alle Patientinnen der Studie CAPItello-291 einer Fragestellung gemeinsam betrachtet, basiert die metaanalytische Zusammenfassung auf den aggregierten Effektschätzungen der einzelnen Kohorten. Für einige Endpunkte gibt der pU an, dass eine Effektschätzung für die Erweiterungskohorte aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht möglich sei. Dies hat zur Folge, dass in den betroffenen Endpunkten ausschließlich die Ergebnisse der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 eingehen. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. In der vorliegenden Situation können, wie oben beschrieben, die 2 Kohorten der Studie CAPItello-291 als eine Studienpopulation aufgefasst werden. Eine Möglichkeit, die Erweiterungskohorte auch in den Fällen zu berücksichtigen, in denen für die Erweiterungskohorte keine Effektschätzung allein möglich ist, ist die metaanalytische Zusammenfassung aller Patientinnen der Studie CAPItello-291 auf Ebene individueller Patientendaten. Hierbei sollten ebenfalls die prä- / perimenopausalen Frauen berücksichtigt werden, da diese aufgrund der Behandlung mit GnRH-Agonisten ebenfalls als postmenopausal einzustufen sind.

Subgruppenanalysen zur Studie CAPItello-291

Der pU stellt für Fragestellung 1 in Anhang 4 G seines Dossiers ergänzend Subgruppenanalysen für gemäß Studienprotokoll postmenopausale Frauen mit (neo-)adjuvanter endokriner Vortherapie getrennt nach der globalen Kohorte und der Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 dar. In den vorgelegten Subgruppenanalysen sind prä- / perimenopausale Patientinnen nicht berücksichtigt. Diese sind allerdings durch die medikamentöse

Induktion der Menopause ebenfalls als postmenopausal einzustufen und daher für die vorliegende Fragestellung relevant (siehe Abschnitt I 2). Subgruppenanalysen zu a priori definierten Merkmalen, z. B. getrennt nach den Merkmalen Knochenmetastasen (ja vs. nein) oder viszerale Metastasen (ja vs. nein), legt der pU in Modul 4 A nicht vor. Dies begründet der pU damit, dass diese Patientinnen bereits durch weitere, teils post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen umfasst seien. Gemäß Modulvorlage sind jedoch in Modul 4 A des Dossiers alle a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte vorzulegen.

Neben der Darstellung aller a priori festgelegten Subgruppenanalysen sollten für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) ebenfalls Subgruppenanalysen hinsichtlich des biologischen Menopausenstatus (prä- / perimenopausal vs. postmenopausal) vorgelegt werden.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens 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, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Frauen der Fragestellung 1 keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht nicht der des pU, der basierend auf einer Übertragung der Ergebnisse von den gemäß Studienprotokoll als postmenopausal eingestuften Patientinnen der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) auf postmenopausale Frauen der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Therapie) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Zur Aussagesicherheit macht der pU keine Angabe.

I 4 Fragestellung 2 (Männer, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Capiasertib (Stand zum 08.08.2024)
- bibliografische Recherche zu Capiasertib (letzte Suche am 31.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Capiasertib (letzte Suche am 31.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Capiasertib (letzte Suche am 07.08.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Capiasertib (letzte Suche am 22.10.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

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

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Capiasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern 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, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capiasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Capiasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern 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, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

I 5 Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Capivasertib (Stand zum 08.08.2024)
- bibliografische Recherche zu Capivasertib (letzte Suche am 31.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Capivasertib (letzte Suche am 31.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Capivasertib (letzte Suche am 07.08.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Capivasertib (letzte Suche am 22.10.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Capivasertib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studien CAPItello-291 [2-7] und FAKTION [8-11], für die er entsprechend der Zulassung von Capivasertib [12] Auswertungen mit Patientinnen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en) vorlegt. In den vom pU vorgelegten Auswertungen zur Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) zieht der pU, je nach Endpunkt und Datenverfügbarkeit, durch die Kombination der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291, der Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 und der Studie FAKTION unterschiedliche metaanalytische Zusammenfassungen heran.

Gemäß Fachinformation ist der in den Studien CAPItello-291 und FAKTION eingesetzte Komparator Fulvestrant als Monotherapie explizit bei postmenopausalen Frauen zugelassen [13] und daher nur für diese eine zweckmäßige Vergleichstherapie. In Modul 4 A seines Dossiers stellt der pU ausschließlich Auswertungen zu Frauen mit endokriner Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium dar, die gemäß den Studienprotokollen der beiden Studien als postmenopausal eingestuft wurden. Auswertungen zu prä-/perimenopausalen Patientinnen, die in der Studie CAPItello-291 mittels GnRH-Analoga in die Menopause versetzt wurden, liegen nicht vor. Solche Patientinnen wurden jedoch grundsätzlich auch in die Studie CAPItello-291 eingeschlossen und sind als postmenopausal einzustufen (siehe Abschnitt I 2). Somit geht ein Teil der für die Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) relevanten

Patientinnen nicht in die Auswertungen zur Studie CAPItello-291 ein. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die vorliegenden frühe Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt I 5.1.3).

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 5.1.1 Vorgelegte Evidenz

I 5.1.1.1 Studie CAPItello-291 und Studie FAKTION

Eine ausführliche Beschreibung der Studien CAPItello-291 und FAKTION findet sich in Abschnitt I 3.1 der Dossierbewertung.

Die relevante Teilpopulation der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) umfasst je nach Endpunkt unterschiedlich viele Patientinnen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben, in dessen Ergebnisse auch die der Studie FAKTION eingehen, sind es mindestens 347 und maximal 359 Patientinnen. Für alle anderen Endpunkte, in denen die Studie FAKTION nicht berücksichtigt wird, sind es mindestens 271 und maximal 283 Patientinnen. Für eine differenzierte Darstellung der Patientenzahlen nach Menopausenstatus und Studie bzw. Kohorte der Studie CAPItello-291 siehe Abschnitt I 5.1.3.1.

Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Für Frauen mit endokriner Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im Anwendungsgebiet von Capiwasertib hat der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf verschiedene Therapieoptionen (siehe Tabelle 4) festgelegt. Der pU zieht Fulvestrant als Komparator heran. Eine explizite Begründung für die Wahl von Fulvestrant als Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen der Fragestellung 3 gibt der pU nicht an. Allerdings beschreibt er fragestellungsübergreifend und nicht auf die Studien bezogen unter Berufung auf verschiedene Leitlinien [14,16-19], dass die optimale Reihenfolge und Integration der verfügbaren endokrinen Wirkstoffe durch die Wahl der vorangegangenen Therapien, das Ansprechen, die Dauer des Ansprechens, die Verträglichkeit, den Patientenwunsch und die individuellen Patienten- sowie Krankheitsmerkmale beeinflusst werden. Für die Studie CAPItello-291 führt er aus, dass gemäß Einschlusskriterien die komplette Studienpopulation mit Aromataseinhibitoren, ein Großteil mit CDK4/6-Inhibitoren sowie etwa die Hälfte mit Tamoxifen vorbehandelt wurde und durch die erstmalige Behandlung mit Fulvestrant im Rahmen der Studie sichergestellt sei, dass ein Behandlungswechsel zur vorherigen endokrinen bzw. endokrin-basierten Therapie erfolgt ist. Für die Studie FAKTION macht der pU keine entsprechenden Angaben.

Gemäß den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kommt für Patientinnen eine Re-Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren bzw. Anastrozol oder Letrozol nicht in Betracht. Ebenso wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat. Dies ist mit dem Einsatz von Fulvestrant erfolgt.

Für den Einschluss in die Studie FAKTION mussten die Patientinnen eine Krankheitsprogression während der Behandlung mit einem Aromataseinhibitor der 3. Generation im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium oder ein Rezidiv der metastasierten Erkrankung während der Behandlung mit einem Aromataseinhibitor der 3. Generation im adjuvanten Setting aufweisen. Gemäß den nationalen und europäischen Leitlinien ist der Einsatz von Fulvestrant bei Patientinnen mit einem Rezidiv oder einer Progression nach vorheriger endokriner Therapie, z. B. mit einem Aromataseinhibitor, eine geeignete Therapieoption [14,16,19].

Insgesamt stellt der Einsatz von Fulvestrant in den Studien CAPItello-291 und FAKTION für die Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) eine hinreichende Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie dar.

I 5.1.2 Vorgehen des pU

I 5.1.2.1 Studie CAPItello-291

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Capivasertib umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit 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 [12]. Die für die frühe Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie CAPItello-291 umfasst somit ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration. Zudem umfasst die Fragestellung 3 ausschließlich Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben.

Der pU zieht in Modul 4 A Ergebnisse der PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Populationen der Studie 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 Daten aus der Studie CAPItello-291 zu prä- / perimenopausalen Frauen mit medikamentös induzierter Menopause vor, die ebenfalls Fragestellung 3 zuzuordnen sind und somit einen Teil der relevanten Patientenpopulation der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) darstellen.

I 5.1.2.2 Studie FAKTION

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Capiwasertib umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit 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 [12]. Die für die frühe Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie FAKTION umfasst somit ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration. Zudem umfasst die Fragestellung 3 ausschließlich Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben.

Wie bereits in Abschnitt I 3.1.1.2 und Abschnitt I 3.1.2.2 beschrieben hat der pU wegen seiner Beteiligung an der externen Finanzierung ausschließlich Zugriff auf öffentlich verfügbare Informationen zur Studie FAKTION. In der Teilpopulation mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en) hatten 68 der 76 Patientinnen (89,5 %) eine endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium und sind damit Fragestellung 3 zuzuordnen. Die restlichen 8 Patientinnen sind Fragestellung 1 zuzuordnen. Separate Auswertungen liegen nicht vor. Eine weitere Differenzierung der in Howell et al. berichteten Patientenpopulation auf Basis der erhaltenen Vortherapie entsprechend der Fragestellungen 1 und 3 ([neo-]adjuvante endokrine Vortherapie vs. endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) ist somit nicht möglich. Da der deutlich überwiegende Anteil an Patientinnen der in Howell et al. beschriebenen PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Teilpopulation (89,5 %) eine endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhielt, berücksichtigt der pU die in Howell et al. berichtete PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Teilpopulation in der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium). Aus der Studie FAKTION liegen ausschließlich Ergebnisse für das Gesamtüberleben und PFS in der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) vor.

I 5.1.2.3 Ableitung eines Zusatznutzens je nach vorliegender Datensituation

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Capiwasertib + 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. Prä- und perimenopausale Frauen aus der Studie CAPItello-291, die mittels GnRH-Analoga in die Menopause versetzt wurden, gehen nicht in die Analyse ein (siehe oben).

I 5.1.3 Bewertung des Vorgehens des pU und Konsequenz für die Nutzenbewertung

I 5.1.3.1 Fehlende Berücksichtigung einer relevanten Anzahl an Patientinnen aus der Studie CAPItello-291 für Fragestellung 3

Tabelle 6 zeigt die Verteilung der für Fragestellung 3 relevanten Patientinnen getrennt nach Menopausenstatus und Studie bzw. Kohorte sowie den Anteil an Patientinnen, die nicht in die vom pU vorgelegten Auswertungen eingehen.

Tabelle 6: Übersicht zur Anzahl an Patientinnen der Fragestellung 3 und in den Auswertungen fehlenden Anteilen

Menopausenstatus	Kohorte	Anzahl an Patientinnen [Intervention vs. Vergleich]	Anteil fehlender Patientinnen ^a		
prä- / perimenopausal	globale Kohorte	23 vs. 27 ^b	Intervention vs. Vergleich		Gesamt
	Erweiterungskohorte	min: 0 vs. 0 ^b max: 5 vs. 7 ^b			
postmenopausal	globale Kohorte	117 vs. 87	Szenario 1:	12,5 % vs. 22,5 %	18,4 %
	Erweiterungskohorte	11 vs. 6	Szenario 2:	17,9 % vs. 26,8 %	21,9 %
	Studie FAKTION ^c	39 vs. 37	Szenario 3:	22,5 % vs. 27,5 %	24,7 %
			Szenario 4:	25,0 % vs. 31,5 %	27,9 %
			Szenario 5:	12,1 % vs. 17,2 %	14,4 %
			Szenario 6:	14,4 % vs. 20,7 %	17,3 %

a. Es ist unklar, wie viele prä- / perimenopausale Patientinnen der Erweiterungskohorte der Fragestellung 3 zuzuordnen sind. In der Berechnung der Anteile fehlender Patientinnen wird zusätzlich berücksichtigt, ob gemäß pU eine Effektschätzung in der postmenopausalen Erweiterungskohorte für eine metaanalytische Zusammenfassung möglich war (für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben, da dort einen Effektschätzung möglich war). Zudem müssen ausschließlich im Endpunkt Gesamtüberleben Patientinnen der Studie FAKTION berücksichtigt werden. Es werden daher insgesamt 6 Extremszenarien unterschieden:

- Szenario 1: andere Endpunkte als das Gesamtüberleben; keine der Patientinnen sind der Fragestellung 3 zuzuordnen; eine Effektschätzung für die Erweiterungskohorte war gemäß pU möglich
- Szenario 2: andere Endpunkte als das Gesamtüberleben; alle der Patientinnen sind der Fragestellung 3 zuzuordnen und keine Patientin ist für die Auswertung schon in der globalen Kohorte enthalten; eine Effektschätzung für die Erweiterungskohorte war gemäß pU möglich
- Szenario 3: andere Endpunkte als das Gesamtüberleben; keine der Patientinnen sind der Fragestellung 3 zuzuordnen; eine Effektschätzung für die Erweiterungskohorte war gemäß pU nicht möglich
- Szenario 4: andere Endpunkte als das Gesamtüberleben; alle der Patientinnen sind der Fragestellung 3 zuzuordnen und keine Patientin ist für die Auswertung schon in der globalen Kohorte enthalten; eine Effektschätzung für die Erweiterungskohorte war gemäß pU nicht möglich
- Szenario 5: Endpunkt Gesamtüberleben; keine der Patientinnen sind der Fragestellung 3 zuzuordnen
- Szenario 6: Endpunkt Gesamtüberleben; alle der Patientinnen sind der Fragestellung 3 zuzuordnen und keine Patientin ist für die Auswertung schon in der globalen Kohorte enthalten

b. eigene Berechnung

c. Patientenzahlen umfassen auch Patientinnen, die der Fragestellung 1 zuzuordnen sind (6 Patientinnen im Interventionsarm und 2 Patientinnen im Vergleichsarm). Separate Auswertungen der Patientinnen der Fragestellung 3 liegen nicht vor, eine ausschließliche Berücksichtigung dieser Patientinnen würden jedoch zu höheren Anteilen fehlender Patientinnen führen.

max: maximal; min: minimal; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 Erweitungskohorte der Studie CAPItello-291 der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) angehören. Die Spanne dieser Patientinnen liegt im Interventionsarm zwischen 0 und 5 sowie im Vergleichsarm zwischen 0 und 7. Je nach Endpunkt ergeben sich aufgrund des Vorgehens des pU bei der metaanalytischen Zusammenfassung unterschiedliche, teils relevante Anteile an nicht berücksichtigten Patientinnen in den Analysen (siehe Tabelle 6).

I 5.1.3.2 Berücksichtigung der Auswertung der Studie FAKTION für Fragestellung 3 sachgerecht

Zwar umfasst die Auswertung zur Studie FAKTION 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 der für die Metaanalyse herangezogenen Teilpopulation ist die Berücksichtigung dieser Teilpopulation in der Metaanalyse der Fragestellung 3 sachgerecht.

I 5.1.3.3 Metaanalytische Zusammenfassung der Studien CAPItello-291 und FAKTION grundsätzlich möglich

Neben dem zuvor genannten Aspekt, dass in den Auswertungen zur Studie FAKTION zu einem geringen Anteil Patientinnen enthalten sind, die Fragestellung 1 zuzuordnen sind, unterscheiden sich die Studien CAPItello-291 und FAKTION bezüglich verschiedener Einschlusskriterien. So unterschied sich z. B. die Definition des Merkmals ER-positiv. Patientinnen und Patienten in der Studie CAPItello-291 wurden ab einem Anteil von $\geq 1\%$ positiv gefärbter Tumorzellen bzw. eine Allred IHC Score von $\geq 3/8$ als ER-positiv definiert. In der Studie FAKTION galten Patientinnen erst ab einem Anteil von $\geq 10\%$ positiv gefärbter Tumorzellen bzw. einem Allred IHC Score von $\geq 4/8$ als ER-positiv. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten der Studie CAPItello-291 einen Anteil von ≥ 1 bis $< 10\%$ positiv gefärbter Tumorzellen aufwiesen. Gemäß den Angaben von Schrodi et al. scheint der Anteil an Patientinnen mit ER-positivem Mammakarzinom, im Bereich einer Färbungsintensität von ≥ 1 bis $< 10\%$ jedoch gering (ca. 2 %) zu sein [20]. Daher werden die abweichenden Definitionen der ER-Positivität als vernachlässigbar angesehen.

Die relevanten Teilpopulationen der Fragestellung 3 der Studien CAPItello-291 und FAKTION unterscheiden sich zudem hinsichtlich der Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren. Während in der Studie CAPItello-291 etwa 75 % der für Fragestellung 3 relevanten Teilpopulation (ohne

prä- / perimenopausale Patientinnen) eine entsprechende Vortherapie aufwiesen, wurde in der Studie FAKTION keine Patientin mit einem CDK4/6-Inhibitor vortherapiert. Eine einheitlich gültige Empfehlung zum obligatorischen Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren in der relevanten Teilpopulation liegt in den aktuellen Leitlinien jedoch nicht vor [14,16,19]. Grundsätzlich stehen daher die Unterschiede hinsichtlich der CDK4/6-Inhibitor Vortherapie einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien CAPItello-291 und FAKTION nicht entgegen.

Ebenfalls unterscheiden sich die beiden Studien hinsichtlich der Identifikation von Patientinnen und Patienten, die der jeweiligen PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Teilpopulation zuzuordnen sind. In der Studie CAPItello-291 wurde der PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationsstatus anhand des Tests FoundationOne CDx (F1CDx) bestimmt. In der Studie FAKTION konnte der Nachweis der PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen durch Pyrosequenzierung, ddPCR oder die NGS Tests FoundationOne CDx (F1CDx) NGS Clinical Trial Assay (für Gewebeproben) bzw. den GuardantOMNI RUO (für Plasmaproben) erfolgen. Trotz der Verwendung teilweise verschiedener Tests zwischen den beiden Studien wird angenommen, dass in beiden Studien mit hinreichender Sicherheit Patientinnen und Patienten mit Alteration(en) des PIK3CA/AKT1/PTEN-Signalwegs identifiziert wurden.

Auch bestehen zunächst Unterschiede hinsichtlich der Definition des Status postmenopausal. So konnten etwa Patientinnen gemäß der Definition der Studie CAPItello-291 ausschließlich aufgrund des Alters als postmenopausal eingestuft werden, während in der Studie FAKTION der postmenopausale Status stets an eine Amenorrhö nach vorheriger medikamentöser Therapie geknüpft war (siehe Studienbeschreibungen in Abschnitt 1.3.1). Unter Berücksichtigung aller Einschlusskriterien für die Studie CAPItello-291 ergibt sich allerdings auch für die dort eingeschlossenen Patientinnen, die zunächst allein aufgrund des Alters als postmenopausal eingestuft wurden, dass sie ebenfalls mit einer endokrinen Therapie (Aromataseinhibitor) vorbehandelt waren. Daher unterscheiden sich die Definitionen des Status postmenopausal zwischen den Studien insgesamt nur geringfügig. Diese Unterschiede stehen einer metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien nicht entgegen.

Auch der gegenüber Fulvestrant um 14 Tage verzögerte Beginn der Capiwasertib-Therapie im Interventionsarm der Studie FAKTION im Vergleich mit der Studie CAPItello-291, in der Capiwasertib an Tag 1 des 1. Behandlungszyklus begonnen wurde, steht einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien CAPItello-291 und der Studie FAKTION nicht entgegen, da nicht davon ausgegangen wird, dass ein um 14 Tage verzögerter Behandlungsbeginn mit Capiwasertib 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 ist trotz der beschriebenen Unterschiede sachgerecht.

I 5.1.3.4 Fehlende Eignung der vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung

Je nach Endpunkt ergeben sich aufgrund des Vorgehens des pU bei der metaanalytischen Zusammenfassung unterschiedliche Anteile an nicht berücksichtigten Patientinnen in den Analysen (siehe Tabelle 6).

Für Endpunkte anderer Kategorien als der Mortalität ergibt sich unter Berücksichtigung der Spanne prä- / perimenopausaler Patientinnen in der Erweiterungskohorte (0–5 bzw. 0–7) und insgesamt 50 prä- / perimenopausalen Patientinnen der globalen Kohorte, die der relevanten Teilpopulation für Fragestellung 3 angehören, 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 Endpunkte, die ausschließlich auf Auswertungen der Studie CAPItello-291 basieren, 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 der Spanne prä- / perimenopausaler Patientinnen in der Erweiterungskohorte (0–5 bzw. 0–7) und insgesamt 50 prä- / perimenopausalen Patientinnen der globalen Kohorte 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 Capiwasertib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant, aus dem sich ein erhebliches Ausmaß ergeben würde (siehe I Anhang D). 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.

I 5.1.3.5 Zusammenfassung

Basierend auf den beschriebenen Unsicherheiten, die sich aus dem Anteil nicht berücksichtigter Evidenz aus der Studie CAPItello-291 ergeben, liegen für Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

I 5.1.4 Weitere Kritikpunkte

Keine Daten zu UE-Endpunkten zum präspezifizierten Datenschnitt für die relevante Teilpopulation

Wie in Abschnitt I 3.1.1.1 beschrieben, legt der pU für die Studie CAPItello-291 neben dem für die vorliegende Dossierbewertung maßgeblichen Datenschnitt vom 15.08.2022 eine im Rahmen eines Day 120 Safety Update Reports für die FDA erstellte, und wie der pU selbst angibt, nicht präspezifizierte Auswertung vom 27.03.2023 vor. Diese Auswertung im Rahmen eines Day 120 Safety Update Reports ist regelhafter Bestandteil des Zulassungsverfahrens im Bewertungsablauf der FDA und wurde nicht explizit angefordert. Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zu UE-Endpunkten in der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) basieren ausschließlich auf dieser nicht präspezifizierten Auswertung, entsprechende Analysen basierend auf dem für die Dossierbewertung maßgeblichen präspezifizierten Datenschnitt vom 15.08.2022 liegen nicht vor. Damit liegen für den relevanten Datenschnitt vom 15.08.2022 nicht, wie in der Modulvorlage gefordert, zu allen relevanten Endpunkten Auswertungen vor.

Metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse

Wie in Abschnitt I 3.1.4 zu Fragestellung 1 bereits beschrieben, können die globale Kohorte als auch die Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 als eine Studienpopulation aufgefasst werden. Eine Möglichkeit, die Erweiterungskohorte auch in den Fällen zu berücksichtigen, in denen für die Erweiterungskohorte keine Effektschätzung allein möglich ist, ist die metaanalytische Zusammenfassung aller Patientinnen der Studie CAPItello-291 auf Ebene individueller Patientendaten. Hierbei sollten ebenfalls die prä- / perimenopausalen Frauen berücksichtigt werden, da diese aufgrund der Behandlung mit GnRH-Agonisten ebenfalls als postmenopausal einzustufen sind.

Subgruppenanalysen zur Studie CAPItello-291

Für die Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) betrachtet der pU in seinem Dossier unterschiedliche metaanalytische Zusammenfassungen (siehe oben), jeweils ohne Berücksichtigung prä- /

perimenopausaler Frauen. Für diese metaanalytischen Zusammenfassungen legt der pU in Anhang 4 G des Dossiers Subgruppenanalysen vor. Dargestellt sind jedoch lediglich Forest Plots zu vereinzelt Endpunkten und Merkmalsausprägungen, eine vollständige Darstellung aller Subgruppenanalysen liegt nicht vor. Anhand der vorliegenden Information ist zudem unklar, auf welcher Basis der pU seine Auswahl der dargestellten Forest Plots getroffen hat.

Zusätzlich zu den Subgruppenanalysen der metaanalytischen Zusammenfassungen stellt der pU in seinem Dossier Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) getrennt nach der globalen Kohorte und der Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 dar. In den vorgelegten Subgruppenanalysen sind prä- / perimenopausale Patientinnen nicht berücksichtigt. Diese sind allerdings durch die medikamentöse Induktion der Menopause ebenfalls als postmenopausal einzustufen und daher für die vorliegende Fragestellung relevant. Subgruppenanalysen zu a priori definierten Merkmalen, z. B. getrennt nach den Merkmalen Knochenmetastasen (ja vs. nein) oder viszerale Metastasen (ja vs. nein), legt der pU in Modul 4 A nicht vor. Dies begründet der pU damit, dass diese Patientinnen bereits durch weitere, teils post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen umfasst seien. Gemäß Modulvorlage sind jedoch in Modul 4 A des Dossiers alle a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte vorzulegen.

Neben der Darstellung aller a priori festgelegten Subgruppenanalysen sollten für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) ebenfalls Subgruppenanalysen hinsichtlich des biologischen Menopausenstatus (prä- / perimenopausal vs. postmenopausal) vorgelegt werden.

Zur Studie FAKTION liegen in den öffentlich zugänglichen Daten keine Subgruppenanalysen vor.

I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens 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, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens 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 mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf der Studie CAPItello-291 und der Studie FAKTION für gemäß Studienprotokoll als postmenopausal eingestufte 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, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 6 Fragestellung 4 (Männer, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

I 6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Capiwasertib (Stand zum 08.08.2024)
- bibliografische Recherche zu Capiwasertib (letzte Suche am 31.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Capiwasertib (letzte Suche am 31.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Capiwasertib (letzte Suche am 07.08.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Capiwasertib (letzte Suche am 22.10.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde für den direkten Vergleich von Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studie CAPItello-291 identifiziert [2], zur Studienbeschreibung siehe Abschnitt I 3.1.1.1. 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. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Der pU verzichtet auf eine Darstellung der Ergebnisse zu diesen 2 Patienten, da die Ergebnisse keine Aussagekraft besitzen. 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. Er begründet sein Vorgehen damit, dass gemäß Therapieempfehlungen evidenzbasierter medizinischer Leitlinien die Behandlung von Männern analog zu postmenopausalen Frauen erfolge, wodurch aus klinischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse postmenopausaler Frauen auf Männer auszugehen sei.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Ähnliche Leitlinienempfehlungen sind als alleinige Begründung für eine Übertragung von Evidenz nicht ausreichend. Weitere Angaben, die eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Frauen der Fragestellung 3 auf Männer der Fragestellung 4 begründen, legt der pU nicht vor.

Unabhängig davon sind die vorgelegten Daten zu Fragestellung 3, die der pU auf Patienten der Fragestellung 4 überträgt, nicht für die Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt I 5).

I 6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern 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, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern 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, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der anhand einer Übertragung der Ergebnisse von postmenopausalen Frauen mit endokriner Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium auf Männer mit endokriner Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Zur Aussagesicherheit macht der pU keine Angabe.

I 7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: 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 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 	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 steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 7: 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}	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf</p> <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 7: 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 steroidal 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 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>			

Tabelle 7: 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.

I 8 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al. Capiwasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388(22): 2058-2070. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131>.
3. AstraZeneca. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + 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.
4. AstraZeneca. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + 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); Clinical Study Report for China Cohort; study D3615C00001; Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
5. AstraZeneca. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + 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) [online]. [Zugriff: 31.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78.
6. AstraZeneca. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + 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) [online]. [Zugriff: 31.10.2024]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505042-25-00>.

7. AstraZeneca. Capiwasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-291) [online]. 2023 [Zugriff: 31.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305496>.
8. Howell SJ, Casbard A, Carucci M et al. Fulvestrant plus capiwasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(7): 851-864. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00284-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00284-4).
9. Jones RH, Casbard A, Carucci M et al. Fulvestrant plus capiwasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 345-357. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30817-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30817-4).
10. Velindre NHS Trust. A phase 1b/2 randomised placebo controlled trial of fulvestrant +/- AZD5363 in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with a third generation aromatase inhibitor [online]. [Zugriff: 31.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000898-68.
11. Velindre NHS Trust. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer (FAKTION) [online]. 2022 [Zugriff: 31.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01992952>.
12. AstraZeneca. TRUQAP 160 mg/-200 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 07.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Mylan. Fulvestrant Mylan 250 mg Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 07.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau [online]. 2018 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@pdf-latest?filename=mammakarzinom-der-frau.pdf>.
15. Leitlinienprogramm Onkologie. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, AWMF Registernummer: 032/054OL [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf.
16. Gennari A, André F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1475-1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.

17. 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>.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom des Mannes [online]. 2016 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@guideline/html/index.html>.
19. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, AWMF Registernummer: 032-045OL [online]. 2021 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
20. Schrodi S, Braun M, Andrulat A et al. Outcome of breast cancer patients with low hormone receptor positivity: analysis of a 15-year population-based cohort. *Ann Oncol* 2021; 32(11): 1410-1424. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1988>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Capivasertib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
capivasertib OR AZD-5363 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
capivasertib* OR AZD-5363 OR AZD5363 OR (AZD 5363)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
capivasertib, AZD-5363, AZD5363, truqap [Contain any of these terms]

I Anhang B Vom pU im Dossier bearbeitete Fragestellungen

Tabelle 8: Vom pU im Dossier bearbeitete Fragestellungen (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
a1	Prä- / perimenopausale Frauen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutierten, HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (nur für Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben) oder ▪ Letrozol in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion oder ▪ Exemestan in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten
a2	Postmenopausale Frauen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutierten, HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder ▪ Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder ▪ 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

Tabelle 8: Vom pU im Dossier bearbeitete Fragestellungen (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
a3	Männer mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutierten, HR-positivem, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
b1	Prä- / perimenopausale Frauen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutierten, HR-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	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen ▪ Letrozol ▪ Exemestan ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten

Tabelle 8: Vom pU im Dossier bearbeitete Fragestellungen (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
b2	Postmenopausale Frauen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutierten, HR-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	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen ▪ Anastrozol ▪ Fulvestrant ▪ Letrozol ▪ Exemestan ▪ 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
b3	Männer mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutierten, HR-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	Therapie nach ärztlicher Maßgabe 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)
AKT1: Protein Kinase B; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR:Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; PTEN: Phosphatase and Tensin homolog		

I Anhang C Charakterisierung der Studien CAPItello-291 und FAKTION

Tabelle 9: Charakterisierung der Studien CAPItello-291 und FAKTION – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CAPItello- 291	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ^b Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HR-positiv^c / HER2-negativ^d ▪ Rezidiv oder Progression während oder nach einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor^e ▪ mit oder ohne vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie ▪ ECOG-PS ≤ 1 	globale Kohorte ^f : Capivasertib + Fulvestrant (N = 355) Placebo + Fulvestrant (N = 353) Erweiterungskohorte ^f : Capivasertib + Fulvestrant (N = 71) Placebo + Fulvestrant (N = 63) PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Studienpopulation: globale Kohorte: Capivasertib + Fulvestrant (n = 155) Placebo + Fulvestrant (n = 134) Erweiterungskohorte: Capivasertib + Fulvestrant (n = 24) Placebo + Fulvestrant (n = 22)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheits- progression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligung oder Tod Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Rückzug der Einwilligung, Studienende oder Tod	globale Kohorte: 181 Zentren in: Argentinien, Australien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Peru, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 06/2020–laufend Datenschnitte: globale Kohorte: 15.08.2022 (primärer PFS- Datenschnitt) 27.03.2023 (Sicherheits- datenschnitt) Erweiterungskohorte: 08.05.2023 (primärer PFS- Datenschnitt)	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 9: Charakterisierung der Studien CAPitello-291 und FAKTION – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
			<p>davon vom pU ausgewertete Teilpopulation Fragestellung 1^g: globale Kohorte: Capivasertib + Fulvestrant (n = 13) Placebo + Fulvestrant (n = 18) Erweiterungskohorte: Capivasertib + Fulvestrant (n = 3) Placebo + Fulvestrant (n = 5)</p> <p>davon vom pU ausgewertete Teilpopulation Fragestellung 3^h: globale Kohorte: Capivasertib + Fulvestrant (n = 117) Placebo + Fulvestrant (n = 87) Erweiterungskohorte: Capivasertib + Fulvestrant (n = 11) Placebo + Fulvestrant (n = 6)</p>			

Tabelle 9: Charakterisierung der Studien CAPitello-291 und FAKTION – RCT, direkter Vergleich: Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
FAKTION	RCT, doppelblind, parallel ^l	Erwachsene Patientinnen mit inoperablem metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom <ul style="list-style-type: none"> ▪ ER-positiv^j, HER2-negativ^k ▪ Krankheitsprogression während der Behandlung mit einem Aromataseinhibitor der 3. Generation im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium oder Rezidiv der metastasierten Erkrankung während der Behandlung mit einem Aromataseinhibitor der 3. Generation im adjuvanten Setting^l ▪ ECOG-PS ≤ 2 	<p>Capiasertib + Fulvestrant (N = 69)</p> <p>Placebo + Fulvestrant (N = 71)</p> <p>PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Studienpopulation: Capiasertib + Fulvestrant (n = 39)</p> <p>Placebo + Fulvestrant (n = 37)</p> <p>davon relevante Teilpopulation Fragestellung 1: Capiasertib + Fulvestrant (n = 6)</p> <p>Placebo + Fulvestrant (n = 2)</p> <p>davon relevante Teilpopulation Fragestellung 3: Capiasertib + Fulvestrant (n = 33)</p> <p>Placebo + Fulvestrant (n = 35)</p>	<p>Screening: 28 Tage</p> <p>Behandlung: bis Krankheits- progression, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligung</p> <p>Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis Rückzug der Einwilligung, Tod oder Studienende</p>	<p>19 Zentren im Vereinigten Königreich</p> <p>03/2015–unbekannt^m</p> <p>Datenschnitte: 30.01.2019 25.11.2021</p>	<p>primär: PFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, UEs</p>

Tabelle 9: Charakterisierung der Studien CAPItello-291 und FAKTION – RCT, direkter Vergleich: Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Das Mindestalter für den Studieneinschluss betrug ≥ 18 Jahre. Abweichend lag das Mindestalter für Patientinnen und Patienten aus Japan bei ≥ 20 Jahre.</p> <p>c. HR-positiv war definiert als östrogenrezeptorpositiv mit oder ohne Co-Expression des Progesteronrezeptors. Östrogenrezeptorpositiv war definiert als $\geq 1\%$ der Tumorzellen, die sich mittels IHC positiv für Östrogenrezeptoren färben, oder, falls kein Prozentsatz verfügbar war, ein Allred-IHC-Score von $\geq 3/8$. Progesteronrezeptorpositiv war definiert als $\geq 1\%$ der Tumorzellen, die sich mittels IHC positiv für Progesteronrezeptoren färben, oder, falls kein Prozentsatz verfügbar war, ein Allred-IHC-Score von $\geq 3/8$. Progesteronrezeptornegativ war definiert als $< 1\%$ der Tumorzellen, die sich mittels IHC positiv für Progesteronrezeptoren färben, oder, falls kein Prozentsatz verfügbar war, ein Allred-IHC-Score von $\leq 2/8$. Ebenso konnte der Progesteronrezeptorstatus unbekannt sein.</p> <p>d. definiert als eine IHC-Intensität von 0 oder 1+ oder eine IHC-Intensität von 2+ und kein Nachweis einer Amplifikation bei der ISH, oder, falls keine IHC durchgeführt wurde, kein Nachweis einer Amplifikation bei der ISH</p> <p>e. Radiologischer Nachweis eines Rezidivs oder einer Progression des Mammakarzinoms während oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer (neo-)adjuvanten Behandlung mit einem Aromataseinhibitor, oder radiologischer Nachweis eines Rezidivs oder einer Progression während einer früheren Behandlung mit einem Aromataseinhibitor für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom (dies musste nicht die letzte Therapie vor Studieneinschluss gewesen sein).</p> <p>f. 24 Patientinnen und Patienten, die vor dem geplanten Rekrutierungsende der globalen Kohorte (etwa 700 Teilnehmerinnen und Teilnehmer) in die Erweiterskohorte randomisiert wurden, sind sowohl Bestandteil der globalen Kohorte als auch der Erweiterskohorte. Um eine doppelte Auswertung dieser Patientinnen und Patienten zu vermeiden, gibt der pU an, dass diese in den Auswertungen in Modul 4A des Dossiers nur der globalen Kohorte zugeordnet werden.</p> <p>g. Patientinnen 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.</p> <p>h. Patientinnen 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.</p> <p>i. Die Studie bestand aus einem Phase Ib und einem Phase II-Teil. Für die aktuelle Nutzenbewertung ist nur der randomisierte Phase II-Teil relevant.</p> <p>j. ER-positiv: $\geq 10\%$ der Tumorzellen färben sich positiv für Östrogenrezeptoren (unabhängig von der Intensität der Färbung); wenn kein prozentualer Score verfügbar war, galt ein Quick (Allred) Score von $\geq 4/8$ als ER-positiv</p> <p>k. HER2 wurde als negativ angesehen, falls die ICH durch den Hercep-Test oder einen ähnlichen Test mit 0 oder 1+ bewertet wurde. Wenn HER2 durch die IHC mit 2+ oder 2+/3+ bewertet wurde, musste die HER2-Genamplifikation durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)/Chromogene In-situ-Hybridisierung (CISH)/Dual-color dual-hapten in situ hybridization (D-DISH) beurteilt werden und das Verhältnis von HER2- zu CEP17-Sonden bei $< 2,0$ sein.</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Studien CAPitello-291 und FAKTION – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>l. Die Therapie mit einem Aromataseinhibitor musste nicht die letzte Therapie vor Randomisierung gewesen sein. Allerdings war für einen Studieneinschluss ein Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten systemischen Therapie vor Einschluss erforderlich.</p> <p>m. Studienstatus gemäß clinicaltrials.gov unbekannt (NCT01992952; Stand 08.08.2024). Geschätztes Datum des Studienendes gemäß clinicaltrials.gov: Dezember 2023 [11].</p> <p>AKT: Protein Kinase B; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CEP17: chromosome enumeration probe 17; CISH: Chromogene In-situ-Hybridisierung; D-DISH: Dual-color dual-hapten in situ hybridization; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; ICH: Immunhistochemie; ISH: in-situ-Hybridisierung; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; PFS: progressionsfreies Überleben; PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CAPItello-291	<p>Capivasertib 400 mg 2-mal täglich, oral an den Tagen 1 bis 4 in jeder Woche eines 28-tägigen Behandlungszyklus</p> <p>+</p> <p>Fulvestrant 500 mg/Tag, i. m. am Tag 1 der Wochen 1 und 3 des Zyklus 1 und anschließend am Tag 1 der Woche 1 jedes weiteren Zyklus</p>	<p>Placebo 2-mal täglich, oral an den Tagen 1 bis 4 in jeder Woche eines 28-tägigen Behandlungszyklus</p> <p>+</p> <p>Fulvestrant 500 mg/Tag, i. m. am Tag 1 der Wochen 1 und 3 des Zyklus 1 und anschließend am Tag 1 der Woche 1 jedes weiteren Zyklus</p>
<p>Dosisanpassungen:</p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zu 2 Dosisreduktionen von Capivasertib / Placebo bei UEs (Stufe 1: 320 mg, Stufe 2: 200 mg, jeweils 2-mal täglich) ▪ Unterbrechung von Capivasertib / Placebo bis maximal 28 Tage und von Fulvestrant bis maximal 35 Tage ▪ Beim Absetzen von Capivasertib / Placebo bzw. Fulvestrant aus anderen Gründen als einer Progression der Erkrankung, konnte die jeweils andere Behandlungskomponente nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers weiter verabreicht werden. <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reeskalation nach einer Dosisreduktion von Capivasertib / Placebo ▪ Wechsel von Placebo zu Capivasertib ▪ Dosisreduktion von Fulvestrant 		
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ (neo)adjuvante Behandlung mit einem Aromataseinhibitor-basierten Regime (Monotherapie oder in Kombination) <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 2 endokrine Therapielinien^a bei inoperabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ▪ > 1 Chemotherapielinie^b bei inoperabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ▪ AKT-, PI3K- und mTOR-Inhibitoren ▪ Fulvestrant und andere Selective Estrogen Receptor Degradier ▪ Nitrosoharnstoff oder Mitomycin C innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung ▪ Strahlentherapie mit einem breiten Bestrahlungsfeld innerhalb von 4 Wochen bzw. Strahlentherapie mit einem begrenzten Bestrahlungsfeld zur Palliation innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung ▪ Jede andere Chemotherapie, Immuntherapie, immunsuppressive Medikation (außer Kortikosteroiden) oder Krebsmedikamente innerhalb von 3 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. ▪ größere chirurgische Eingriffe (ausgenommen das Legen eines Gefäßzugangs) innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung ▪ potente CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung (3 Wochen für Johanneskraut), Wirkstoffe, die empfindlich gegenüber einer CYP3A4-Hemmung sind (innerhalb von 1 Woche vor Beginn der Studienbehandlung) 		

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Prä- oder perimenopausale Patientinnen müssen eine Begleitbehandlung mit einem GnRH-Analogen spätestens ab Tag 1 des 1. Zyklus bis zum Studienende durchführen. <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Männer konnten GnRH-Analogen nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes nehmen. supportive Therapie nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes antiemetische Therapie einschließlich 5-HT3-Antagonisten prophylaktisch oder therapeutisch bei Bedarf nach lokalem Standard Antidiarrhoika Bisphosphonate oder Denosumab zur Behandlung von Knochenmetastasen, wenn eine stabile Dosierung vor der Randomisierung bestand Kortikosteroide Bluttransfusionen, Erythropoietin (sofern seit > 1 Monat vor Studienbeginn angewendet) antikoagulative Behandlung mit niedermolekularen Heparinen nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jegliche Begleitmedikation, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von Fulvestrant hätte beeinträchtigen können, basierend auf den Fachinformationen von Fulvestrant und lokalen klinischen Leitlinien weitere Krebstherapie, Prüfpräparate, Strahlentherapie (palliative lokale Strahlentherapie zugelassen, wenn die Oberfläche < 30 % des Rückenmarks betraf und nicht auf das gesamte Becken oder die gesamte Wirbelsäule ausgedehnt war) potente CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren klinische Prüfpräparate < 30 Tage oder < 5 Halbwertszeiten vor Beginn der Studienbehandlung 	
FAKTION	<p>Capivasertib 400 mg 2-mal täglich, oral an den Tagen 1 bis 4 in jeder Woche eines 28-tägigen Behandlungszyklus, Startdosis an Tag 15 des Zyklus 1</p> <p>+</p> <p>Fulvestrant 500 mg/Tag, i. m. am Tag 1 der Wochen 1 und 3 des Zyklus 1 und anschließend am Tag 1 der Woche 1 jedes weiteren Zyklus</p>	<p>Placebo 2-mal täglich, oral an den Tagen 1 bis 4 in jeder Woche eines 28-tägigen Behandlungszyklus, Startdosis an Tag 15 des Zyklus 1</p> <p>+</p> <p>Fulvestrant 500 mg/Tag, i. m. am Tag 1 der Wochen 1 und 3 des Zyklus 1 und anschließend am Tag 1 der Woche 1 jedes weiteren Zyklus</p>

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zu 2 Dosisreduktionen von Capivasertib / Placebo bei UEs (Stufe 1: 320 mg, Stufe 2: 240 mg, jeweils 2-mal täglich)^c ▪ 1 Dosisreduktion von Fulvestrant auf 250 mg alle 28 Tage^c ▪ Unterbrechung von Capivasertib / Placebo bis maximal 28 Tagen ▪ Beim Absetzen von Fulvestrant muss auch Capivasertib / Placebo abgesetzt werden. ▪ Beim Absetzen von Capivasertib / Placebo aus anderen Gründen als einer Progression der Erkrankung, konnte Fulvestrant nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes weiter verabreicht werden; bis zur Progression der Erkrankung durfte keine weitere Anti-Tumorthherapie zusätzlich zu Fulvestrant aufgenommen werden. ▪ Capivasertib / Placebo bzw. Fulvestrant waren auch im Fall einer Operation zur Tumor- oder Metastasen-Entfernung weiterhin (adjuvant) erlaubt 		
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung mit einem Aromataseinhibitor der 3. Generation <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ im lokal fortgeschrittenen / metastasierten Stadium: ≤ 3 vorherige endokrine Therapielinien^d und ≤ 1 zytotoxische Chemotherapielinie^e ▪ Chemotherapie, Immuntherapie, zielgerichtete Therapie (ohne endokrine Therapien), biologische Therapie oder Tumorembolisation: letzte Dosis > 21 Tage (> 6 Wochen für Nitroharnstoff oder Mitomycin C) vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (Fulvestrant) ▪ palliativen Strahlentherapie: letzte Dosis > 7 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (Fulvestrant) <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fulvestrant oder Inhibitoren des PI3K/AKT-Signalwegs, inklusive mTORC2-Inhibitoren zur Behandlung des Mammakarzinoms ▪ größere chirurgische Eingriffe (ausgenommen das Legen eines Gefäßzugangs) innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung (Fulvestrant) ▪ Prüfpräparate ≤ 30 Tage vor Studienbeginn 		

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Therapie nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes (bei Toxizität) ▪ Cyclizin, Metoclopramid oder Domperidon bei Übelkeit und Erbrechen. ▪ Bluttransfusionen, niedermolekulare Heparine zur Antikoagulation ▪ lokale palliative Strahlentherapie ▪ Bisphosphonate oder Denosumab zur Behandlung von Knochenmetastasen, wenn > 14 Tage vor Beginn der Studienbehandlung begonnen ▪ Kortikosteroide ▪ Metformin bei Hyperglykämie ▪ Falls eine chirurgische Behandlung zur Entfernung des Primärtumors oder von Metastasen in Frage kam, war der Eingriff und / oder die adjuvante Behandlung mit Capivasertib / Placebo / Fulvestrant erlaubt. <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cumarine und Warfarin 	
	<p>a. Führte eine neoadjuvante endokrine Therapie nicht zur Operabilität des Tumors, wurde die Therapie als Therapielinie für eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung betrachtet; erfolgte eine Operation, wurde sie nicht als Therapielinie einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung betrachtet. Eine adjuvante endokrine Therapie bzw. ein Wechsel des Wirkstoffs zur Behandlung von Toxizität bei Abwesenheit einer Progression wurden nicht als neue Therapielinie betrachtet.</p> <p>b. umfassen keine neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapien</p> <p>c. Eine 3. Dosisreduktion von Capivasertib / Placebo auf 2-mal täglich 160 mg sowie eine Dosisreduktion von Fulvestrant waren nur nach einer Abstimmung mit dem Studienleiter möglich.</p> <p>d. Führte eine endokrine Therapie mit dem Ziel der Tumorreduktion nicht zur Operabilität des Tumors, wurde die Therapie als Therapielinie für eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung betrachtet; erfolgte eine Operation, wurde sie nicht als Therapielinie einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung betrachtet.</p> <p>e. Umfassen keine neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapien; Wurde eine Chemotherapie innerhalb von 6 Wochen nach der ersten Dosis und maximal 1 Zyklus aufgrund von Toxizitäten abgesetzt, wurde die nachfolgende Therapie bei Abwesenheit einer klinischen und radiologischen Krankheitsprogression nicht als neue Therapielinie einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung gewertet.</p> <p>5-HT3: 5-Hydroxytryptamin; AKT: Protein Kinase B; CYP: Cytochrom P450; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; i. m.: intramuskulär; mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; PI3K: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

I Anhang D Vom pU vorgelegte Auswertung zum Gesamtüberleben zur Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, vom pU vorgelegte Auswertung^a zur Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
CAPItello-291 (globale Kohorte)	117	n. e. 31 (26,5)	87	n. e. 35 (40,2)	0,60 [0,36; 0,97]; 0,036 ^b
CAPItello-291 (Erweiterungskohorte)	11	15,1 [6,9; n. b.] 3 (27,3)	6	n. e. 1 (16,7)	0,82 [0,03; 20,82]; 0,886 ^b
FAKTION	39	38,9 [23,3; 0,7] 25 (64,1)	37	20,0 [14,8; 31,4] 32 (86,5)	0,46 [0,27; 0,79]; 0,005 ^c
Gesamt ^d					0,53 [0,35; 0,82]
a. umfasst keine prä- / perimenopausale Patientinnen unter Therapie mit einem GnRH-Analagon b. HR, KI und p-Wert: Cox-Modell (Bindungsbehandlung nach Efron) und Log-Rang-Test, beides stratifiziert nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein c. HR, KI und p-Wert: Cox-Modell, adjustiert nach, bzw. Log-Rang-Test, stratifiziert nach: Mutationsstatus, AI-Resistenz primär oder sekundär und Erkrankung messbar oder nicht messbar d. HR und KI berechnet aus Metaanalyse nach Knapp und Hartung, Modell mit zufälligen Effekten CDK: Cyclin-abhängige Kinase; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Für eine qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels sind die Informationen in der Fachinformation zu berücksichtigen und die im Risiko-Management-Plan genannten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen umzusetzen.

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

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

Die empfohlene Dosis von TRUQAP beträgt 400 mg (zwei 200-mg-Tabletten) für 4 Tage jeweils zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden (Tagesgesamtdosis von 800 mg), gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Tagen. Die Einnahme der Tabletten kann mit oder ohne Nahrung erfolgen. Die Tablette sollte im Ganzen mit Wasser geschluckt und weder gekaut, zerbrochen, aufgelöst oder zerteilt werden. Eine Tablette, die zerbrochen ist, Risse oder sonstige Beschädigungen aufweist, darf nicht eingenommen werden, da dies nicht in klinischen Studien untersucht wurde. TRUQAP sollte zusammen mit Fulvestrant (Dosierung: 500 mg an den Tagen 1, 15, und 29 und danach einmal monatlich) angewendet werden. Die versäumte Einnahme einer Dosis von TRUQAP kann innerhalb von 4 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit nachgeholt werden. Wenn ein Patient erbricht, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden und die nächste Dosis von TRUQAP sollte zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Zwischen den Dosen sollten mindestens 8 Stunden liegen. Derzeit gibt es keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von TRUQAP. Eine höhere als die angegebene Dosierung von Capivasertib kann das Risiko für Nebenwirkungen von Capivasertib, einschließlich Diarrhö, erhöhen. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und Patienten symptomatisch behandeln.

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

Um Nebenwirkungen zu behandeln, kann die Behandlung mit TRUQAP unterbrochen und eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Die Capivasertib-Dosis kann bis zu

zweimal reduziert werden. Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Hyperglykämie, Diarrhö, Hautausschlag und anderen Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen, anderen Toxizitäten und bei gleichzeitiger Anwendung mit starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren sind in der Fachinformation dargestellt.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten im Alter von \geq 75 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

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

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

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von Hyperglykämie, Diarrhö, Hautausschlag und andere Arzneimittel-induzierte Hautreaktionen, bei Patienten mit einer klinisch signifikanten Herzerkrankung in der Vorgeschichte, einschließlich QTcF $>$ 470 ms, sowie mit Faktoren, die das Risiko für eine QTc-Verlängerung, für Arrhythmien oder für eine Beeinträchtigung der Herzfunktion erhöhten, oder Patienten mit vorbestehendem insulinpflichtigem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und Patienten mit einem HbA1c-Wert $>$ 8,0 % (63,9 mmol/mol) sowie gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren bzw. starken und moderaten CYP3A4-Induktoren. Spezifische Informationen zum Umgang mit Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten.

Hinweise zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, zur Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität sowie Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können aus den Abschnitten 4.5, 4.6 und 4.7 der Fachinformation entnommen werden.

Gemäß den im EPAR aufgelisteten Maßnahmen zur Risikominimierung wird als routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivität, ein gezielter follow-up Fragebogen zu Komplikationen der Hyperglykämie implementiert.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.17
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.19
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.20
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.21
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.23
II 2.1 Behandlungsdauer	II.25
II 2.2 Verbrauch.....	II.26
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.26
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.26
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.26
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.29
II 2.7 Versorgungsanteile	II.34
II 3 Literatur.....	II.35

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.21
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr	II.29

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
---	------

II 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
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
NSAI	nicht steroidaler Aromatasehemmer
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PR	Progesteronrezeptor
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Mammakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant indiziert zur Behandlung von 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.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (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.

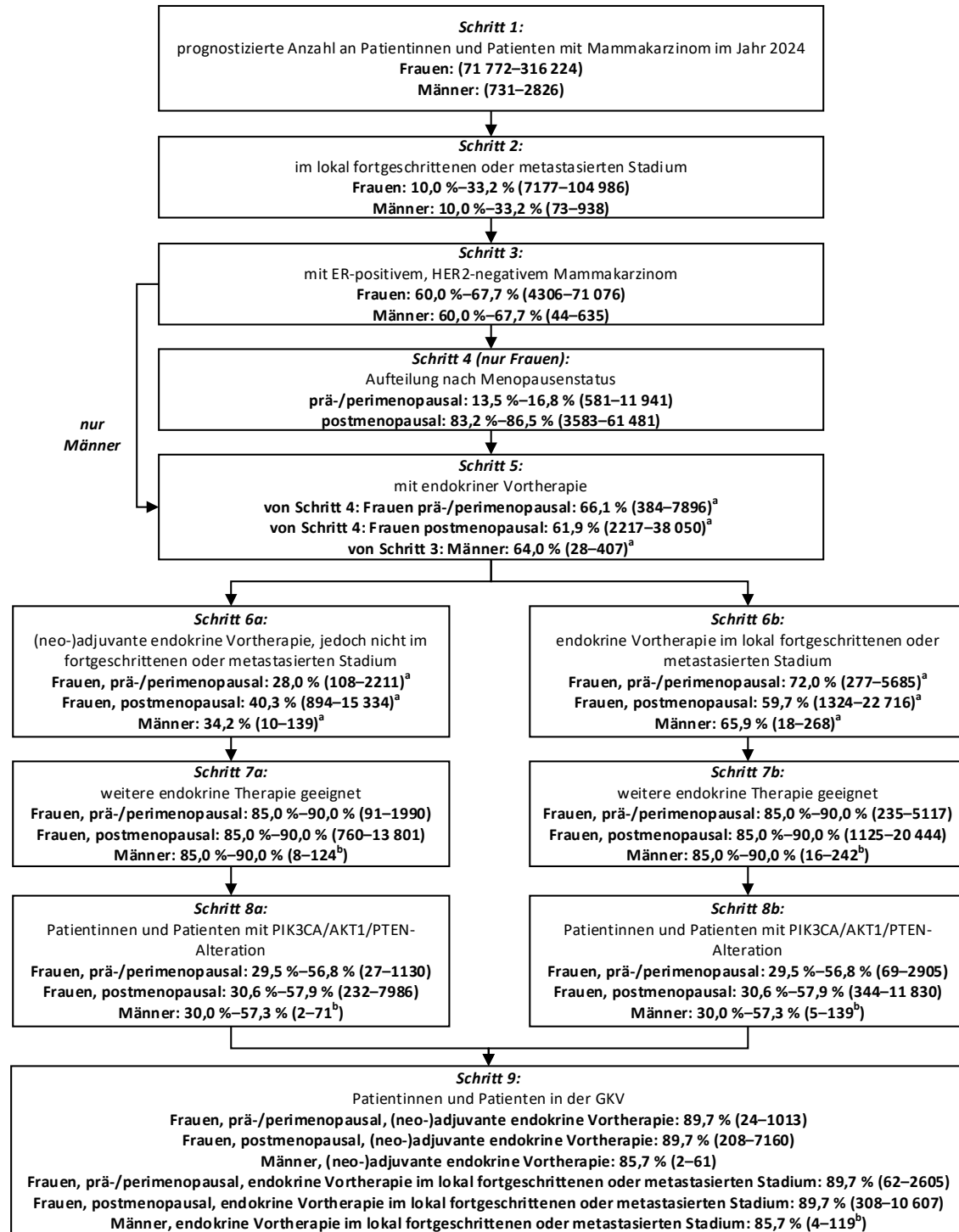
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom ein hoher Bedarf an Behandlungsoptionen, die dazu beitragen, die Lebenszeit von Betroffenen zu verlängern und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern. Den therapeutischen Bedarf begründet der pU insbesondere mit der Resistenzentwicklung gegen endokrine Wirkstoffe.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Abweichend von der in Abschnitt II 1.1 beschriebenen Unterteilung der Zielpopulation durch den G-BA unterscheidet der pU bei seiner Schätzung von Patientenzahlen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zwischen prä- / perimenopausalen und postmenopausalen Frauen. Damit bezieht sich der pU auf die Unterteilung der Zielpopulation durch den G-BA vom 11.06.2024, die sich kurz vor der Einreichung des Dossiers (Stand: 30.09.2024) am 24.09.2024 dahin gehend geändert hat, als dass eine Unterteilung der Frauen hinsichtlich des Menopausenstatus entfallen ist. Im Folgenden werden sämtliche Schritte des pU zur Schätzung der Patientenzahlen (inkl. seiner Unterteilung der Frauen nach Menopausenstatus) in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt und anschließend beschrieben.



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

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

b. rundungsbedingte Abweichung beim Wert der oberen Grenze

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 13.09.2022 für die untere Grenze Fallzahlen zur Inzidenz [2] und für die obere Grenze Fallzahlen zur 5-Jahres-Prävalenz [3] des Mammakarzinoms in Deutschland bei weiblichen und männlichen Personen jeweils in den Jahren von 2015 bis 2019. 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) [4] 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: 199,6 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 [5].

Der pU prognostiziert so für die untere Grenze eine Anzahl von 71 772 neu erkrankten Frauen und 731 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) [6] 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) [7] 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) [8] 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 [9] sowie der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2021 [10] 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 [11]. 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 7177 bis 104 986 Patientinnen und 73 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 fortgeschrittenen 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 [12] 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) [13].

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 [14-19] 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. [15]. 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) [17] 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 [17] herangezogen. In einer Literaturübersicht von Wei (2023) [19], 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 4306 bis 71 076 Patientinnen und 44 bis 635 Patienten für Schritt 3 aus.

Schritt 4 (nur Frauen): Aufteilung nach Menopausenstatus

Wie eingangs von Abschnitt II 1.3.1 bereits erwähnt, differenziert der pU die Patientinnen hinsichtlich ihres Menopausenstatus.

Für die Schätzung der unteren Grenze des postmenopausalen Status zieht der pU erneut die Auswertung der AGO-Erhebung heran. Er gibt mit Bezug auf die Quelle [20] einen Anteilswert von 83,2 % an. Dieser ergibt sich aus einer Anzahl von 738 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom und bekanntem Menopausenstatus, von denen sich 614 Patientinnen in der Postmenopause befinden.

Im Umkehrschluss dazu geht der pU von einem Anteilswert von 16,8 % als obere Grenze für Patientinnen mit prä- / perimenopausalem Status aus.

Für die Schätzung der oberen Grenze für Frauen mit postmenopausalen Status zieht der pU eine weitere Auswertung des PRAEGNANT-Registers [21] heran, in die über einen Zeitraum von Juli 2014 bis März 2017 eine Anzahl von 958 Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen wurden, wovon 812 (84,8 %) postmenopausal waren. Bei 17 weiteren Patientinnen im Alter von 45 bis 55 Jahren war der Menopausenstatus unbekannt. Für die Bildung der oberen Grenze rechnet der pU diese Patientinnen denjenigen mit postmenopausalem Status hinzu ($812 + 17 = 829$; eigene Berechnung) und erhält als Ergebnis einen Anteilswert von 86,5 %. Im Umkehrschluss geht der pU von einem Anteilswert von 13,5 % als untere Grenze für Patientinnen mit prä- / perimenopausalem Status aus.

Der pU überträgt die Anteilswerte auf die Anzahl der Patientinnen in Schritt 3 und erhält für Patientinnen und Patienten mit prä- / perimenopausalem Status eine Anzahl von 581 bis 11 941 Patientinnen und eine Anzahl von 3583 bis 61 481 Patientinnen in der Postmenopause.

Schritt 5: Patientinnen (von Schritt 4) und Patienten (von Schritt 3) mit endokriner Vortherapie

In diesem Schritt grenzt der pU entsprechend dem Anwendungsgebiet [1] die Populationen der Männer (aus Schritt 3) und die der Frauen (aus Schritt 4) auf diejenigen mit einer endokrinen Vortherapie ein.

Dazu zieht der pU erneut die Auswertung der AGO-Erhebung [20] mit Angaben für das Jahr 2022 zur Häufigkeit einer endokrinen Vortherapie heran. Darauf basierend berechnet der pU für Frauen mit metastasiertem sowie HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom einen Anteil von 66,1 % für Patientinnen mit prä- / perimenopausalen Status und einen Anteil von 61,9 % für Patientinnen mit postmenopausalen Status, die jeweils bereits eine endokrine Therapie erhalten haben.

Basierend auf der Spanne (61,9 % bis 66,1 %) für prä- / perimenopausale bzw. postmenopausale Frauen, die eine endokrine Therapie erhalten haben, trifft der pU für Männer die Annahme, dass der daraus resultierende Mittelwert (64,0 %) herangezogen werden kann.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 3 (Männer) bzw. Schritt 4 (prä- / perimenopausale und postmenopausale Frauen) ergeben sich aus den vom pU ermittelten Anteilswerten 384 bis 7896 prä- / perimenopausale und 2217 bis 38 050 postmenopausale Patientinnen sowie 28 bis 407 Patienten (jeweils eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU).

Schritt 6a: Patientinnen und Patienten mit (neo-)adjuvanter endokriner Vortherapie, jedoch nicht im dem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Zur Bestimmung des Anteilswerts für Patientinnen und Patienten mit endokriner Vortherapie im (neo-)adjuvanten Setting zieht der pU erneut die Auswertung der AGO-Erhebung [20] heran. Auf Basis dieser ermittelt er einen Anteilswert von 28,0 % für prä- / perimenopausale und 40,3 % für postmenopausale Patientinnen.

Für den Anteilswert für Männer bildet der pU erneut einen Mittelwert (34,2 %) aus der Anteilsspanne der Frauen.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 5 ergibt dies eine Spanne von 108 bis 2211 prä- / perimenopausale Patientinnen, für postmenopausale Patientinnen eine Spanne von 894 bis 15 334 und für Männer eine Spanne von 10 bis 139 Patienten (jeweils eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU).

Schritt 6b: Patientinnen und Patienten mit endokriner Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für Patientinnen, deren endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, ermittelt der pU erneut auf Basis der Angaben aus der AGO-Erhebung [20] für prä- / perimenopausale Patientinnen einen Anteilswert von 72 % und für postmenopausale Patientinnen einen Anteilswert von 59,7 %. Den Anteilswert für Männer (65,9 %) bildet der pU erneut anhand des Mittelwerts aus den beiden Anteilswerten für Frauen.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 5 ergibt dies eine Spanne von 277 bis 5685 prä- / perimenopausale Patientinnen, für postmenopausale Patientinnen eine Spanne von 1324 bis 22 716 und für Männer eine Spanne von 18 bis 268 Patienten (jeweils eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU).

Schritte 7a und 7b: Patientinnen und Patienten, für die eine weitere endokrine Therapie geeignet ist

Der pU führt mit Verweis auf die S3-Leitlinie des Mammakarzinoms (2021) [10] und die gemeinsame Leitlinie der European School of Oncology (ESO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahr 2020 [22] 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 [22]. 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 6a und 6b.

Für Patientinnen und Patienten mit endokriner Vortherapie im (neo-)adjuvanten Setting ergibt sich in Schritt 7a eine Spanne von 91 bis 1990 prä- / perimenopausalen, 760 bis 13 801 postmenopausalen Patientinnen und 8 bis 124 Patienten. Analog ergibt sich für Schritt 7b eine Spanne von 235 bis 5117 prä- / perimenopausalen, 1125 bis 20 444 postmenopausalen Patientinnen und 16 bis 242 Patienten.

Schritte 8a und 8b: 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) [23]. 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) [24]. 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

Der pU ermittelt jeweils unterschiedliche Anteilswerte für prä- / perimenopausale und postmenopausale Patientinnen.

Zur Bestimmung des Anteilwertes für prä- / perimenopausale Patientinnen zieht der pU 14 Quellen zu Anteilswerten für AKT1-Alterationen heran. Der pU bildet das arithmetische Mittel über die 14 Angaben und erhält als Ergebnis einen Anteilswert von 5 %, den er für die weitere Berechnung heranzieht. Die herangezogenen Anteilswerte umfassen laut pU eine Spanne von 0,8 % [20] bis 9,0 % [25].

Für postmenopausale Patientinnen zieht der pU zusätzlich zu den 14 Quellen 1 weitere Publikation heran [26], die sich – bis auf 1 Fall – auf Patientinnen in der Postmenopause bezieht, was einen Anteilswert von 5,2 % ergibt.

Anteilswerte für PTEN-Alterationen

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

Zur Bestimmung des Anteilwertes für prä- / perimenopausale Patientinnen zieht der pU 11 Quellen heran. Er berechnet den Mittelwert über die dortigen Angaben und erhält als Ergebnis einen Anteilswert von 5,9 %. Die herangezogenen Anteilswerte umfassen laut pU eine Spanne von 1,6 % [20] bis 14,0 % [24].

Für postmenopausale Patientinnen zieht der pU zusätzlich zu den 11 Quellen 1 weitere Publikation heran [26]. Der pU berechnet den Mittelwert über diese Angaben und erhält als

Ergebnis einen Anteilswert von 6,8 %. Die herangezogenen Anteilswerte umfassen laut pU eine Spanne von 1,6 % [20] bis 17,1 % [26].

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

Abschließend bildet der pU für prä- / perimenopausale und postmenopausale Patientinnen jeweils die Summe der ermittelten Anteilswerte für PIK3CA-, AKT1- und PTEN-Alterationen und erhält im Ergebnis eine Spanne von 29,5 % (Summe der unteren Grenzen) bis 56,8 % (Summe der oberen Grenzen) für prä- / perimenopausale Frauen bzw. 30,6 % (Summe der unteren Grenzen) bis 57,9 % (Summe der oberen Grenzen) für postmenopausale Frauen. Basierend auf diesen Anteilswerten bildet der pU die Anteilswertspanne für Männer (30,0 % bis 57,3 %) anhand der Mittelwerte der unteren bzw. oberen Grenzen.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 7a ergeben sich für Schritt 8a 27 bis 1130 prä- / perimenopausale Patientinnen, 232 bis 7986 postmenopausale Patientinnen und 2 bis 71 Patienten.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 7b ergeben sich für Schritt 8b 69 bis 2905 prä- / perimenopausale Patientinnen, 344 bis 11 830 postmenopausale Patientinnen und 5 bis 139 Patienten.

Schritt 9: Patientinnen und Patienten in der GKV

Für Patientinnen aus den Schritten 8a und 8b veranschlagt der pU einen GKV-Anteil von 89,7 %, der auf der weiblichen Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2023 basiert [4,27].

Für Patienten aus den Schritten 8a und 8b veranschlagt der pU einen GKV-Anteil von 85,7 %, der auf der männlichen Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2023 basiert [4,27].

Der pU weist für insgesamt 6 Patientengruppen folgende Anzahlen aus (für eine eigene Berechnung der Patientenzahlen für die Fragestellungen 1 und 3 siehe Abschnitt II 1.3.2):

- Frauen, prä- / perimenopausal, (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie: 24 bis 1013
- Frauen, postmenopausal, (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie: 208 bis 7160
- Männer, (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie (Fragestellung 2): 2 bis 61
- Frauen, prä- / perimenopausal, endokrine Vortherapie im Stadium des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms: 62 bis 2605
- Frauen, postmenopausal, endokrine Vortherapie im Stadium des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms: 308 bis 10 607
- Männer, endokrine Vortherapie im Stadium des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms (Fragestellung 4): 4 bis 119

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Für alle Populationen sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung 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 – teilweise als Mittelwerte – und die Übertragbarkeit unklar ist.

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

Es liegen aktualisierte Daten des ZfKD zur Inzidenz mit Datenstand 05.09.2024 vor [28], die nicht in die Prognose des pU eingegangen sind. Aus diesen Daten geht hervor, dass sich für die Jahre 2015 bis 2019 für Frauen höhere Fallzahlen und für Männer niedrigere Fallzahlen unter den Neuerkrankten ergeben als die vom pU herangezogenen mit Datenstand 13.09.2022.

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 [9] 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 [17,19] 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 HR-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. [15] entnimmt (0,3 %), nicht nur auf das lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Stadium, während der Anteilswert aus der AGO-Erhebung [13] (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 7a und 7b: 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 Menopausenstatus und vom Stadium, in dem eine vorherige

endokrine Therapie eingesetzt wurde. Es ist unklar, inwieweit die Anteilswerte bei Berücksichtigung dieser Eigenschaften abweichen.

Zu Schritten 8a und 8b: 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 [29] 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 7a und 7b unklar ist, was zu Unsicherheit führt.

Weitere Einschränkung der Zielpopulation

Die vorliegende Zielpopulation ist gemäß Fachinformation [1] 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.

Eigene Berechnung von Patientenzahlen auf Basis der Angaben des pU

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf insgesamt 4 Fragestellungen (siehe Abschnitt II 1.1). Der pU unterteilt die 2 Fragestellungen, die sich auf Frauen beziehen, jeweils nach Menopausenstatus (prä- / perimenopausal und postmenopausal).

Summiert man die Patientenzahlen des pU zu den Frauen (prä- / perimenopausal und postmenopausal), so ergeben sich die folgenden Patientenzahlen (jeweils eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU):

- 232 bis 8173 Patientinnen für die Fragestellung 1 und
- 370 bis 13 212 Patientinnen für die Fragestellung 3.

Auch für diese Summen sind die oben genannten Unsicherheiten zu berücksichtigen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher

werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für das Mammakarzinom nimmt der pU für die Jahre 2024 bis 2029 eine gleichbleibende rohe Inzidenzrate von 199,6 pro 100 000 Frauen und 2,1 pro 100 000 Männer an, basierend auf dem Mittelwert der Jahre 2015 bis 2019 [2]. Diese Inzidenzraten überträgt er für die Prognose der Neuerkrankungen auf die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [5] nach Geschlecht zu den Stichtagen 31.12.2024 bis 31.12.2029. Ebenfalls basierend auf den Daten des ZfKD [3] für die Jahre 2015 bis 2019 geht er für die Jahre 2024 bis 2029 von einer mittleren rohen 5-Jahres-Prävalenzrate von 879,3 pro 100 000 Frauen und 8,3 pro 100 000 Männer aus. Zur Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz in Fallzahlen geht der pU analog zur Berechnung der Prognose der Neuerkrankungen von gleichbleibenden Raten aus. Insgesamt ergibt sich aufgrund der demografischen Entwicklung ein leichter Anstieg der Fallzahlen sowohl bei der Inzidenz als auch bei der 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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
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)	232–8173 ^b	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Wesentliche Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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)	2–61 ^c	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)	370–13 212 ^d	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)	4–119 ^c	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
<p>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.</p> <p>b. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU: Summe der Angaben zu prä- / perimenopausalen (24–1013) und postmenopausalen (208–7160) Patientinnen</p> <p>c. Angabe des pU</p> <p>d. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU: Summe der Angaben zu prä- / perimenopausalen (62–2605) und postmenopausalen (308–10 607) Patientinnen</p> <p>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</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- 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)
 - Tamoxifen (nur für prämenopausale 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 (NSAI) (Anastrozol, Letrozol) oder
 - Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder
 - Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder
 - Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder
 - Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder
 - Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
- 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)
 - Tamoxifen oder
 - Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)
- 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)

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

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

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

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

Für Fragestellung 3 stellt gemäß den Angaben des G-BA der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan insbesondere nach einer vorangegangenen Aromatasehemmerbehandlung eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für Fragestellung 4 stellt gemäß den

Angaben des G-BA der Einsatz von Fulvestrant sowie von Aromatasehemmern eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für die zulassungsüberschreitende Anwendung liefert der pU in Modul 3 A keine gesonderten Angaben, sondern setzt die gleichen Behandlungsschemata der Wirkstoffe wie in den zugelassenen Anwendungsgebieten an. Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurden für die Patientengruppe der Fragestellung 3 keine abweichenden Behandlungsschemata identifiziert. Für die Patientengruppe der Fragestellung 4 ist das Vorgehen des pU ebenfalls nachvollziehbar, da die S3-Leitlinie Mammakarzinom Version 4.4 – Stand Juni 2021 [10] zumindest für das metastasierte Mammakarzinom des Mannes die Therapie nach gleichen Regeln wie bei der Frau empfiehlt.

Für Aromatasehemmer macht der pU Kostenangaben zu den Wirkstoffen Anastrozol, Letrozol und Exemestan. Für GnRH-Analoga macht der pU Angaben zu Leuprorelin und Goserelin. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen erhalten. Daher werden für diese Patientinnen die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie mit einem GnRH-Analogen berücksichtigt.

Für Fulvestrant liefert der pU Angaben sowohl für den Behandlungsmodus und den Verbrauch für das 1. Behandlungsjahr (14 bzw. 13 Behandlungstage) als auch je Folgejahr (12 Behandlungstage pro Jahr). Für die Jahrestherapiekosten liefert der pU lediglich Angaben für Fulvestrant für das 1. Behandlungsjahr. Diese werden im Folgenden bewertet.

Der pU liefert keine Angaben zu den Therapien Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus + Exemestan für Patientinnen der Fragestellungen 1 bzw. 3, deren Menopause medikamentös induziert wird und für die somit zusätzliche Kosten für die Kombination mit einem GnRH-Analogen anfallen. Diese Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergaben sich nach Einreichung des Dossiers (Stand 30.09.2024) am 26.11.2024 durch eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,30-40].

Da in den Fachinformationen [1,30-40] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Capiwasertib rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf 52 volle Zyklen ab und berechnet daraus eine Anzahl von 208 Behandlungstagen pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet (52,1) und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend etwas höhere Anzahl (208,4) der Behandlungstage pro Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,30-40].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Capivasertib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2024, der erstmaligen Listung, wieder.

Der pU gibt an, dass seine Kostenangaben auf dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2024 beruhen. Dabei ist Folgendes zu beachten:

Die vom pU dargestellten Kosten von Fulvestrant, Anastrozol, Exemestan und Letrozol sind pro Packung überschätzt, da er keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt.

Zudem steht für Anastrozol eine wirtschaftlichere Packungsgröße (120 Stück) zur Verfügung als die vom pU veranschlagte (100 Stück).

Für Everolimus liefert der pU Angaben zum Apothekenverkaufspreis sowie zum Herstellerrabatt, die jeweils vom oben genannten Lauer-Taxe-Stand abweichen. Dadurch sind die Kostenangaben des pU pro Packung für den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2024 unterschätzt.

Für Tamoxifen (20 mg) veranschlagt der pU einen Herstellerrabatt, der von demjenigen auf Basis des Festbetrags abweicht. Beim Veranschlagen eines Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags entstehen etwas geringere Kosten pro Packung als vom pU angegeben.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist gemäß den Fachinformationen [1,30-40] nachvollziehbar, da diese Leistungen aufgrund der Formulierung („sollten“ statt z. B. „müssen“) in den Fachinformationen als nicht zwingend erforderlich angesehen werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Capivasertib + Fulvestrant + GnRH-Analogon Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 98 545,75 € bis 99 276,05 € bzw. für Capivasertib + Fulvestrant Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 96 694,29 €. Die Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die größtenteils nachvollziehbar sind. Dabei ist

darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation [1] auch bei Männern eine Anwendung eines GnRH-Analogons gemäß aktueller klinischer Standardpraxis in Betracht gezogen werden sollte und der pU hierzu keine entsprechenden Kosten für Männer veranschlagt.

Die Angaben beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen überschätzt, da der pU bei Fulvestrant keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.3).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Dies ist nachvollziehbar. Die Angaben beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr.

Für Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol, Exemestan und Fulvestrant (jeweils als Monotherapie) sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages nicht berücksichtigt und für Anastrozol zudem eine wirtschaftlichere Packungsgröße verfügbar ist (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Tamoxifen als Monotherapie und in Kombination mit einem GnRH-Analogon sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bei einer geringen Abweichung vom zu veranschlagenden Herstellerrabatt (siehe Abschnitt II 2.3) in der Größenordnung plausibel.

Für Abemaciclib + NSAI + GnRH-Analogon sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel – trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrages für Letrozol (obere Grenze) und für Anastrozol sowie der dafür verfügbaren wirtschaftlicheren Packungsgröße (untere Grenze) (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Abemaciclib + Fulvestrant + GnRH-Analogon sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten überschätzt, da der pU bei Fulvestrant keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Exemestan + GnRH-Analogon sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel – trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrages für Exemestan (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Letrozol + GnRH-Analogon sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel – trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrages für Letrozol (siehe Abschnitt II 2.3).

Für die Kombinationstherapien Palbociclib bzw. Ribociclib jeweils + NSAI + GnRH-Analogon sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel – trotz

des nicht veranschlagten Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrages für Letrozol (obere Grenze) und für Anastrozol sowie der dafür verfügbaren wirtschaftlicheren Packungsgröße (untere Grenze) (siehe Abschnitt II 2.3).

Für die Kombinationstherapien Palbociclib bzw. Ribociclib jeweils + Fulvestrant + GnRH-Analagon sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten überschätzt, da der pU bei Fulvestrant keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Everolimus + Exemestan sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel, da etwas höhere Kosten für Everolimus und etwas niedrigere Kosten für Exemestan anfallen als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Abemaciclib + NSAI sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel – trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrages für Letrozol (obere Grenze) und für Anastrozol sowie der dafür verfügbaren wirtschaftlicheren Packungsgröße (untere Grenze) (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Abemaciclib + Fulvestrant sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten überschätzt, da der pU bei Fulvestrant keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.3).

Für die Kombinationstherapien Palbociclib bzw. Ribociclib jeweils + NSAI sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel – trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrages für Letrozol (obere Grenze) und für Anastrozol sowie der dafür verfügbaren wirtschaftlicheren Packungsgröße (untere Grenze) (siehe Abschnitt II 2.3).

Für die Kombinationstherapien Palbociclib bzw. Ribociclib jeweils + Fulvestrant sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten überschätzt, da der pU bei Fulvestrant keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.3).

Für die Kombinationstherapie bestehend aus Aromatasehemmer+ GnRH-Analagon sind die angegebenen Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel – trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrages für Exemestan (obere Grenze) und für Anastrozol sowie der dafür verfügbaren wirtschaftlicheren Packungsgröße (untere Grenze) (siehe Abschnitt II 2.3).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arznei- mittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leis- tungen (ge- mäß Hilfs- taxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Capiasertib in Kombination mit Fulvestrant + GnRH-Analogen ^b	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	98 545,75 ^c – 99 276,05 ^d	0	0	98 545,75 ^c – 99 276,05 ^d	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen überschätzt.
Capiasertib in Kombination mit Fulvestrant		96 694,29	0	0	96 694,29	
Zweckmäßige Vergleichstherapie^e						
Tamoxifen ^f	Frauen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, davon <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Fragestellung 1) und ▪ mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte (Fragestellung 3) 	71,61– 143,23	0	0	71,61– 143,23	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Letrozol		181,53	0	0	181,53	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind überschätzt.
Exemestan ^g		458,18	0	0	458,18	
Anastrozol		152,13	0	0	152,13	
Fulvestrant		4515,68	0	0	4515,68	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Ribociclib + NSAI ^h + GnRH-Analogen ^b		31 661,53 ⁱ – 32 421,22 ^j	0	0	31 661,53 ⁱ – 32 421,22 ^j	
Ribociclib + NSAI ^h	29 810,07 ^k – 29 839,47 ^l	0	0	29 810,07 ^k – 29 839,47 ^l		

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Palbociclib + NSA ^h + GnRH-Analogen ^b	siehe oben	25 124,61 ⁱ – 25 884,30 ^j	0	0	25 124,61 ⁱ – 25 884,30 ^j	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Palbociclib + NSA ^h		23 273,15 ^k – 23 302,55 ^l	0	0	23 273,15 ^k – 23 302,55 ^l	
Ribociclib + Fulvestrant + GnRH-Analogen ^b		36 372,44 ^c – 37 102,74 ^d	0	0	36 372,44 ^c – 37 102,74 ^d	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind überschätzt.
Palbociclib + Fulvestrant + GnRH-Analogen ^b		29 835,52 ^c – 30 565,82 ^d	0	0	29 835,52 ^c – 30 565,82 ^d	
Palbociclib + Fulvestrant		27 984,06	0	0	27 984,06	
Ribociclib + Fulvestrant		34 520,98	0	0	34 520,98	
Abemaciclib + NSAI ^h		26 128,18 ^k – 26 157,58 ^l	0	0	26 128,18 ^k – 26 157,58 ^l	
Abemaciclib + NSAI ^h + GnRH- Analogon ^b		27 979,64 ⁱ – 28 739,33 ^j	0	0	27 979,64 ⁱ – 28 739,33 ^j	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Tamoxifen ^f + GnRH-Analogen ^b		1923,07 ^c – 2724,98 ^d	0	0	1923,07 ^c – 2724,98 ^d	
Abemaciclib + Fulvestrant + GnRH-Analogen ^b			32 343,19 ^c – 33 073,49 ^d	0	0	32 343,19 ^c – 33 073,49 ^d

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar	
Abemaciclib + Fulvestrant	siehe oben	30 491,73	0	0	30 491,73	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind überschätzt.	
Exemestan + GnRH-Analogon ^b		2309,64 ^c – 3039,94 ^d	0	0	2309,64 ^c – 3039,94 ^d	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.	
Letrozol + GnRH-Analogon ^b		2032,99 ^c – 2763,28 ^d	0	0	2032,99 ^c – 2763,28 ^d		
Everolimus + Exemestan ^m		5399,55	0	0	5399,55		
Anastrozol + GnRH-Analogon ^b		keine Angabe					Für die Fragestellungen 1 bzw. 3 liegen für Patientinnen mit medikamentös induzierter Menopause für Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus + Exemestan keine Angaben des pU zu den Kosten in Kombination mit einem GnRH-Analogon vor, da sich diese Therapieoptionen erst nach Einreichung des Dossiers ergeben haben.
Fulvestrant + GnRH-Analogon ^b							
Everolimus + Exemestan ^m + GnRH-Analogon ^b							

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Tamoxifen	Männer mit PIK3CA/AKT1/PTEN-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, davon	71,61–143,23	0	0	71,61–143,23	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Fulvestrant ⁿ	▪ nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Fragestellung 2)	4515,68	0	0	4515,68	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind überschätzt.
Palbociclib + NSA ^h	und	23 273,15 ^k –23 302,55 ^l	0	0	23 273,15 ^k –23 302,55 ^l	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Aromatase-hemmer + GnRH-Analagon ⁿ	▪ mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte (Fragestellung 4)	2003,59 ⁱ –3039,94 ^o	0	0	2003,59 ⁱ –3039,94 ^o	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Es wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen erhalten. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation [1] dies für die zu bewertende Therapie auch für die Patientengruppe der Männer infrage kommt und der pU für sie keine entsprechenden Kosten veranschlagt. c. bezieht sich auf Leuprorelin als Kombinationspartner d. bezieht sich auf Goserelin als Kombinationspartner e. Für die Fragestellungen 3 und 4 gibt der G-BA zusätzlich an, dass es sich um eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf eine der genannten Optionen handelt. f. für Fragestellung 1 bestehen die folgenden Einschränkungen: nur für prämenopausale Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Frauen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind g. für Fragestellung 1 besteht die folgende Einschränkung: nur für Frauen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung h. NSAI: Anastrozol, Letrozol i. bezieht sich auf Anastrozol sowie Leuprorelin als Kombinationspartner j. bezieht sich auf Letrozol sowie Goserelin als Kombinationspartner k. bezieht sich auf Anastrozol als Kombinationspartner l. bezieht sich auf Letrozol als Kombinationspartner m. nur für Fragestellung 3 und nur für Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem NSAI gekommen ist n. nur für Fragestellung 4 o. bezieht sich auf Exemestan und Goserelin als Kombinationspartner</p> <p>AKT1: Protein Kinase B; ER: Östrogenrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU nennt Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen als Aspekte mit möglichem Einfluss auf den Versorgungsanteil von Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant. Dazu geht der pU davon aus, dass die Versorgung mit Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant überwiegend im ambulanten Sektor durchgeführt wird – wobei er in diesem Zusammenhang erwähnt, dass ihm dazu keine konkreten Angaben vorliegen.

Eine umfassende quantifizierende Einschätzung von Versorgungsanteilen ist laut pU derzeit nicht möglich.

II 3 Literatur

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

1. AstraZeneca. TRUQAP 160 mg/-200 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Inzidenz Fallzahlen nach Geschlecht. 2015-2019. Letzte Aktualisierung: 13.09.2022 [online]. 2024 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Prävalenz Fallzahlen nach Geschlecht. 2015-2019. Letzte Aktualisierung: 13.09.2022 [online]. 2024 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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>.
13. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Jaeger A, Lindenmaier P. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Erhebungskohorte 2022. *Epidemiologie Subkollektiv MBC HER2-/HR+*. Bericht. 2023.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.

19. 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>.
20. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Jaeger A, Lindenmaier P. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Erhebungskohorte 2022. *Epidemiologie Subkollektiv MBC HER2-/HR+*. 2023.
21. Hartkopf AD, Huober J, Volz B et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 42-51. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.10.002>.
22. 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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/ajcpwdeqycyc92jq>.
26. 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>.
27. 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.
28. 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>.

29. 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.
30. Aliud Pharma. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tamoxifen AL 10/ 20/ 30 mg. Stand der Information: Juli 2021 [online]. [Zugriff: 11.08.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>.
31. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex 3,6 mg Implantat. Stand der Information: März 2024 [online]. [Zugriff: 02.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/002382>.
32. Dr. Pflieger Arzneimittel. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Anablock 1 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2021 [online]. [Zugriff: 02.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/012561>.
33. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Verzenios 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 27.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022221>.
34. Pfizer Pharma. Fachinformation Exemestan 25 mg überzogene Tabletten. Stand der Information: November 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/013223>.
35. S. U. N. Pharmaceuticals. Fachinformation Fulvestrant SUN 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: September 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 11.08.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>.
36. Hexal. Fachinformation LetroHEXAL 2,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2018 [online]. 2018. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>.
37. Novartis Pharma. Fachinformation Kisqali 200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 27.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/021677>.
38. Pfizer Europe Ma Eeig. Fachinformation IBRANCE 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022953>.
39. Takeda. Fachinformation Trenantone 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand der Information: Juni 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 27.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/007849>.

40. Vitaris. Fachinformation Everolimus Mylan Tabletten. Stand der Information: September 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 11.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022744/everolimus-mylan-tabletten>.