

Capivasertib (Mammakarzinom)

Addendum zum Projekt A24-105
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-26

Version: 1.0

Stand: 14.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1955

DOI: 10.60584/A25-26

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Capivasertib (Mammakarzinom) – Addendum zum Projekt A24-105

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.02.2025

Interne Projektnummer

A25-26

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-26>

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); Addendum zum Projekt A24-105 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-26>.

Schlagwörter

Capivasertib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT04305496, NCT01992952

Keywords

Capivasertib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04305496, NCT01992952

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Lukas Gockel
- Petra Kohlepp
- Jona Lilienthal
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis.....	xii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellungsübergreifende Aspekte	3
2.1.1 Eingeschlossene Studien	3
2.1.2 Studiencharakteristika.....	4
2.2 Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie).....	6
2.2.1 Relevante Teilpopulation	6
2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	12
2.2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	16
2.2.2.3 Ergebnisse	18
2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	24
2.2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
2.2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	25
2.2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	29
2.3 Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	31
2.3.1 Relevante Teilpopulation	31
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	40
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	40
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	41
2.3.2.3 Ergebnisse	43
2.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	52
2.3.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	53
2.3.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	53
2.3.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	58
2.4 Zusammenfassung.....	60

3	Literatur	64
Anhang A	Ergebnisgraphen	67
A.1	Kaplan-Meier-Kurven zur Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie).....	67
A.2	Kaplan-Meier-Kurven zur Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	83
A.3	Forest Plots der Metaanalysen zur Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	100
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	101
B.1	Ergebnisse zu Nebenwirkungen; zur Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)	101
B.2	Ergebnisse zu Nebenwirkungen; zur Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung 1) bzw. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Fragestellung 3)	4
Tabelle 2: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	5
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)	7
Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)	10
Tabelle 5: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)	11
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie).....	12
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie).....	14
Tabelle 8: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)	17
Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie).....	19
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Capivasertib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie).....	26
Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Capivasertib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)	30
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	32
Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	36

Tabelle 14: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium).....	38
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	39
Tabelle 16: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	41
Tabelle 17: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	42
Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	44
Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	45
Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Capivasertib + Fulvestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)	54
Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Capivasertib + Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium).....	59
Tabelle 22: Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	61
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (CAPItello-291).....	101
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (CAPItello-291).....	103
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (CAPItello-291).....	104
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (CAPItello-291).....	105

Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Capiwasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (CapiTello-291) 107

Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Capiwasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (CapiTello-291) 107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 1....	67
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue), Fragestellung 1.....	68
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen), Fragestellung 1.....	69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen), Fragestellung 1.....	69
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe), Fragestellung 1.....	70
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit), Fragestellung 1.....	70
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust), Fragestellung 1.....	71
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Verstopfung), Fragestellung 1.....	71
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö), Fragestellung 1.....	72
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie), Fragestellung 1.....	72
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Symptome im Brustbereich), Fragestellung 1.....	73
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Symptome im Armbereich), Fragestellung 1.....	73
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Fragestellung 1.....	74
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus, Fragestellung 1.....	74
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion, Fragestellung 1.....	75
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion, Fragestellung 1.....	75
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion, Fragestellung 1.....	76
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion, Fragestellung 1.....	76
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion, Fragestellung 1.....	77

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 – Körperbild, Fragestellung 1.....	77
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Aktivität, Fragestellung 1	78
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive, Fragestellung 1	78
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Fragestellung 1	79
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung 1.....	80
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs), Fragestellung 1 ...	80
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Ausschlag makulo-papulös (PT, UEs), Fragestellung 1	81
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stomatitis (PT, UEs), Fragestellung 1.....	81
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Fragestellung 1.....	82
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 3..	83
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie FAKTION, Datenschnitt: 25.11.2021, Fragestellung 3	83
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue), Fragestellung 3.....	84
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen), Fragestellung 3.....	84
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen), Fragestellung 3	85
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe), Fragestellung 3	85
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit), Fragestellung 3	86
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust), Fragestellung 3	86
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Verstopfung), Fragestellung 3	87
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö), Fragestellung 3	87
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie), Fragestellung 3	88
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Symptome im Brustbereich), Fragestellung 3	88

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Symptome im Armbereich), Fragestellung 3	89
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Fragestellung 3.....	89
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus, Fragestellung 3.....	90
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion, Fragestellung 3	90
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion, Fragestellung 3.....	91
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion, Fragestellung 3	91
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion, Fragestellung 3	92
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion, Fragestellung 3	92
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 – Körperbild, Fragestellung 3.....	93
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Aktivität, Fragestellung 3.....	93
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive, Fragestellung 3	94
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Fragestellung 3.....	94
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung 3.....	95
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs), Fragestellung 3 ...	95
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Ausschlag makulo-papulös (PT, UEs), Fragestellung 3	96
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stomatitis (PT, UEs), Fragestellung 3.....	97
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (PT, UEs), Fragestellung 3 ..	98
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Ausschlag makulo-papulös (PT, schwere UEs), Fragestellung 3.....	99
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Fragestellung 3.....	99
Abbildung 60: Metaanalyse der Studien CAPItello-291 und FAKTION mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 3.....	100

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT1	Protein Kinase B
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ER	Östrogenrezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PRO	Patient reported Outcome
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

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

In seiner Stellungnahme [2] und zur mündlichen Anhörung legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Daten vor, die über die Angaben im Dossier [3] hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Nachbewertung der neu eingereichten Daten und Analysen für Frauen mit Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA) / Protein Kinase B (AKT1) / Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN)-mutiertem, Östrogenrezeptor (ER)-positivem, Humaner epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (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, nachfolgend als Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) bezeichnet [4] und für 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, nachfolgend als Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) bezeichnet [5].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Das Ziel der Nutzenbewertung A24-105 [1] war die Bewertung des Zusatznutzens von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant (im Nachfolgenden Capivasertib + Fulvestrant) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen 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. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergaben sich 4 Fragestellungen, getrennt nach Geschlecht und ob bereits eine (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte oder nicht.

Zur Beantwortung der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) und Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) hat der pU im Dossier Auswertungen auf Basis der beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) CAPItello-291 und FAKTION für den direkten Vergleich von Capivasertib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Fulvestrant vorgelegt.

Auf Grund der in der Nutzenbewertung im Detail beschriebenen Unsicherheiten waren die vorgelegten Daten jedoch für die Ableitung eines Zusatznutzens von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant für Fragestellung 1 und 3 nicht geeignet. Diese Unsicherheiten wurden zusammenfassend wie folgt begründet:

- Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patientinnen als postmenopausal verstanden, die sich physiologisch in der Menopause befinden oder bei denen operativ oder medikamentös der medizinische Status einer Menopause induziert worden ist. Der pU berücksichtigte in seinen Analysen jedoch ausschließlich Patientinnen, die gemäß Studienprotokoll als postmenopausal definiert waren (zur Definition siehe [1]). Prä- / perimenopausale Patientinnen, bei denen medikamentös der medizinische Status einer Menopause induziert wurde, waren in den vorgelegten Analysen nicht berücksichtigt. Der Anteil dieser nicht berücksichtigten Patientinnen war unklar, konnte jedoch in einem relevanten Bereich liegen.
- Es lagen keine Daten zu unerwünschten Ereignissen (UEs) basierend auf dem für die Dossierbewertung maßgeblichen präspezifizierten Datenschnitt vom 15.08.2022 vor.
- Die Studie CAPItello-291 umfasst sowohl eine globale Kohorte als auch eine Erweiterungskohorte mit Zentren aus China und Taiwan. Diese 2 Kohorten der Studie CAPItello-291 können in der vorliegenden Situation als eine Studienpopulation aufgefasst werden. Eine metaanalytische Zusammenfassung aller Patientinnen der Studie CAPItello-291 (ggf. auf Ebene individueller Patientendaten) lag jedoch nicht vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sowie zur mündlichen Anhörung hat der pU für die Fragestellungen 1 und 3 Daten nachgereicht, in denen postmenopausale sowie in den Studien als prä- / perimenopausal definierte Patientinnen eingehen und die beiden Kohorten der Studie CAPItello-291 auf der Ebene individueller Patientendaten metaanalytisch zusammengefasst wurden. Für die Endpunkte Patient Global Impression of Change (PGIC), Patient Global Impression of Severity (PGIS) und Patient-reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) reicht der pU allerdings im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens keine entsprechenden Analysen nach. In der Stellungnahme gibt der pU an für die Auswertungen zu Nebenwirkungen für die globale Kohorte der Studie CAPItello-291 den präspezifizierten Datenschnitt vom 15.08.2022 vorzulegen. In den mit der Stellungnahme vorgelegten Analysen zu UEs wird jedoch der 15.04.2022 als zugrunde liegender Datenschnitt für die globale Kohorte angegeben. Da gemäß Studienunterlagen kein weiterer Datenschnitt zu diesem Zeitpunkt in der Studie vorgesehen war, wird davon ausgegangen, dass die nachgereichten Analysen der UEs auf dem präspezifizierten Datenschnitt vom 15.08.2022 basieren. Die nachgereichten Daten werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nachfolgend werden auftragsgemäß die vom pU nachgereichten Daten und Auswertungen bewertet. Zunächst werden in Abschnitt 2.1 fragestellungsübergreifend die Studien CAPItello-291 und FAKTION beschrieben. Im Anschluss werden in Abschnitt 2.2 und Abschnitt 2.3 die Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) und Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) adressiert.

2.1 Fragestellungsübergreifende Aspekte

2.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Studien eingeschlossen.

Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (Fragestellung 1) bzw. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Fragestellung 3)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
D3615C00001 (CAPItello-291 ^c)	ja	ja	nein	ja [6,7]	ja [8-10]	ja [11]
FAKTION	ja	nein	ja	nein	ja [12,13]	ja [14,15]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt für die Fragestellung 1 bzw. Fragestellung 3 jeweils mit dem des pU überein.

Wie in der Dossierbewertung A24-105 [1] beschrieben, ist das Vorgehen des pU, die in die Studie FAKTION eingeschlossenen Patientinnen ausschließlich zur Beantwortung der Fragestellung 3 heranzuziehen, nachvollziehbar und sachgerecht. Für Fragestellung 1 wird im Folgenden, daher ausschließlich die Studie CAPItello-291 dargestellt.

2.1.2 Studiencharakteristika

Eine detaillierte Beschreibung der Studien CAPItello-291 und FAKTION findet sich in der Dossierbewertung [1].

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 2 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 2: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CAPitello-291	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), PGIS, PGIC	bis zur Krankheitsprogression nach der ersten Folgetherapie oder Tod (PFS2), zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund eines UEs oder zum Rückzug der Einwilligung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23	bis zur Krankheitsprogression nach der ersten Folgetherapie oder Tod (PFS2), zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund eines UEs oder zum Rückzug der Einwilligung
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs / schwere UEs ^a	bis zu 30 Tage nach Ende der Behandlung
PRO-CTCAE	bis zu 30 Tage nach Ende der Behandlung
FAKTION	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	nicht erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen	
UEs /schwere UEs ^a	bis zu 30 Tage nach Ende der Behandlung
SUEs	30 Tage nach Ende der Behandlung
a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: patientenberichteter Endpunkt; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core -30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeit für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Krankheitsprogression nach der ersten Folgetherapie oder Tod (PFS2), zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund eines UEs oder zum Rückzug der Einwilligung erhoben wurden.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) oder bis zum Rückzug der Einwilligung erhoben wurden.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

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

2.2.1 Relevante Teilpopulation

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Capiivasertib 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 [16]. In die Studie CAPItello-291 wurden Patientinnen mit und ohne PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen eingeschlossen. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie CAPItello-291 umfasst ausschließlich Patientinnen 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.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Patientinnen der relevanten Teilpopulation in der Studie CAPItello-291.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
	N ^a = 16	N ^a = 28
CAPitello-291		
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	61 [42; 81]	64 [38; 86]
Altersgruppe, n (%)		
< 50 Jahre	2 (13)	5 (18)
≥ 50 – < 65 Jahre	8 (50)	10 (36)
≥ 65 – < 75 Jahre	4 (25)	7 (25)
≥ 75 Jahre	2 (13)	6 (21)
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	100 / 0
Abstammung, n (%)		
weiß	4 (25)	12 (43)
asiatisch	10 (63)	15 (54)
andere	2 (13)	1 (4)
Aktivitätsstatus: ECOG-PS, n (%)		
0	12 (75)	21 (75)
1	4 (25)	7 (25)
2	0 (0)	0 (0)
Ausmaß der Erkrankung zum Screening, n (%)		
metastasiert	16 (100)	28 (100)
Rezeptorstatus, n (%)		
ER+/PR+	12 (75)	17 (61)
ER+/PR-	4 (25)	10 (36)
ER+/ PR unbekannt	0 (0)	1 (4)
Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren, n (%)		
ja	0 (0)	3 (11)
nein	16 (100)	25 (89)
vorangegangene Chemotherapie, n (%)		
(neo-)adjuvante Chemotherapie ^b	11 (69)	23 (82)
nur (neo-)adjuvant	11 (69)	21 (75)
lokal fortgeschrittenes (inoperabel) oder metastasiertes Stadium	1 (6)	2 (7)
vorangegangene Linien endokriner Therapie für das lokal fortgeschrittene (inoperabel) oder metastasierte Stadium ^c , n (%)		
0	16 (100)	28 (100)

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
	N ^a = 16	N ^a = 28
vorangegangene Therapielinien für das lokal fortgeschrittene (inoperabel) oder metastasierte Stadium (einschließlich endokriner Therapie und Chemotherapie), n (%)		
0	15 (94)	26 (93)
1	1 (6)	2 (7)
Metastasen im Bereich der Knochen und des Bewegungsapparats, n (%)	12 (75)	18 (64)
Lebermetastasen, n (%)	5 (31)	8 (29)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^e	k. A. ^e
<p>a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass sowohl Patientinnen umfasst sind, welche ausschließlich eine (neo-)adjuvante Therapie erhalten haben als auch solche, die eine (neo-)adjuvante Therapie sowie eine Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten haben. Genauere Angaben welche Patientinnen umfasst sind liegen jedoch nicht vor.</p> <p>c. Für die Studie CAPitello-291 wurde eine endokrine Erhaltungstherapie als eigene Therapielinie gezählt.</p> <p>d. Angaben liegen nur für die gesamte PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Studienpopulation getrennt nach globaler Kohorte und Erweiterungskohorte vor. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Krankheitsprogression nach RECIST, UEs und klinische Krankheitsprogression</p> <p>e. Angaben liegen nur für die gesamte PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Studienpopulation getrennt nach globaler Kohorte und Erweiterungskohorte vor. Der häufigste Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war der Abbruch durch die Patientin. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die im Studienverlauf verstorben sind.</p> <p>AKT: Ak Strain Transforming (Proteinkinase B); CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; PR: Progesteronrezeptor; PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika der relevanten PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierten Patientenpopulation der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) sind zwischen den Behandlungsarmen vor dem Hintergrund der relativ kleinen Fallzahlen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen hatten ein medianes Alter von 61 Jahren im Interventionsarm und 64 Jahren im Vergleichsarm. Die Patientinnen waren überwiegend asiatischer oder weißer Abstammung. Bei 75 % der für die Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) relevanten Teilpopulation lag zum Studienbeginn ein ECOG-PS von 0 vor. Alle Patientinnen wiesen zu Studienbeginn eine metastatische Erkrankung

auf und hatten noch keine endokrine Vortherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten. Insgesamt erhielten jedoch 1 Patientin des Interventionsarms und 2 Patientinnen des Vergleichsarms bereits eine Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium. Mit Ausnahme von 3 Patientinnen im Vergleichsarm war keine Patientin mit einem CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt.

Zu Studienbeginn, wiesen 12 Patientinnen (75 %) im Interventionsarm und 18 Patientinnen im Vergleichsarm (64 %) Metastasen im Bereich der Knochen und des Bewegungsapparats auf. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen sowie den Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sollten Patientinnen mit Knochenmetastasen eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten bzw. Denosumab erhalten [17-19]. Angaben dazu, wie viele Patientinnen in der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) eine osteoprotektive Therapie erhielten liegen nach wie vor nicht vor. In den nachgereichten Daten macht der pU lediglich Angaben dazu wie viele der Patientinnen, die ausschließlich Metastasen im Bereich der Knochen aufwiesen, eine osteoprotektive Therapie erhielten. In beiden Armen waren je 5 Patientinnen (31 % bzw. 18 %) mit einer ausschließlichen Lokalisation der Metastasen im Bereich der Knochen. Von diesen Patientinnen erhielt im Interventionsarm 1 Patientin eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten und 2 Patientinnen Denosumab. Im Vergleichsarm erhielten 2 Patientinnen eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten und 2 Patientinnen Denosumab. Wie viele der Patientinnen, die zusätzlich zu Metastasen im Bereich der Knochen auch Metastasen in anderen Bereichen aufwiesen (z. B. Lebermetastasen), eine osteoprotektive Therapie erhielten ist unklar. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass der Anteil in einer vergleichbaren Größenordnung liegt.

Angaben zur Anzahl an Therapie- bzw. Studienabbrecherinnen in der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) liegen für die Studie CAPItello-291 nicht vor.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte der Studie CAPItello-291 sind in Tabelle 2 in Abschnitt 2.1.2 dargestellt.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 4 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)

Studie	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie / Endpunkt	N = 16	N = 28
CAPitello-291^a		
Behandlungsdauer, Capivasertib / Placebo [Monate] ^b		
Median [Min; Max]	8,8 [0,7; 21,1]	3,6 [0,4; 17,6]
Mittelwert (SD)	11,2 (6,40)	5,5 (5,11)
Behandlungsdauer, Fulvestrant [Monate] ^b		
Median [Min; Max]	11,2 [1,9; 21,1]	3,7 [0,5; 17,7]
Mittelwert (SD)	12,08 (6,08)	5,73 (5,03)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Min; Max]	18,0 [8,2; 22,3]	13,3 [0,5; 25,1]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	14,3 [1,1; 22,1]	4,2 [0,0; 17,5]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)		
Median [Min; Max]	14,3 [1,1; 22,1]	4,2 [0,0; 17,5]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	11,7 [2,3; 21,1]	4,8 [1,6; 17,9]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte der Studie CAPitello-291.		
b. Angabe zur Behandlungsdauer (Zeit zwischen Behandlungsbeginn und letzter Dosis)		
c. Zeit von Randomisierung bis Versterben oder bis Zeitpunkt der letzten verwertbaren Information.		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire - Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer mit Capivasertib in der Studie CAPitello-291 ist im Interventionsarm mit 8,8 Monaten im Vergleich zur Behandlung mit Placebo im Vergleichsarm mit 3,6 Monaten mehr als doppelt so lang. Die mediane Behandlungsdauer mit Fulvestrant ist mit 11,2 Monaten im Interventionsarm gegenüber 3,7 Monaten im Vergleichsarm etwa 3-fach so lang.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist mit 18,0 Monaten im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm mit 13,3 Monaten. Die mediane Beobachtungsdauern zu den Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (jeweils 14,3 Monate vs. 4,2 Monate) sowie den Endpunkten zu Nebenwirkungen (11,7 Monate vs. 4,8 Monate) unterscheiden sich ebenfalls deutlich zwischen Interventionsarm und Vergleichsarm.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 5 zeigt, welche antineoplastischen Folgetherapien die Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 5: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)

Studie Wirkstoffklasse	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Capivasertib + Fulvestrant N = 16	Placebo + Fulvestrant N = 28
CAPitello-291		
Gesamt	10 (62,5)	23 (82,1)
Immuntherapie	0 (0)	1 (4,3 ^a)
Hormontherapie	6 (60,0 ^a)	12 (52,2 ^a)
zytotoxische Chemotherapie	7 (70,0 ^a)	13 (56,5 ^a)
zielgerichtete Therapie	7 (70,0 ^a)	13 (56,5 ^a)
Antiangiogenese	3 (30,0 ^a)	4 (17,4 ^a)
andere	0 (0)	2 (8,7 ^a)
a. eigene Berechnung, bezogen auf Patientinnen mit (mindestens) einer Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation		
n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Gemäß Studienprotokoll der Studie CAPitello-291 war die Wahl der Folgetherapie nicht eingeschränkt. Falls Capivasertib bzw. Placebo aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abgesetzt wurde, konnte die Behandlung mit Fulvestrant allein fortgesetzt werden. In diesem Fall war es jedoch nicht erlaubt bis zum Fortschreiten der Erkrankung eine andere zusätzliche Krebstherapie hinzuzunehmen. Insgesamt erhielten 62,5 % des Interventionsarms und 82,1 % des Vergleichsarms der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) eine antineoplastische Folgetherapie. Insgesamt ist die Verteilung der Wirkstoffklassen der antineoplastischen Folgetherapie innerhalb der Studie CAPitello-291 nachvollziehbar.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 6 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CAPItello-291	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CAPItello-291 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Ergebnisse postmenopausaler Frauen mit (neo-)adjuvanter endokriner Vortherapie aus der Studie CAPItello-291 aufgrund der Studienpopulation und der Intervention gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sein.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC – Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23
 - Symptomatik erhoben mittels PGIS

- Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- Gesundheitszustand erhoben mittels PGIC
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - PRO-CTCAE
 - Diarrhö (bevorzugter Begriff [PT], UE)
 - Ausschlag makulo-papulös (PT, UE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) und den nachgereichten Daten weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTCQLQ-BR23)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Diarrhö (PT, UEs)	Ausschlag makulo-papulös (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^b	
CAPItello-291	ja	ja	nein ^c	ja	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Stomatitis (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)
 c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten und Analysen

Responderanalysen zu den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt in seinem Dossier und den nachgereichten Daten für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BR23 Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

PGIC und PGIS

In der Studie CAPItello-291 erhebt der pU den Endpunkt Symptomatik anhand des PGIS sowie den Gesundheitszustand anhand des PGIC. Der PGIC erfasst die Veränderung des Gesundheitszustands gegenüber dem Studienbeginn auf einer 7-stufigen Skala (viel besser, mäßig besser, etwas besser, ungefähr gleich, etwas schlechter, mäßig schlechter, viel schlechter). Der PGIS erhebt die Schwere der Symptome über die vergangenen 7 Tage anhand einer 6-stufigen Skala (keine, sehr leicht, leicht, mittelstark, stark, sehr stark).

In den nachgereichten Daten legt der pU jedoch keine Analysen zum PGIC und PGIS vor. In Anhang 4 G zum Modul 4 A seines Dossiers stellte der pU post hoc durchgeführte Analysen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung dar. Jedoch geht aus den Angaben des pU nicht hervor, welches Responsekriterium für die Definition der 1. Verschlechterung in den jeweiligen Instrumenten herangezogen wurde. Diese Analysen beziehen sich zudem auf die Teilpopulation des Dossiers ohne Berücksichtigung der prä- / perimenopausalen Patientinnen und berücksichtigen auch nicht die metaanalytische Zusammenfassung aller Patientinnen der Studie CAPitello-291 (siehe Kapitel 2). Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels PGIS, sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels PGIC, liegen somit keine geeigneten Daten aus der Studie CAPitello-291 vor.

PRO-CTCAE

In der Studie CAPitello-291 wurden Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben. Insgesamt stellt das System PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar. Das System umfasst insgesamt 78 symptomatische UEs des CTCAE-Systems, die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden. Der Auswahlprozess sollte a priori geplant und transparent durchgeführt werden. Die Auswahl der einzelnen symptomatischen UEs muss nachvollziehbar sein, z. B. die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der Wirkstoffe im Interventions- und Vergleichsarm. Zur ausführlichen Beschreibung des PRO-CTCAE Systems siehe die entsprechenden Ausführungen in der Nutzenbewertung A20-87 [20]. Gemäß dem Studienprotokoll wurden in der Studie CAPitello-291 folgende symptomatische UEs des PRO-CTCAE Systems erhoben:

- wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals
- Durchfall
- Hautausschlag
- Juckreiz
- Taubheit oder Kribbeln in Händen oder Füßen

In seinem Studienprotokoll gibt der pU an, dass die Auswahl der erhobenen symptomatischen UEs unter Berücksichtigung behandlungsbezogener Symptome von Capivasertib und Fulvestrant sowie unter der Berücksichtigung des Umstandes, dass die Symptome bereits durch ein anderes PRO Instrument erhoben werden, getroffen wurde. Weitere Angaben macht der pU nicht. Anhand der vorliegenden Dokumente kann somit nicht nachvollzogen werden, ob der pU die in A20-87 [20] beschriebenen Ansätze für eine Auswahl der Items nach Tolstrup [21] oder Taarnhøj [22] umgesetzt hat. Insgesamt wird der Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses und der nicht nachvollziehbaren Auswahl

der Items zur Abbildung der symptomatischen UEs von Capiwasertib und Fulvestrant nicht dargestellt.

In den nachgereichten Daten legt der pU zudem keine Analysen zum Endpunkt PRO-CTCAE vor. In Anhang 4 G zum Modul 4 A seines Dossiers stellte der pU post hoc durchgeführte Analysen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung dar. Jedoch geht aus den Angaben des pU nicht hervor, welches Responsekriterium für die Definition der 1. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomen herangezogen wurde. Diese Analysen beziehen sich zudem auf die Teilpopulation des Dossiers ohne Berücksichtigung der prä- / perimenopausalen Patientinnen und berücksichtigen auch nicht die metaanalytische Zusammenfassung aller Patientinnen der Studie CAPItello-291 (siehe Kapitel 2). Für den PRO-CTCAE liegen somit keine geeigneten Daten aus der Studie CAPItello-291 vor.

Endpunkt Abbruch wegen UE

Der pU gibt nicht an, ob es sich um den Abbruch mindestens eines oder aller Wirkstoffe(s) handelt. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Operationalisierung Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch der Therapie führt, relevant ist. Angaben zu Abbrüchen getrennt nach Wirkstoffen liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs sind für die vorliegende Nutzenbewertung somit nicht geeignet.

2.2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 8: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTCQLQ-BR23)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Diarrhö (PT, UEs)	Ausschlag makulo-papulös (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^b	
CAPItello-291	N	N	H ^{c, d}	– ^e	H ^{c, d}	– ^e	H ^{c, d}	H ^d	H ^d	– ^e	– ^e	H ^d	H ^d	H ^d	

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Stomatitis (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)
 c. hoher Anteil an Patientinnen (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 d. verkürzte Beobachtungsdauer aus unbekanntem bzw. damit potenziell informativen Gründen
 e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie CAPItello-291 wird als niedrig eingestuft. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt es für einen relevanten Anteil der Patientinnen keinen Baselinewert oder keinen Wert im Studienverlauf (> 10 %). Diese Patientinnen werden bei den Ereigniszeitanalysen zu Tag 1 zensiert und tragen keine Information zu den Auswertungen bei. Zudem war für alle Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Abbruch der Beobachtung an das Erreichen des PFS2 oder dem Ende der Behandlung mit der Studienmedikation gekoppelt. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen war der Abbruch der Beobachtung ebenfalls an das Ende der Behandlung mit der Studienmedikation gekoppelt. Das Verzerrungspotenzial wird somit aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten sowie (für Endpunkte zur Symptomatik, zum

Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) einem relevanten an Anteil an nicht in die Analyse eingehenden Patientinnen als hoch bewertet.

Aus der Studie CAPitello-291 liegen für die mittels PGIS, PGIC, PRO-CTCAE erhobenen Endpunkte sowie zum Abbruch wegen UEs keine geeigneten Daten vor. Daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die zugehörigen vom pU dargestellten Ergebnisse.

2.2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Capiwasertib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei 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, zusammen. Die Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen finden sich in Anhang A.1. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs finden sich in Anhang B.1

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	
CAPItello-291					
Mortalität					
Gesamtüberleben	16	n. e. 3 (18,8)	28	n. e. 3 (10,7)	1,09 [0,19; 6,10]; 0,921
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)					
Fatigue	14	1,5 [0,9; 11,9] 11 (78,6)	24	2,8 [1,0; n. b.] 14 (58,3)	1,33 [0,56; 3,07]; 0,484
Schmerzen	14	3,3 [1,0; 7,4] 13 (92,9)	24	6,0 [1,0; n. b.] 12 (50,0)	1,86 [0,79; 4,45]; 0,139
Übelkeit und Erbrechen	14	6,0 [1,1; 14,7] 11 (78,6)	24	n. e. 9 (37,5)	1,87 [0,71; 5,20]; 0,216
Dyspnoe	14	9,2 [1,0; 14,1] 10 (71,4)	24	3,6 [1,0; n. b.] 12 (50,0)	0,97 [0,39; 2,31]; 0,959
Schlaflosigkeit	14	6,9 [1,0; 16,6] 10 (71,4)	24	6,5 [1,9; n. b.] 11 (45,8)	1,05 [0,42; 2,57]; 0,901
Appetitverlust	14	2,3 [1,0; 15,6] 12 (85,7)	24	8,3 [2,8; n. b.] 10 (41,7)	2,05 [0,83; 5,07]; 0,134
Verstopfung	14	16,6 [7,4; n. b.] 6 (42,9)	24	12,9 [3,6; n. b.] 6 (25,0)	1,18 [0,33; 3,97]; 0,789
Diarrhö	14	2,7 [1,0; 3,7] 12 (85,7)	24	12,8 [3,7; n. b.] 8 (33,3)	4,05 [1,54; 11,48]; 0,004
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	14	2,8 [1,1; 16,6] 10 (71,4)	24	10,2 [3,7; n. b.] 10 (41,7)	2,33 [0,85; 6,61]; 0,092
Symptome im Brustbereich	14	12,9 [1,9; n. b.] 7 (50,0)	24	n. e. 7 (29,2)	1,39 [0,43; 4,52]; 0,573
Symptome im Armbereich	14	4,7 [1,0; n. b.] 9 (64,3)	24	2,7 [1,0; 16,5] 14 (58,3)	1,41 [0,55; 3,56]; 0,452
Belastung durch Haarausfall			keine geeigneten Daten ^e		
Symptomatik (PGIS)			keine geeigneten Daten ^f		

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Capiasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g	14	7,5 [1,8; n. b.] 8 (57,1)	24	10,2 [1,9; n. b.] 11 (45,8)	1,42 [0,51; 3,77]; 0,507
Gesundheitszustand (PGIC)			keine geeigneten Daten ^f		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h					
globaler Gesundheitsstatus	14	1,5 [1,0; n. b.] 10 (71,4)	24	3,6 [1,9; 7,4] 16 (66,7)	1,50 [0,62; 3,47]; 0,384
körperliche Funktion	14	4,6 [3,7; n. b.] 9 (64,3)	24	6,4 [2,8; n. b.] 12 (50,0)	0,83 [0,32; 2,05]; 0,632
Rollenfunktion	14	7,3 [1,1; 11,1] 10 (71,4)	24	2,8 [1,8; 6,5] 15 (62,5)	0,80 [0,34; 1,83]; 0,627
emotionale Funktion	14	12,0 [6,4; n. b.] 6 (42,9)	24	n. e. 8 (33,3)	0,98 [0,32; 2,88]; 0,974
kognitive Funktion	14	6,5 [1,1; 16,5] 10 (71,4)	24	2,7 [1,8; n. b.] 15 (62,5)	0,78 [0,32; 1,83]; 0,573
soziale Funktion	14	n. e. 6 (42,9)	24	1,9 [1,0; 7,9] 15 (62,5)	0,50 [0,17; 1,30]; 0,177
EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h					
Körperbild	14	4,6 [1,9; n. b.] 8 (57,1)	24	2,8 [1,8; n. b.] 13 (54,2)	1,26 [0,47; 3,20]; 0,626
sexuelle Aktivität	14	n. e. 4 (28,6)	24	n. e. 4 (16,7)	1,34 [0,31; 5,72]; 0,684
Freude an Sex			keine geeigneten Daten ⁱ		
Zukunftsperspektive	14	n. e. 5 (35,7)	24	6,5 [1,8; n. b.] 12 (50,0)	0,65 [0,20; 1,82]; 0,447
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	16	0,1 [0,0; 0,3] 16 (100)	28	0,5 [0,5; 1,8] 22 (78,6)	–
SUEs	16	n. e. 3 (18,8)	28	16,0 [16,0; n. b.] 2 (7,1)	1,96 [0,31; 12,26]; 0,474
schwere UEs ^j	16	n. e. 7 (43,8)	28	17,5 [14,0; n. b.] 2 (7,1)	3,46 [0,85; 14,03]; 0,083

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	
Abbruch wegen UEs			keine geeigneten Daten ^f		
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten ^f		
Diarrhö (PT, UEs)	16	1,1 [0,1; 9,2] 11 (68,8)	28	n. e. 3 (10,7)	10,47 [3,31; 33,10]; < 0,001
Ausschlag makulo-papulös (PT, UEs)	16	n. e. 6 (37,5)	28	n. e. 0 (0)	21,64 [3,92; 119,57]; < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	16	n. e. 4 (25,0)	28	n. e. 0 (0)	13,39 [1,76; 101,87]; 0,012
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^j)	16	n. e. 3 (18,8)	28	n. e. 0 (0)	17,25 [1,61; 184,64]; 0,019

a. Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl Patientinnen mit Baseline- und Postbaselinescore; Nebenwirkungen: Anzahl Patientinnen mit ≥ 1 Dosis der Studienbehandlung
 b. Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: eigene Berechnung bezogen auf Patientinnen mit Baseline- und Postbaselinescore
 c. Bei Effekten zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität: HR, KI und p-Wert: Cox-Modell (Bindungsbehandlung nach Efron) und Log-Rang-Test, beides stratifiziert nach Lebermetastasen ja vs. nein und Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein. Bei Effekten zu Nebenwirkungen: HR und KI: mittels U- und V-Statistik, Bindungsbehandlung nach Breslow; p-Wert: Log-Rang-Test, unstratifiziert
 d. Eine Zunahme der Symptomskalen um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung der Symptome angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 e. Bei 81 % bzw. 68 % der Patientinnen lag kein Baseline- oder Postbaselinescore vor.
 f. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1
 g. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 h. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 i. Bei 81 % bzw. 93 % der Patientinnen lag kein Baseline- oder Postbaselinescore vor.
 j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CDK: Cyclin-abhängigen Kinasen; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen die Information zur Auswertung beitragen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der vorliegenden Informationen kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23)

Für die Symptome Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, sowie die Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diarrhö

Für das Symptom Diarrhö, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Belastung durch Haarausfall

Für die Belastung durch Haarausfall, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (PGIS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels PGIS, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (PGIC)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels PGIC, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23)

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Freude an Sex

Für die Skala Freude an Sex, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs und PRO-CTCAE

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und PRO-CTCAE liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diarrhö (UEs), Ausschlag - makulo-papulös (UEs), Stomatitis (UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö (UEs), Ausschlag makulo-papulös (UEs) und Stomatitis (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Lebermetastasen (ja vs. nein)

Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da die relevante Teilpopulation keine Männer umfasst.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

Gemäß den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sollten ebenfalls Subgruppenanalysen hinsichtlich des biologischen Menopausenstatus (prä- / perimenopausal; postmenopausal) dargelegt werden. Es zeigen sich für das Subgruppenmerkmal Menopausenstatus keine Effektmodifikationen.

2.2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 10).

Bestimmung der Endpunktkategorie für Endpunkte zu Nebenwirkungen

Symptomatik

Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Diarrhö, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30) wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Capivasertib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monaten) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 1,09 [0,19; 6,10]; p = 0,921	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	1,5 vs. 2,8 HR: 1,33 [0,56; 3,07]; p = 0,484	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,3 vs. 6,0 HR: 1,86 [0,79; 4,45]; p = 0,139	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	6,0 vs. n. e. HR: 1,87 [0,71; 5,20]; p = 0,216	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	9,2 vs. 3,6 HR: 0,97 [0,39; 2,31]; p = 0,959	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	6,9 vs. 6,5 HR: 1,05 [0,42; 2,57]; p = 0,901	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	2,3 vs. 8,3 HR: 2,05 [0,83; 5,07]; p = 0,134	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	16,6 vs. 12,9 HR: 1,18 [0,33; 3,97]; p = 0,789	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	2,7 vs. 12,8 HR: 4,05 [1,54; 11,48]; HR: 0,25 [0,09; 0,65]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Capivasertib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monaten) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	2,8 vs. 10,2 HR: 2,33 [0,85; 6,61]; p = 0,092	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	12,9 vs. n. e. HR: 1,39 [0,43; 4,52]; p = 0,573	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	4,7 vs. 2,7 HR: 1,41 [0,55; 3,56]; p = 0,452	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome (PGIS)	keine geeigneten Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	7,5 vs. 10,2 HR: 1,42 [0,51; 3,77]; p = 0,507	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (PGIC)	keine geeigneten Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	1,5 vs. 3,6 HR: 1,50 [0,62; 3,47]; p = 0,384	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	4,6 vs. 6,4 HR: 0,83 [0,32; 2,05]; p = 0,632	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	7,3 vs. 2,8 HR: 0,80 [0,34; 1,83]; p = 0,627	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	12,0 vs. n. e. HR: 0,98 [0,32; 2,88]; p = 0,974	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	6,5 vs. 2,7 HR: 0,78 [0,32; 1,83]; p = 0,573	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Capivasertib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monaten) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
soziale Funktion	n. e. vs. 1,9 HR: 0,50 [0,17; 1,30]; p = 0,177	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
Körperbild	4,6 vs. 2,8 HR: 1,26 [0,47; 3,20]; p = 0,626	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 1,34 [0,31; 5,72]; p = 0,684	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	keine geeigneten Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	n. e. vs. 6,5 HR: 0,65 [0,20; 1,82]; p = 0,447	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. 16,0 HR: 1,96 [0,31; 12,26]; p = 0,474	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	n. e. vs. 17,5 HR: 3,46 [0,85; 14,03]; p = 0,083	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö (UEs)	1,1 vs. n.e. HR: 10,47 [3,31; 33,10]; HR: 0,10 [0,03; 0,30] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Ausschlag makulo-papulös (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 21,64 [3,92; 119,57]; HR: 0,05 [0,01; 0,26] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Capivasertib + Fulvestrant vs. Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monaten) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Stomatitis (UEs)	n. e. vs. n. e HR: 13,39 [1,76; 101,87]; HR: 0,07 [0,01; 0,57] ^c ; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	n. e. vs. n. e HR: 17,25 [1,61; 184,64]; HR: 0,06 [0,01; 0,62] ^c ; p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Bei 81 % bzw. 68 % der Patientinnen lag kein Baseline- oder Postbaselinescore vor. e. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 f. Bei 81 % bzw. 93 % der Patientinnen lag kein Baseline- oder Postbaselinescore vor.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 11 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Capivasertib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö (abgebildet in UEs und Symptomskala Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Ausschlag makulo-papulös (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Stomatitis (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Symptome (PGIS), Gesundheitszustand (PGIC), Abbruch wegen UEs und PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes und unterschiedlichem Ausmaß. Die negativen Effekte betreffen jeweils spezifische UEs. Die Nebenwirkung Diarrhö geht sowohl in die Auswertung zu dem SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) als auch in häufige UEs und patientenberichtete Symptomatik (Diarrhö – EORTC QLQ-C30) ein.

Zusammenfassend ergibt sich daher für erwachsene Patientinnen 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, die bisher keine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Capivasertib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen zum progressionsfreien Überleben, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.3.1 Relevante Teilpopulation

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 [16]. In die Studie CAPItello-291 als auch in die Studie FAKTION wurden Patientinnen mit und ohne PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen eingeschlossen. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst ausschließlich Patientinnen 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.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 12 zeigt die Charakteristika der Patientinnen der relevanten Teilpopulation in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CAPItello-291		FAKTION	
	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
	N ^a = 156	N ^a = 124	N ^a = 39	N ^a = 37
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	57 [32; 84]	58 [34; 90]	60 [46; 81]	62 [47; 73]
Altersgruppe, n (%)				
< 50 Jahre	32 (21)	31 (25)	k. A.	k. A.
≥ 50 – < 65 Jahre	84 (54)	56 (45)	k. A.	k. A.
≥ 65 – < 75 Jahre	34 (22)	26 (21)	k. A.	k. A.
≥ 75 Jahre	6 (4)	11 (9)	k. A.	k. A.
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	100 / 0	100 / 0	100 / 0
Abstammung, n (%)				
weiß	69 (44)	64 (52)	k. A.	k. A.
asiatisch	57 (37)	38 (31)	k. A.	k. A.
schwarz oder afroamerikanisch	2 (1)	1 (< 1)	k. A.	k. A.
indigene Bevölkerung Amerikas oder Alaskas	1 (< 1)	1 (< 1)	k. A.	k. A.
andere / unbekannt	27 (17)	20 (16)	39 (100)	37 (100)
Aktivitätsstatus: ECOG-PS, n (%)				
0	88 (56)	85 (69)	25 (64)	25 (68)
1	68 (44)	38 (31)	14 (36)	9 (24)
2	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)	1 (3)
unbekannt	–	–	0 (0)	2 (5)
Ausmaß der Erkrankung zum Screening, n (%)				
metastasiert	156 (100)	122 (98)	38 (97) ^b	35 (95) ^b
lokal fortgeschritten	0 (0)	2 (2)	0 (0) ^c	1 (3) ^c
Rezeptorstatus, n (%)				
ER+/PR+	115 (74)	96 (77)	k. A.	k. A.
ER+/PR-	37 (24)	27 (22)	k. A.	k. A.
ER+/PR unbekannt	4 (3)	1 (< 1)	k. A.	k. A.
Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren, n (%)				
ja	119 (76)	94 (76)	0 (0)	0 (0)
nein	37 (24)	30 (24)	39 (100)	37 (100)
vorangegangene Chemotherapie, n (%)				
(neo-)adjuvante Chemotherapie ^d	79 (51)	60 (48)	20 (51)	21 (57)
nur (neo-)adjuvant	61 (39)	52 (42)	k. A.	k. A.
lokal fortgeschrittenes (inoperabel) oder metastasiertes Stadium	34 (22)	26 (21)	9 (23)	9 (24)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CAPItello-291		FAKTION	
	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
	N ^a = 156	N ^a = 124	N ^a = 39	N ^a = 37
vorangegangene Linien endokriner Therapie für das lokal fortgeschrittene (inoperabel) oder metastasierte Stadium ^e , n (%)				
0	–	–	6 (15)	2 (5)
1	144 (92)	104 (84)	22 (56)	26 (70)
2	12 (8)	20 (16)	≥ 2: 11 (28)	≥ 2: 9 (24)
vorangegangene Therapielinien für das lokal fortgeschrittene (inoperabel) oder metastasierte Stadium (einschließlich endokriner Therapie und Chemotherapie), n (%)				
1	115 (74)	84 (68)	k. A.	k. A.
2	35 (22)	34 (27)	k. A.	k. A.
3	6 (4)	6 (5)	k. A.	k. A.
Metastasen im Bereich der Knochen und des Bewegungsapparats, n (%)	124 (79)	94 (76)	34 (87)	28 (76)
Lebermetastasen, n (%)	76 (49)	53 (43)	22 (56)	12 (32)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^f	k. A. ^f	k. A. ^g	k. A. ^g
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^h	k. A. ^h	k. A.	k. A.
<p>a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Angabe basiert auf der Anzahl an Patientinnen im Stadium IV.</p> <p>c. Angabe basiert auf der Anzahl an Patientinnen im Stadium III.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass sowohl Patientinnen umfasst sind, welche ausschließlich eine (neo-) adjuvante Therapie erhalten haben als auch solche, die eine (neo-)adjuvante Therapie sowie eine Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten haben. Genauere Angaben welche Patientinnen umfasst sind liegen jedoch nicht vor.</p> <p>e. Für die Studie CAPItello-291 wurde eine endokrine Erhaltungstherapie als eigene Therapielinie gezählt.</p> <p>f. Angaben liegen nur für die gesamte PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Studienpopulation getrennt nach globaler Kohorte und Erweiterungskohorte vor. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Krankheitsprogression nach RECIST, UEs und klinische Krankheitsprogression.</p> <p>g. Angaben liegen nur für die gesamte Studienpopulation vor.</p> <p>h. Angaben liegen nur für die gesamte PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Studienpopulation getrennt nach globaler Kohorte und Erweiterungskohorte vor. Der häufigste Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war der Abbruch durch die Patientin. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die im Studienverlauf verstorben sind.</p>				

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CAPItello-291		FAKTION	
	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
	N ^a = 156	N ^a = 124	N ^a = 39	N ^a = 37
AKT: Ak Strain Transforming (Proteinkinase B); CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; PR: Progesteronrezeptor; PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich				

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen als auch zwischen den beiden Studien CAPItello-291 und FAKTION (wo verfügbar) weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen hatten ein medianes Alter im Bereich von 57 bis 62 Jahre. In der Studie CAPItello-291 waren die Patientinnen überwiegend weißer oder asiatischer Abstammung, während für die Patientinnen der Studie FAKTION keine Angaben zur Abstammung vorliegen. Diese Studie wurde ausschließlich im Vereinigten Königreich durchgeführt. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie CAPItello-291 sollten die Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS ≤ 1 aufweisen, wohingegen in der Studie FAKTION auch Patientinnen mit einem ECOG-PS von 2 eingeschlossen werden konnten. Dies betraf jedoch nur wenige Patientinnen im Vergleichsarm (1 Patientin mit einem ECOG-PS von 2 und 2 Patientinnen mit einem unbekanntem ECOG-PS).

In Bezug auf die Vortherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor unterscheiden sich die Patientenpopulationen der Studien CAPItello-291 und FAKTION maßgeblich von einander. In der Studie FAKTION erhielt keine Patientin eine Vortherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. In der Studie CAPItello-291 hingegen waren in beiden Behandlungsarmen je 76 % der Patientinnen mit einer CDK4/6-Inhibitor vortherapiert. Der überwiegende Anteil der Patientinnen in den Studien CAPItello-291 und FAKTION erhielt vor Studienbeginn 1 vorangegangene endokrine Therapielinie.

Zu Studienbeginn der Studie CAPItello-291, wiesen 124 Patientinnen (79 %) im Interventionsarm und 94 Patientinnen im Vergleichsarm (76 %) Metastasen im Bereich der Knochen und des Bewegungsapparats auf. In der Studie FAKTION traf dies auf 34 Patientinnen (87 %) im Interventionsarm und 28 Patientinnen (76 %) im Vergleichsarm zu. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen sowie den Empfehlungen der ESMO und der DGHO sollten Patientinnen mit Knochenmetastasen eine

osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten bzw. Denosumab erhalten [17-19]. Angaben dazu, wie viele Patientinnen in der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) eine osteoprotektive Therapie erhielten liegen nach wie vor nicht vor. In den nachgereichten Daten macht der pU lediglich Angaben dazu wie viele der Patientinnen, die ausschließlich Metastasen im Bereich der Knochen aufwiesen, eine osteoprotektive Therapie erhielten. In der Studie CAPItello-291 waren im Interventionsarm 21 Patientinnen (13 %) und im Vergleichsarm 12 Patientinnen (10 %) mit einer ausschließlichen Lokalisation der Metastasen im Bereich der Knochen. Von diesen Patientinnen erhielten im Interventionsarm 5 Patientinnen eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten und 6 Patientinnen Denosumab. Im Vergleichsarm erhielten 5 Patientinnen eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten und 5 Patientinnen Denosumab. Wie viele der Patientinnen, die zusätzlich zu Metastasen im Bereich der Knochen auch Metastasen in anderen Bereichen aufwiesen (z. B. Lebermetastasen), eine osteoprotektive Therapie erhielten ist unklar. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass der Anteil in einer vergleichbaren Größenordnung liegt. Für die Studie FAKTION liegen keine Angaben zu osteoprotektiven Therapien für die relevante Teilpopulation vor.

Lebermetastasen wiesen zu Studienbeginn der Studie CAPItello-291 49 % der Patientinnen im Interventionsarm und 43 % der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie FAKTION traf dies für 56 % der Patientinnen im Interventionsarm und 32 % der Patientinnen im Vergleichsarm zu.

Angaben zur Anzahl an Therapie- bzw. Studienabbrecherinnen in der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) liegen weder für die Studie CAPItello-291 noch für die Studie FAKTION vor.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte der Studien CAPItello-291 und FAKTION sind in Tabelle 2 in Abschnitt 2.1.2 dargestellt.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 13 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	CAPitello-291 ^a		FAKTION ^a	
	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
	N = 156	N = 124	N = 39	N = 37
Behandlungsdauer, Capivasertib / Placebo [Monate] ^b	N = 156	N = 123		
Median [Min; Max]	5,7 [0,3; 26,3]	2,7 [0,3; 23,1]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	7,3 (5,58)	5,0 (4,96)	k. A.	k. A.
Behandlungsdauer, Fulvestrant [Monate] ^b				
Median [Min; Max]	5,9 [0,5; 26,3]	2,9 [0,5; 23,5]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	7,8 (5,58)	5,3 (4,91)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]				
Gesamtüberleben ^c				
Median [Min; Max]	14,0 [0,7; 26,4]	13,4 [0,5; 26,0]	54,3 [45,5; 61,2] ^d	62,3 [62,1; n. e.] ^d
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D VAS)				
Median [Min; Max]	7,9 [0,0; 25,8]	3,7 [0,0; 25,8]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)				
Median [Min; Max]	7,9 [0,0; 25,8]	3,7 [0,0; 25,8]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	N= 156	N = 123		
Median [Min; Max]	6,9 [0,6; 26,3]	3,9 [0,5; 23,5]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. Gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte. Angaben zur Studie FAKTION basieren auf dem Datenschnitt vom 25.11.2021. b. Angabe zur Behandlungsdauer (Zeit zwischen Behandlungsbeginn und letzter Dosis) c. Zeit von Randomisierung bis Versterben oder bis Zeitpunkt der letzten verwertbaren Information. d. Angaben beziehen sich auf die Beobachtungszeit der gesamten Studie, Median [Q1; Q3] EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire - Core- 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala				

Die mediane Behandlungsdauer mit Capiwasertib in der Studie CAPItello-291 ist im Interventionsarm mit 5,7 Monaten im Vergleich zur Behandlung mit Placebo im Vergleichsarm mit 2,7 Monaten etwa doppelt so lang. Die mediane Behandlungsdauer mit Fulvestrant ist mit 5,9 Monaten im Interventionsarm gegenüber 2,9 Monaten im Vergleichsarm ebenfalls 2-fach länger. Für die Studie FAKTION liegen keine Angaben zu den jeweiligen Behandlungsdauern vor.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CAPItello-291 beträgt 14,0 Monate im Interventionsarm und im Vergleichsarm 13,4 Monate. In der Studie FAKTION wurde der Endpunkt Gesamtüberleben im Median 54,3 Monate im Interventionsarm bzw. 62,3 Monate im Vergleichsarm nachbeobachtet.

Die mediane Beobachtungsdauern zu den Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterscheiden sich in der Studie CAPItello-291 hingegen deutlich zwischen Interventionsarm und Vergleichsarm (jeweils 7,9 Monate vs. 3,7 Monate) sowie den Endpunkten zu Nebenwirkungen (6,9 Monate vs. 3,9 Monate). Für die Studie FAKTION liegen keine Angaben zu entsprechenden Beobachtungsdauern vor.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 14 zeigt, welche antineoplastischen Folgetherapien Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 14: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Studie Wirkstoffklasse	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Capivasertib + Fulvestrant N = 156	Placebo + Fulvestrant N = 124
CAPitello-291		
Gesamt	108 (69,2)	96 (77,4)
Immuntherapie	6 (5,6 ^a)	0 (0)
Hormontherapie	42 (38,9 ^a)	40 (41,7 ^a)
zytotoxische Chemotherapie	95 (88,0 ^a)	81 (84,4 ^a)
zielgerichtete Therapie	26 (24,1 ^a)	36 (37,5 ^a)
Antiangiogenese	8 (7,4 ^a)	8 (8,3 ^a)
PARP-Inhibitoren	2 (1,9 ^a)	1 (1,0 ^a)
Biologika	1 (0,9 ^a)	0 (0)
experimentelle Therapie	0 (0)	1 (1,0 ^a)
andere	0 (0)	3 (3,1 ^a)
a. eigene Berechnung, bezogen auf Patientinnen mit (mindestens) einer Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation		
n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PARP: Poly(ADP-ribose)-Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Gemäß Studienprotokollen der Studien CAPitello-291 und FAKTION war die Wahl der Folgetherapie nicht eingeschränkt. Falls Capivasertib bzw. Placebo aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abgesetzt wurde, konnte die Behandlung mit Fulvestrant allein fortgesetzt werden. In diesem Fall war es jedoch nicht erlaubt bis zum Fortschreiten der Erkrankung eine andere zusätzliche Krebstherapie hinzuzunehmen. In der Studie CAPitello-291 erhielten 69,2 % des Interventionsarms und 77,4 % des Vergleichsarms der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) eine antineoplastische Folgetherapie. Insgesamt ist die Verteilung der Wirkstoffklassen der antineoplastischen Folgetherapie innerhalb der Studie CAPitello-291 nachvollziehbar. Angaben zur antineoplastischen Folgetherapie in der Studie FAKTION liegen für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) nicht vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 15 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CAPItello-291	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAKTION	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CAPItello-291 und die Studie FAKTION als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Ergebnisse postmenopausaler Frauen mit endokriner Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium aus der Studie CAPItello-291 aufgrund der Studienpopulation und der Intervention gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Der pU führt aus, dass durch den vorwiegenden Einschluss kaukasischer Patientinnen und Patienten aus der geographischen Region 1, einschließlich 30 Patientinnen und Patienten aus Deutschland, eine Übertragbarkeit gegeben sei. Darüber hinaus spiegele die Altersverteilung jene der Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom wider. Auch die Studienmedikation sowie die Vortherapie der Patientinnen und Patienten der Studie CAPItello-291 entspricht gemäß pU dem deutschen Therapiestandard und den Empfehlungen evidenz- und konsensbasierter Leitlinien. Es sei somit davon auszugehen, dass die Studie CAPItello-291 hinsichtlich der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext des ER-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium übertragbar sei.

Der pU gibt an, dass die Ergebnisse der Studie FAKTION aufgrund des ausschließlichen Einschlusses europäischer Patientinnen, welche mit der deutschen Patientenpopulation vergleichbar sind, gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Weiter führt der pU an, dass die Altersverteilung jene der Patientinnen mit Mammakarzinom widerspiegele. Zudem entsprächen die Studienmedikation und Vortherapie dem deutschen Therapiestandard und den Empfehlungen der nationalen und europäischen Leitlinien. Es sei somit davon auszugehen, dass die Studie FAKTION hinsichtlich der Studienpopulation und der

Intervention auf den deutschen Versorgungskontext des ER-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium übertragbar sei.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
 - Symptomatik erhoben mittels PGIS
 - Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS
 - Gesundheitszustand erhoben mittels PGIC
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - PRO-CTCAE
 - Diarrhö (PT, UE)
 - Ausschlag makulo-papulös (PT, UE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) und den nachgereichten Daten weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 16 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 16: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Diarrhö (PT, UEs)	Ausschlag makulo-papulös (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^b	
CAPITello-291	ja	ja	nein ^c	ja	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	
FAKTION	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^d	nein ^d	nein ^d	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^d	nein ^e	nein ^e	nein ^e	

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Stomatitis (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Ausschlag makulo-papulös (PT, schwere UEs) und Diarrhö (PT, schwere UEs)
 c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1
 d. Endpunkt nicht erhoben
 e. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten und Analysen

Anmerkungen zu den einzelnen Endpunkten finden sich in Abschnitt 2.2.2.1.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 17 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTCQLQ-BR23)	Symptomatik (PGIS,)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Diarrhö (PT, UEs)	Ausschlag makulo-papulös (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^b
CAPItello-291	N	N	H ^{c, d}	– ^e	H ^{c, d}	– ^e	H ^{c, d}	H ^d	H ^d	– ^e	– ^e	H ^d	H ^d	H ^d
FAKTION	N	H ^f	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g	– ^h	– ^h	– ^h	– ^g	– ^h	– ^h	– ^h

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Stomatitis (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Ausschlag makulo-papulös (PT, schwere UEs) und Diarrhö (PT, schwere UEs)
 c. hoher Anteil an Patientinnen (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)
 d. verkürzte Beobachtungsdauer aus unbekanntem bzw. damit potenziell informativen Gründen.
 e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 f. keine Angaben zu den verabreichten Folgetherapien
 g. Endpunkt nicht erhoben
 h. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie CAPItello-291 wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie FAKTION wird hingegen auf Grund der fehlenden Angabe zur Folgetherapien als hoch bewertet.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt es für einen relevanten Anteil der Patientinnen keinen Baselinewert oder keinen Wert im Studienverlauf (> 10 %) und der Anteil unterscheidet sich zwischen den Armen relevant (> 5 Prozentpunkte). Diese Patientinnen werden bei den

Ereigniszeitanalysen zu Tag 1 zensiert und tragen keine Information zu den Auswertungen bei. Zudem war für alle Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch zu Nebenwirkungen der Abbruch der Beobachtung an das Ende der Behandlung mit der Studienmedikation gekoppelt. Das Verzerrungspotenzial wird daher aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten sowie (für Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) einem relevanten und zwischen den Armen unterschiedlich hohem Anteil an nicht in die Analyse eingehenden Patientinnen als hoch bewertet.

Aus der Studie CAPItello-291 liegen für die mittels PGIS, PGIC, PRO-CTCAE erhobenen Endpunkte sowie zum Abbruch wegen UEs keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.2.1). Aus der Studie FAKTION liegen zu keinen Endpunkten der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen geeignete Daten vor oder die Endpunkte wurden nicht erhoben. Daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die zugehörigen vom pU dargestellten Ergebnisse.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 18 und Tabelle 19 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Capiwasertib + Fulvestrant mit Placebo + Fulvestrant bei 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, zusammen. Die Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen finden sich in Anhang A.2. Der Forest Plot der Metaanalyse der Studien CAPItello-291 und FAKTION zum Endpunkt Gesamtüberleben ist in Anhang A.3 dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs finden sich in Anhang B.2.

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, 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 mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
CAPItello-291	156	n. e. 41 (26,3)	124	n. e. 46 (37,1)	0,65 [0,42; 0,99]; 0,044 ^a
FAKTION ^b	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					0,57 [0,41; 0,79]; k. A.
<p>a. 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</p> <p>b. Für die Studie FAKTION gibt es nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Daten. Die Studie wird für die weiteren Endpunkte nicht mehr dargestellt.</p> <p>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</p> <p>d. HR und KI berechnet aus Metaanalyse, Modell mit festem Effekt</p> <p>CDK: Cyclin-abhängige Kinase; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Für die Studie FAKTION liegen ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben geeignete Daten zur relevanten Teilpopulation vor. Die Studie FAKTION wird daher in den nachfolgenden Ergebnistabellen zu weiteren Endpunkten nicht mehr aufgeführt.

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Capiasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	
CAPItello-291					
Morbidity					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)					
Fatigue	139	1,8 [1,8; 2,7] 101 (72,7)	98	1,9 [1,8; 2,7] 64 (65,3)	1,04 [0,76; 1,44]; 0,808
Schmerzen	139	3,3 [2,7; 4,6] 86 (61,9)	98	2,7 [1,9; 5,6] 56 (57,1)	0,86 [0,61; 1,22]; 0,397
Übelkeit und Erbrechen	139	1,9 [1,8; 3,6] 96 (69,1)	98	3,7 [2,7; 11,0] 47 (48,0)	1,57 [1,11; 2,26]; 0,015
Dyspnoe	139	7,4 [4,6; 10,2] 68 (48,9)	98	5,6 [2,9; n. b.] 44 (44,9)	0,83 [0,57; 1,23]; 0,374
Schlaflosigkeit	139	9,3 [5,6; 13,0] 61 (43,9)	98	6,5 [3,0; n. b.] 41 (41,8)	0,74 [0,49; 1,12]; 0,152
Appetitverlust	139	2,8 [1,9; 3,6] 87 (62,6)	98	7,3 [4,5; 10,1] 43 (43,9)	1,66 [1,15; 2,42]; 0,009
Verstopfung	139	15,6 [11,1; n. b.] 43 (30,9)	98	9,1 [3,7; n. b.] 37 (37,8)	0,63 [0,40; 0,99]; 0,044
Diarrhö	139	1,0 [1,0; 1,8] 112 (80,6)	98	10,2 [3,9; n. b.] 33 (33,7)	4,11 [2,79; 6,25]; < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	136	5,7 [3,6; 7,4] 69 (50,7)	98	6,4 [4,6; 16,5] 36 (36,7)	1,33 [0,88; 2,02]; 0,193
Symptome im Brustbereich	136	n. e. 41 (30,1)	98	n. e. 26 (26,5)	0,78 [0,47; 1,32]; 0,359
Symptome im Armbereich	136	3,7 [2,8; 5,5] 78 (57,4)	98	4,5 [1,9; 5,6] 49 (50,0)	0,92 [0,64; 1,33]; 0,678
Belastung durch Haarausfall			keine geeigneten Daten ^e		
Symptomatik (PGIS)			keine geeigneten Daten ^f		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g	136	6,4 [3,6; n. b.] 62 (45,6)	97	8,3 [4,6; 13,8] 39 (40,2)	1,07 [0,71; 1,61]; 0,768
Gesundheitszustand (PGIC)			keine geeigneten Daten ^f		

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Capiasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h					
globaler Gesundheitsstatus	139	4,6 [2,7; 7,4] 77 (55,4)	98	3,7 [2,6; n. b.] 45 (45,9)	1,13 [0,78; 1,65]; 0,557
körperliche Funktion	139	5,5 [3,8; 13,9] 68 (48,9)	98	4,5 [2,8; 7,4] 49 (50,0)	0,81 [0,56; 1,18]; 0,276
Rollenfunktion	139	2,8 [1,9; 3,7] 88 (63,3)	98	2,7 [1,8; 4,6] 59 (60,2)	0,91 [0,65; 1,29]; 0,589
emotionale Funktion	139	7,3 [4,6; n. b.] 63 (45,3)	98	4,7 [3,6; 9,7] 45 (45,9)	0,79 [0,54; 1,18]; 0,257
kognitive Funktion	139	3,7 [2,8; 12,8] 71 (51,1)	98	3,6 [2,6; 4,6] 51 (52,0)	0,90 [0,63; 1,30]; 0,569
soziale Funktion	139	2,0 [1,8; 3,7] 92 (66,2)	98	4,7 [2,8; n. b.] 45 (45,9)	1,55 [1,08; 2,24]; 0,020
EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h					
Körperbild	136	10,1 [3,7; n. b.] 59 (43,4)	98	10,1 [4,6; n. b.] 36 (36,7)	1,05 [0,69; 1,61]; 0,818
sexuelle Aktivität	136	n. e. 28 (20,6)	98	n. e. 20 (20,4)	0,74 [0,41; 1,35]; 0,314
Freude an Sex			keine geeigneten Daten ⁱ		
Zukunftsperspektive	136	n. e. 53 (39,0)	98	9,1 [4,6; n. b.] 34 (34,7)	1,02 [0,66; 1,59]; 0,943
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	156	0,1 [0,1; 0,3] 152 (97,4)	123	0,5 [0,5; 0,7] 105 (85,4)	–
SUEs	156	n. e. 28 (17,9)	123	n. e. 12 (9,8)	1,57 [0,83; 2,97]; 0,164
schwere UEs ^j	156	n. e. 62 (39,7)	123	n. e. 20 (16,3)	2,33 [1,51; 3,61]; < 0,001
Abbruch wegen UEs			keine geeigneten Daten ^f		
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten ^f		

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Capiasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Capiasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	
Diarrhö (PT, UEs)	156	0,4 [0,2; 0,5] 119 (76,3)	123	n. e. 25 (20,3)	4,89 [3,50; 6,82]; < 0,001
Ausschlag makulo-papulös (PT, UEs)	156	n. e. 30 (19,2)	123	n. e. 2 (1,6)	4,90 [2,44; 9,84]; < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	156	n. e. 24 (15,4)	123	n. e. 6 (4,9)	2,72 [1,32; 5,59]; 0,007
Übelkeit (PT, UEs),	156	n. e. 55 (35,3)	123	n. e. 17 (13,8)	2,35 [1,47; 3,75]; < 0,001
Ausschlag makulo-papulös (PT, schwere UEs ^j)	156	n. e. 11 (7,1)	123	n. e. 0 (0)	6,12 [1,86; 20,07]; 0,003
Diarrhö (PT, schwere UEs ^j)	156	n. e. 18 (11,5)	123	n. e. 1 (0,8)	4,77 [1,92; 11,85]; < 0,001

a. Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl Patientinnen mit Baseline- und Postbaselinescore; Nebenwirkungen: Anzahl Patientinnen mit ≥ 1 Dosis der Studienbehandlung
 b. Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität: eigene Berechnung bezogen auf Patientinnen mit Baseline- und Postbaselinescore
 c. Bei Effekten zu Morbidity und gesundheitsbezogener Lebensqualität: HR, KI und p-Wert: Cox-Modell (Bindungsbehandlung nach Efron) und Log-Rang-Test, beides stratifiziert nach Lebermetastasen ja vs. nein und Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein. Bei Effekten zu Nebenwirkungen: HR und KI: mittels U- und V-Statistik, Bindungsbehandlung nach Breslow; p-Wert: Log-Rang-Test, unstratifiziert
 d. Eine Zunahme der Symptomskalen um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung der Symptome angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 e. Bei 70 % bzw. 69 % der Patientinnen lag kein Baseline- oder Postbaselinescore vor.
 f. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1
 g. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 h. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 i. Bei 83 % bzw. 81 % der Patientinnen lag kein Baseline- oder Postbaselinescore vor.
 j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (% ^b)	
CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio;; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen die Information zur Auswertung beitragen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der vorliegenden Informationen kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Beleg, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte der Kategorien Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Morbidity

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe und Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich, (EORTC QLQ-BR23)

Für die Symptome Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe und Schlaflosigkeit, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, sowie die Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, zeigt sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cpivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Appetitverlust und Diarrhö

Für die Symptome Appetitverlust und Diarrhö, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cpivasertib in Kombination mit Fulvestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cpivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Übelkeit und Erbrechen

Für das Symptom Übelkeit und Erbrechen, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cpivasertib in Kombination mit Fulvestrant. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.3.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cpivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Verstopfung

Für das Symptom Verstopfung, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Cpivasertib in Kombination mit Fulvestrant. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.3.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cpivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Belastung durch Haarausfall

Für die Belastung durch Haarausfall, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cpivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (PGIS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels PGIS, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (PGIC)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels PGIC, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23)

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Soziale Funktion

Für die Skala soziale Funktion, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen

von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Freude an Sex

Für die Freude an Sex, erhoben mittels EORTC QLQ-BR23, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Abbruch wegen UEs und PRO-CTCAE

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und PRO-CTCAE liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

Für die Endpunkte Diarrhö (UEs), Ausschlag makulo-papulös (UEs), Stomatitis (UEs) und Übelkeit (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Diarrhö (schwere UEs), Ausschlag makulo-papulös (schwere UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö (schwere UEs) und Ausschlag makulo-papulös (schwere UEs), zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant. Es ergibt sich jeweils ein

Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

2.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Lebermetastasen (ja vs. nein)

Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da die relevante Teilpopulation keine Männer umfasst.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Für den Endpunkt soziale Funktion erhoben mittels EORTC QLQ-C30 zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Lebermetastasen eine Effektmodifikation. Jedoch ist aus den Angaben des pU nicht ersichtlich wie sich die Patientinnen, die aufgrund fehlender Baseline- oder Postbaseline-Werte nicht in die Analyse eingehen, auf die jeweiligen Subgruppen aufteilen. Auf Basis der vorliegenden Daten ist es möglich, dass in einer Subgruppe weniger als 70 % der Patientinnen in die Analyse eingehen. Die Subgruppenanalysen zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine weiteren Effektmodifikationen.

Gemäß den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sollten ebenfalls Subgruppenanalysen hinsichtlich des biologischen Menopausenstatus (prä- / perimenopausal; postmenopausal) dargelegt werden. Mit Ausnahme des spezifischen UEs Stomatitis zeigen sich für das Subgruppenmerkmal Menopausenstatus keine übergreifenden Effektmodifikationen.

2.3.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 20).

Bestimmung der Endpunktkategorie für Endpunkte zu Nebenwirkungen

Für den nachfolgenden Endpunkt/die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser/diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist / sind. Für diesen Endpunkt / diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik

Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö erhoben mittels EORTC QLQ-C30 liegen jeweils keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Capivasertib + Fulvestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monaten) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. – 38,9 vs. n. e. – 20,0 HR: 0,57 [0,41; 0,79]; p: k. A. Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	1,8 vs. 1,9 HR: 1,04 [0,76; 1,44]; p = 0,808	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,3 vs. 2,7 HR: 0,86 [0,61; 1,22]; p = 0,397	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,9 vs. 3,7 HR: 1,57 [1,11; 2,26] ^c ; HR: 0,64 [0,44; 0,90] ^d ; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Dyspnoe	7,4 vs. 5,6 HR: 0,83 [0,57; 1,23]; p = 0,374	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	9,3 vs. 6,5 HR: 0,74 [0,49; 1,12]; p = 0,152	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	2,8 vs. 7,3 HR: 1,66 [1,15; 2,42]; HR: 0,60 [0,41; 0,87] ^d ; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Capivasertib + Fulvestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monaten) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Verstopfung	15,6 vs. 9,1 HR: 0,63 [0,40; 0,99]; p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Diarrhö	1,0 vs. 10,2 HR: 4,11 [2,79; 6,25]; HR: 0,24 [0,16; 0,36] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	5,7 vs. 6,4 HR: 1,33 [0,88; 2,02]; p = 0,193	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	n. e. vs. n. e. HR: 0,78 [0,47; 1,32]; p = 0,359	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	3,7 vs. 4,5 HR: 0,92 [0,64; 1,33]; p = 0,678	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	keine geeigneten Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGIS)	keine geeigneten Daten ^g	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	6,4 vs. 8,3 HR: 1,07 [0,71; 1,61]; p = 0,768	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (PGIC)	keine geeigneten Daten ^g	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Capivasertib + Fulvestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monaten) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	4,6 vs. 3,7 HR: 1,13 [0,78; 1,65]; p = 0,557	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	5,5 vs. 4,5 HR: 0,81 [0,56; 1,18]; p = 0,276	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,8 vs. 2,7 HR: 0,91 [0,65; 1,29]; p = 0,589	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	7,3 vs. 4,7 HR: 0,79 [0,54; 1,18]; p = 0,257	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	3,7 vs. 3,6 HR: 0,90 [0,63; 1,30]; p = 0,569	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	2,0 vs. 4,7 HR: 1,55 [1,08; 2,24]; HR: 0,65 [0,45; 0,93] ^d ; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
Körperbild	10,1 vs. 10,1 HR: 1,05 [0,69; 1,61]; p = 0,818	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 0,74 [0,41; 1,35]; p = 0,314	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	keine geeigneten Daten ^h	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	n. e. vs. 9,1 HR: 1,02 [0,66; 1,59]; p = 0,943	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Capivasertib + Fulvestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monaten) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,57 [0,83; 2,97]; p = 0,164	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 2,33 [1,51; 3,61]; HR: 0,43 [0,28; 0,66] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö (UEs)	0,4 vs. n. e. HR: 4,89 [3,50; 6,82]; HR: 0,20 [0,15; 0,29] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Ausschlag makulo-papulös (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,90 [2,44; 9,84]; HR: 0,20 [0,10; 0,41] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stomatitis (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,72 [1,32; 5,59]; HR: 0,37 [0,18; 0,76] ^d ; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (UEs),	n. e. vs. n. e. HR: 2,35 [1,47; 3,75]; HR: 0,43 [0,27; 0,68] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Capivasertib + Fulvestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monaten) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Diarrhö (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,77 [1,92; 11,85]; HR: 0,21 [0,08; 0,52]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Ausschlag makulo-papulös (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 6,12 [1,86; 20,07]; HR: 0,16 [0,05; 0,54] ^d ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Es liegen keine genaueren Angaben (weitere Nachkommastellen) vor. Die Abschätzung des Ausmaßes beruht auf den vorhandenen Informationen. d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. f. Bei 70 % bzw. 69 % der Patientinnen lag kein Baseline- oder Postbaselinescore vor. g. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 h. Bei 83 % bzw. 81 % der Patientinnen lag kein Baseline- oder Postbaselinescore vor.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 21 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Capivasertib + Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Appetitverlust (EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ soziale Funktion (EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Diarrhö (abgebildet in UEs, schwere UEs und Symptomskala Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Ausschlag makulo-papulös (abgebildet in UEs und schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stomatitis (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Übelkeit (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Symptomatik (PGIS), Gesundheitszustand (PGIC), Abbruch wegen UEs und PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit und unterschiedlichen Ausmaßes.

Der Vorteil von Capivasertib + Fulvestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben mit der Wahrscheinlichkeit eines Belegs und einem erheblichen Ausmaß. Demgegenüber stehen negative Effekte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Ausschlag makulo-papulös, Stomatitis und Übelkeit) als auch in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (schwere

UEs, Diarrhö und Ausschlag makulo-papulös) jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts und dem Ausmaß erheblich bzw. beträchtlich. Die negativen Effekte des Auftretens von Diarrhö werden auch durch das spezifische UE Diarrhö (UE) sowie die patientenberichtete Symptomatik (Diarrhö – EORTC QLQ-C30) abgebildet. Darüber hinaus zeigen sich weitere negative Effekte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für den Endpunkt soziale Funktion jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts und geringem Ausmaß. Diese negativen Effekte stellen den positiven Effekt jedoch nicht in Gänze infrage.

Zusammenfassend gib es für Patientinnen 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, die im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Capivasertib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant aus der Dossierbewertung A24-105 für Fragestellung 1 und Fragestellung 3:

- Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): für erwachsene Patientinnen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, die bisher keine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Capivasertib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium): für Patientinnen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Capivasertib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die nachfolgende Tabelle 22 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Capiasertib in Kombination mit Fulvestrant unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-105 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 22: Capiasertib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige 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 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen

Tabelle 22: Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^f
<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-Analogen 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. In die Studie CAPItello-291 und die Studie FAKTION (mit wenigen Ausnahmen, siehe Abschnitt 2.3.1) wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p>			

Tabelle 22: Capiwasertib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
AKT1: Protein Kinase B; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; G-BA: 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			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Capivasertib (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-105>.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht 1912: Capivasertib (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1130/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Capivasertib (Truqap); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1130/#dossier>.
4. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Fragestellung 1; vorgelegt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum IQWiG-Bericht 1912 [unveröffentlicht]. 2025.
5. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Fragestellung 3; vorgelegt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum IQWiG-Bericht 1912 [unveröffentlicht]. 2025.
6. 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.
7. 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); Clinical Study Report for China Cohort; study D3615C00001; Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
8. 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) [online]. [Zugriff: 31.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78.

9. 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) [online]. [Zugriff: 31.10.2024]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505042-25-00>.
10. AstraZeneca. Capivasertib+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>.
11. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2023; 388(22): 2058-2070. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131>.
12. 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.
13. 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>.
14. Howell SJ, Casbard A, Carucci M et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2022; 23(7): 851-864. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00284-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00284-4).
15. Jones RH, Casbard A, Carucci M et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020; 21(3): 345-357. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30817-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30817-4).
16. AstraZeneca. TRUQAP 160 mg/-200 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 07.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. 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.

18. 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>.
19. 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>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
21. Tolstrup LK, Bastholt L, Zwisler AD et al. Selection of patient reported outcomes questions reflecting symptoms for patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. *J Patient Rep Outcomes* 2019; 3(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0111-8>.
22. Taarnhoj GA, Lindberg H, Johansen C, Pappot H. Patient-reported outcomes item selection for bladder cancer patients in chemo- or immunotherapy. *J Patient Rep Outcomes* 2019; 3(1): 56. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0141-2>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Ergebnisgraphen

A.1 Kaplan-Meier-Kurven zur Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)

Gesamtüberleben

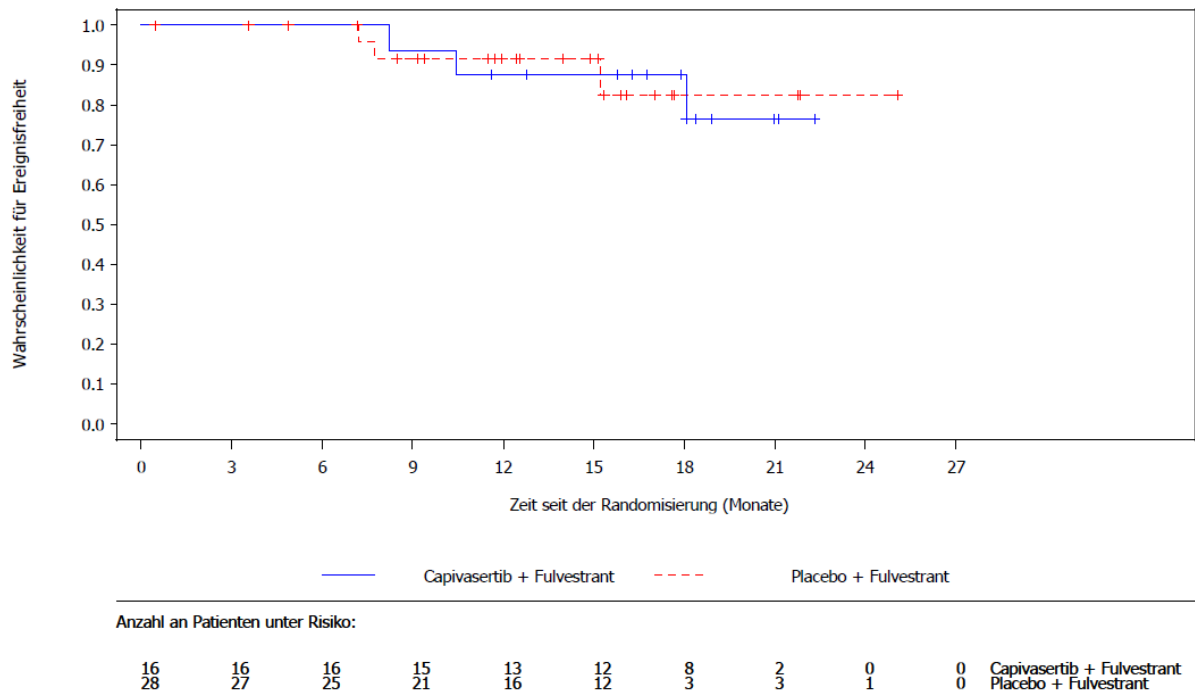


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

Symptomatik – EORTC QLQ-C30

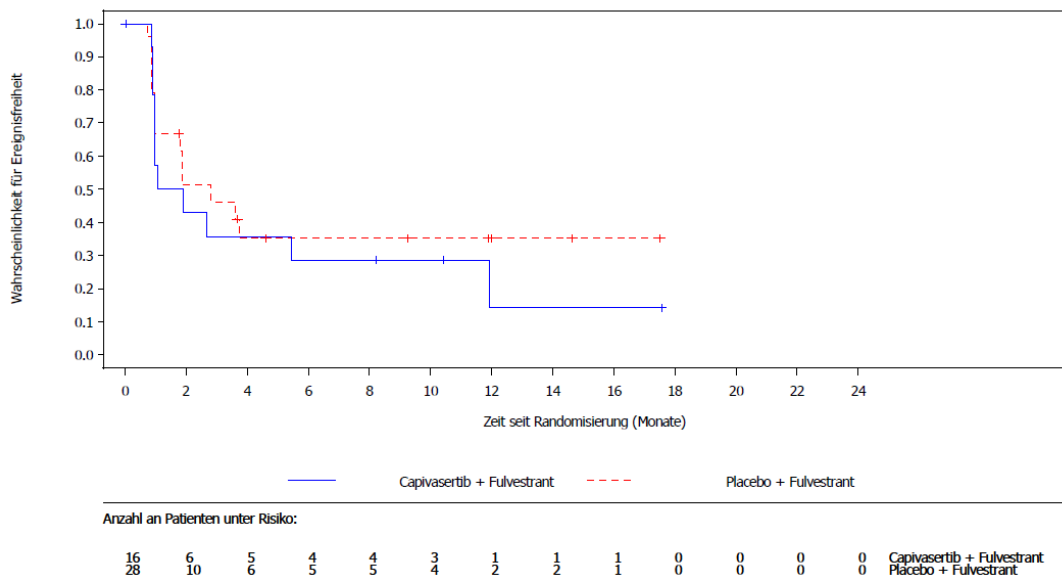


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

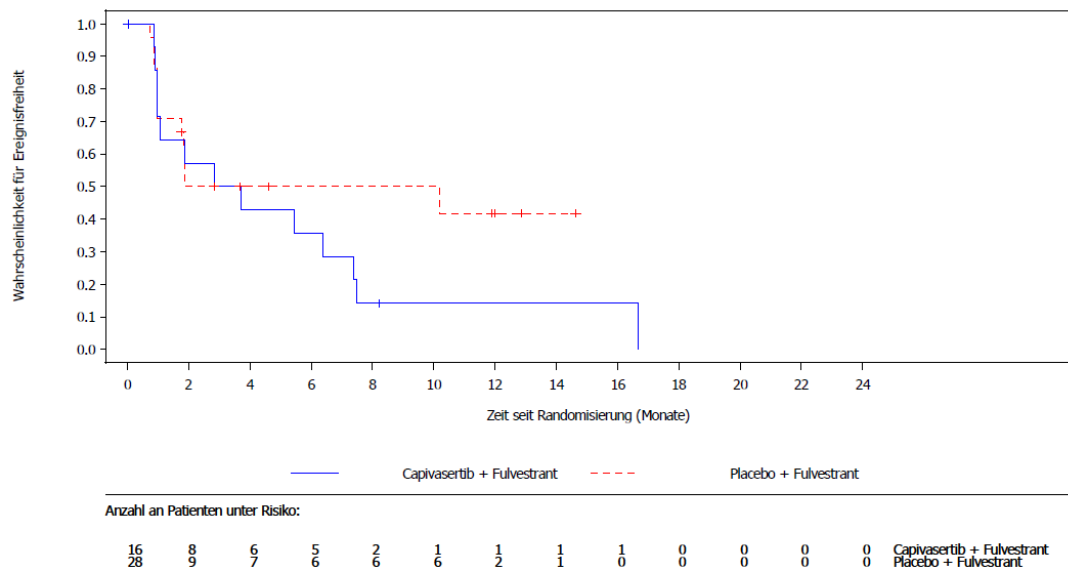


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

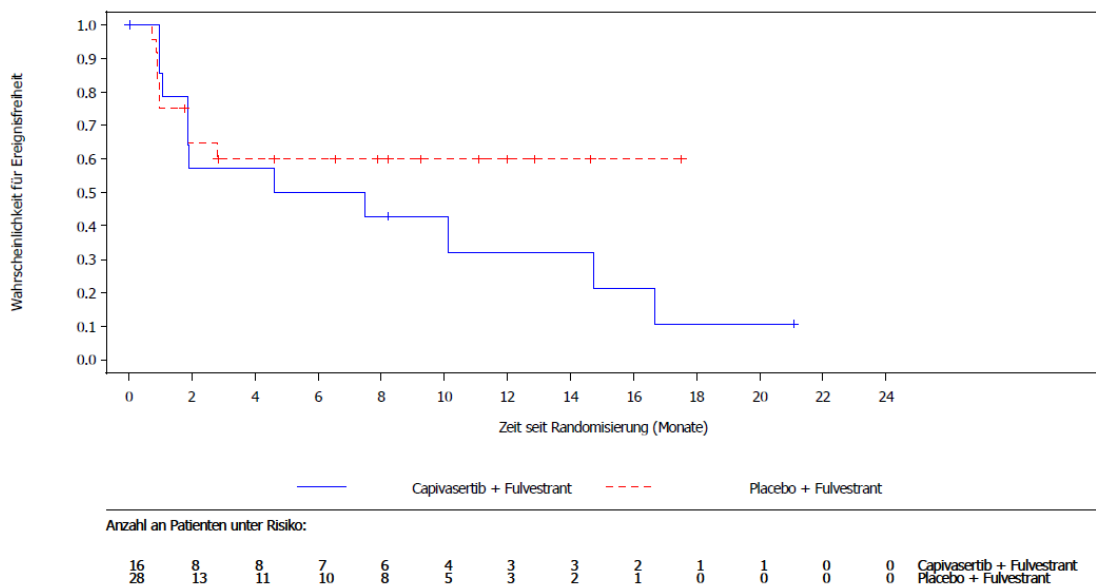


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

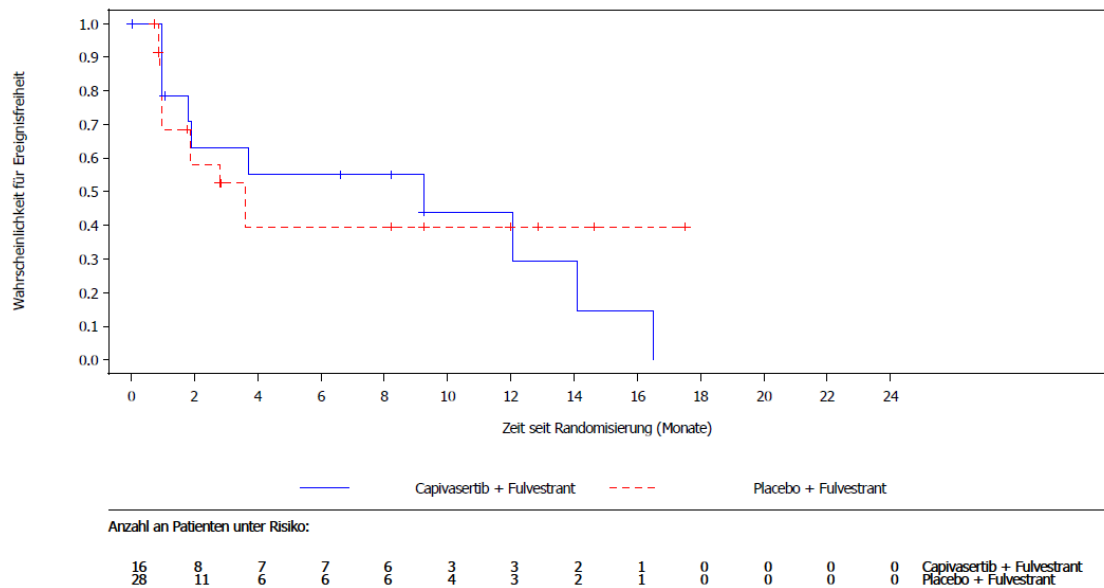


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

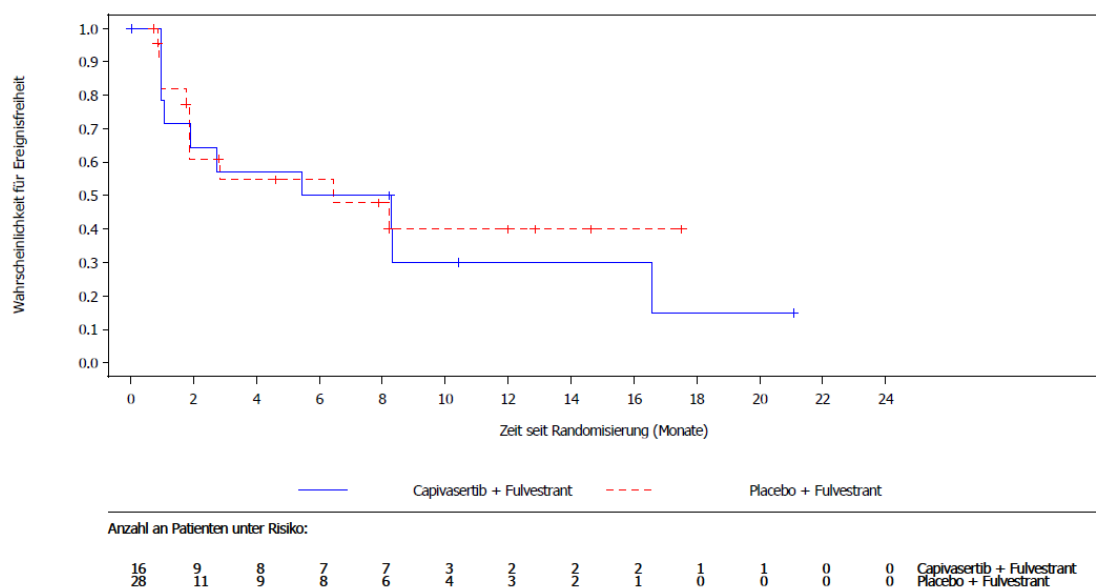


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

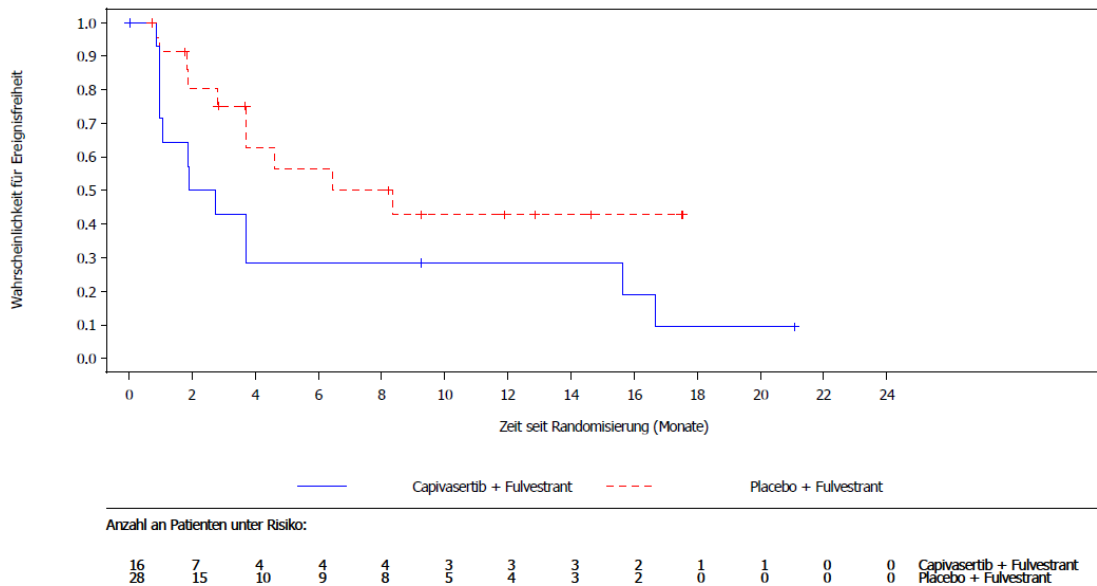


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

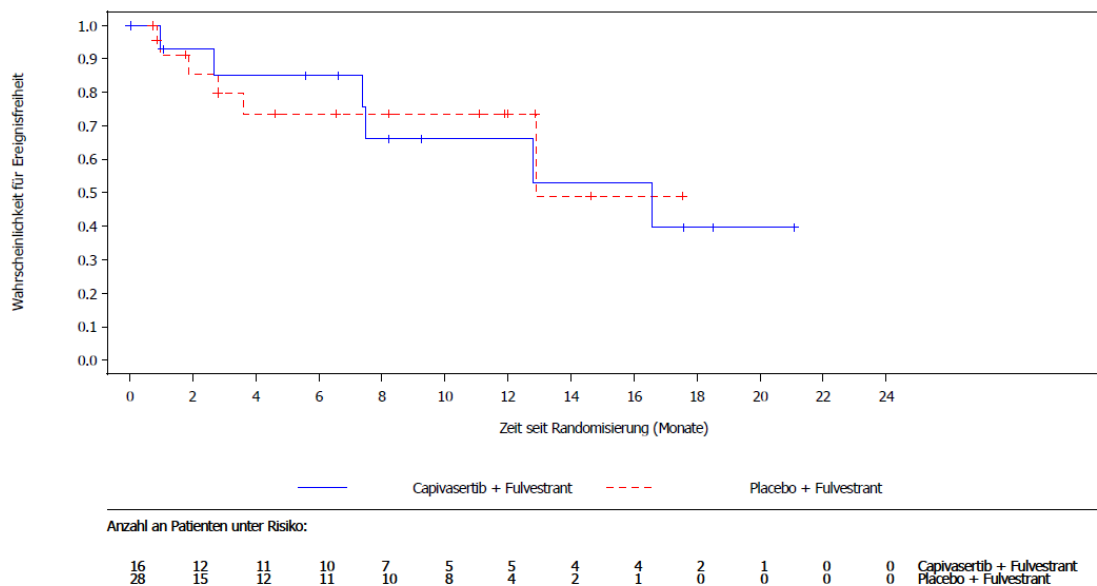


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Verstopfung), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

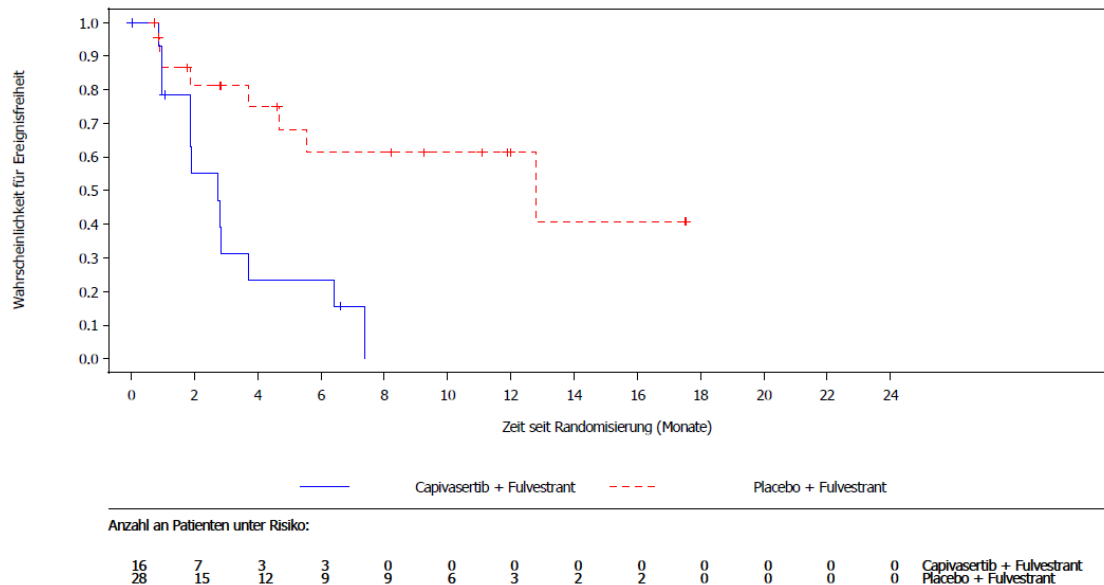


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

Symptomatik – EORTC QLQ-BR23

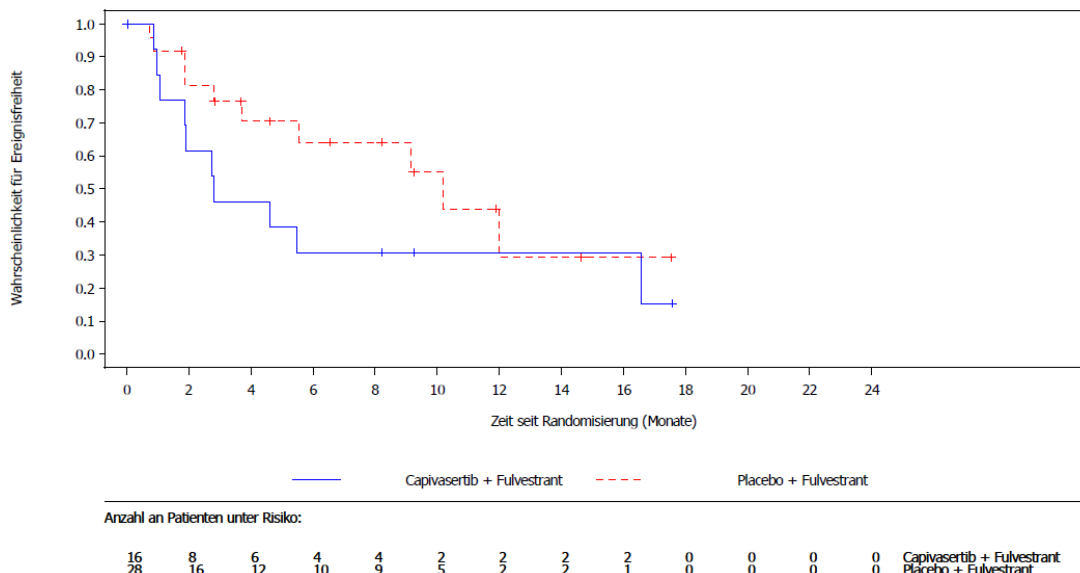


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

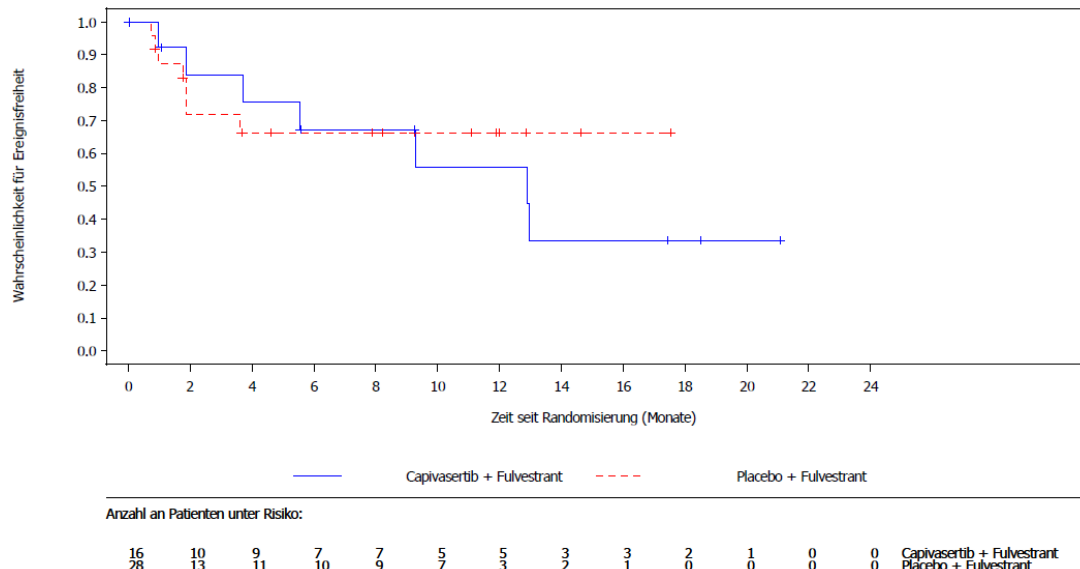


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Symptome im Brustbereich), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

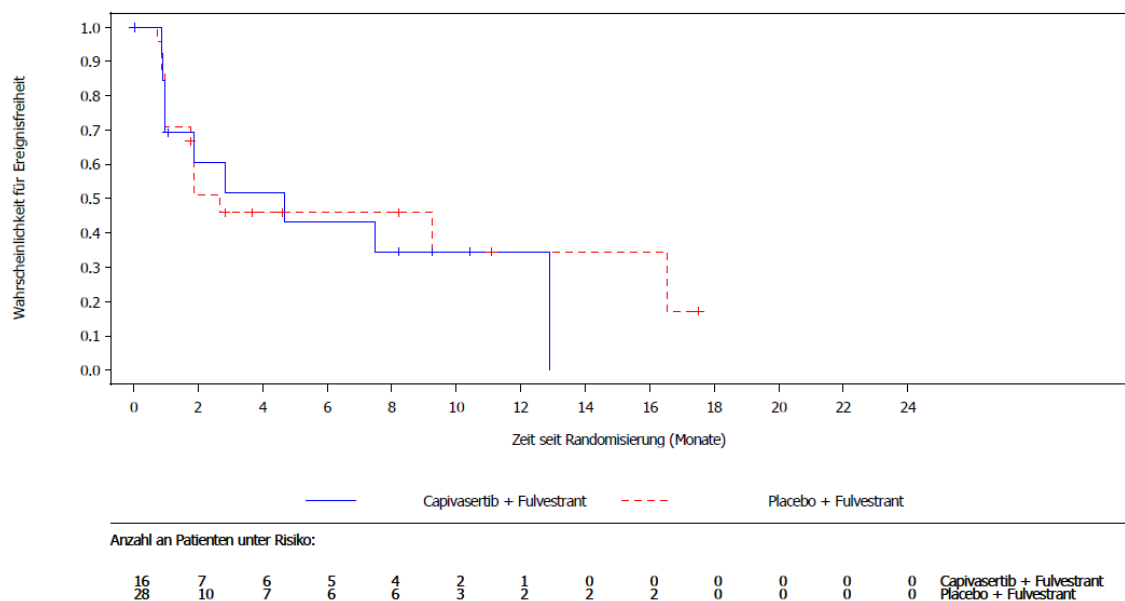


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Symptome im Armbereich), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

Gesundheitszustand – EQ-5D VAS

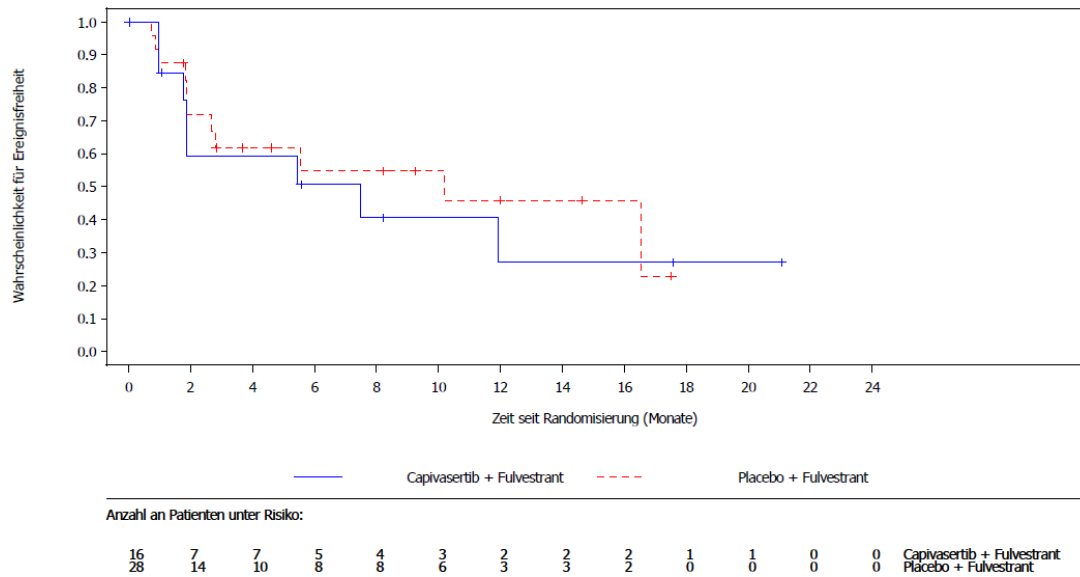


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – EORTC QLQ-C30

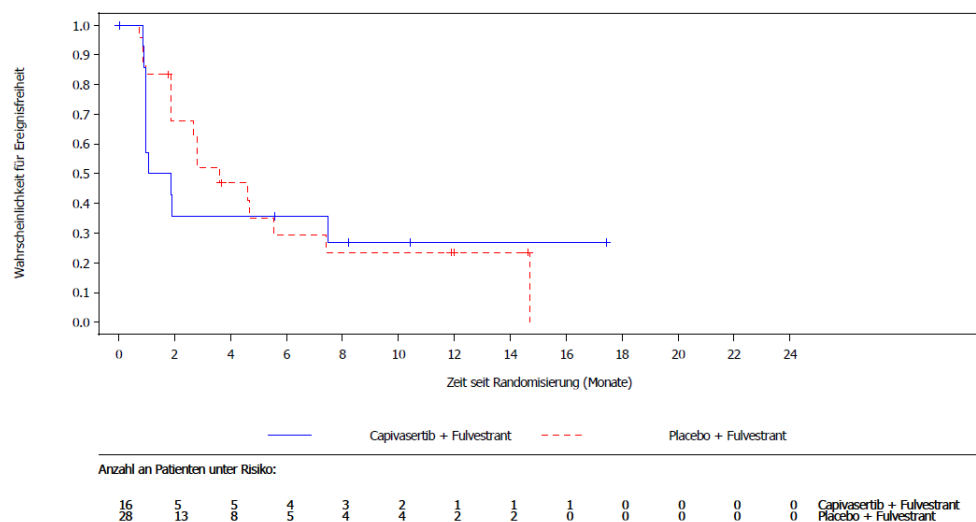


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

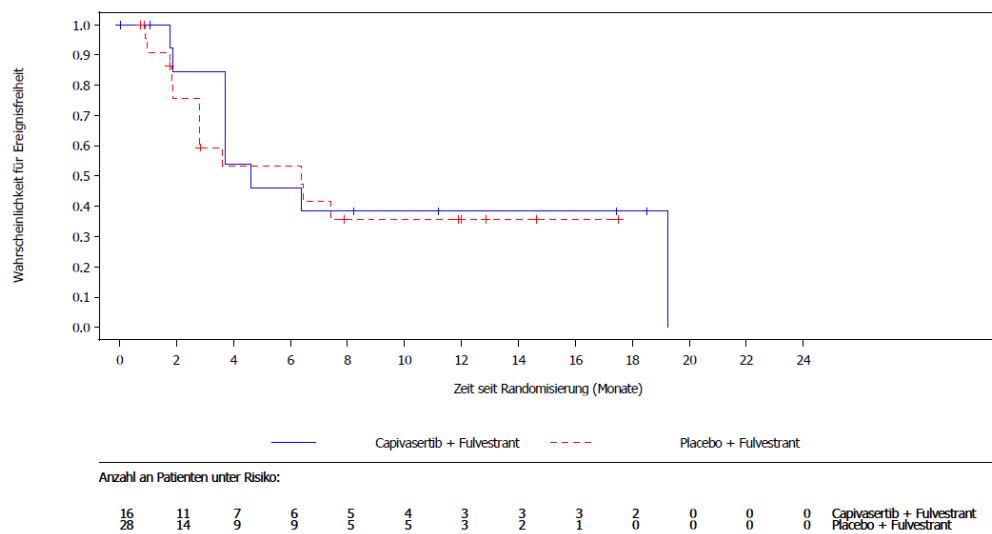


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

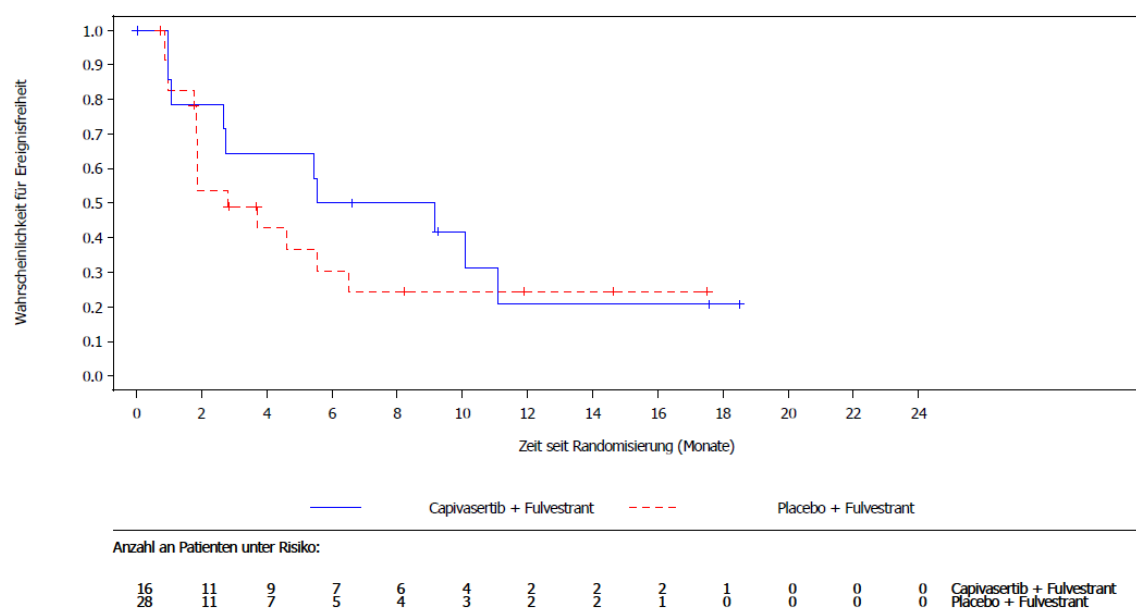


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

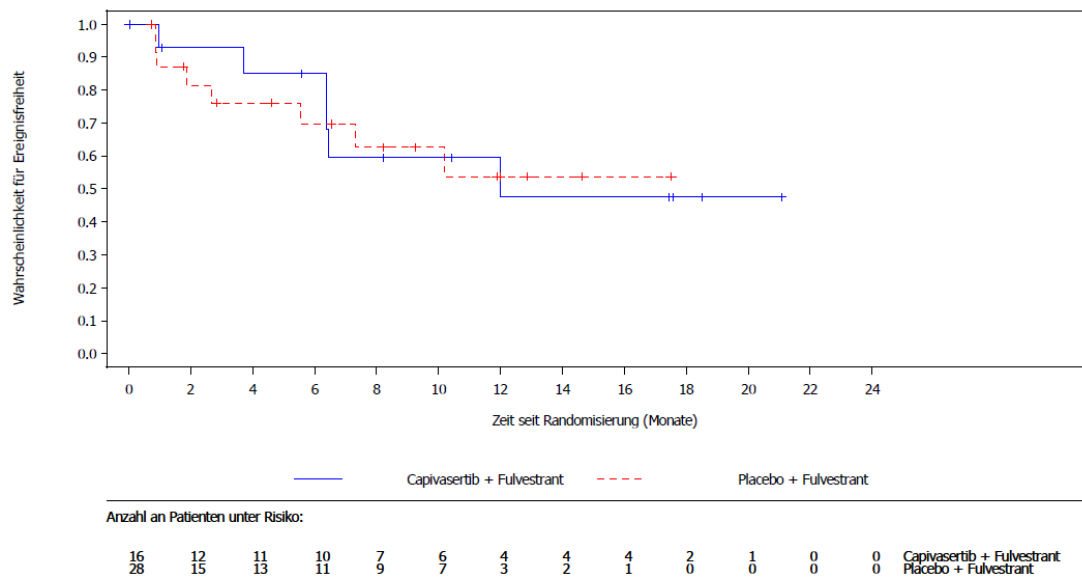


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

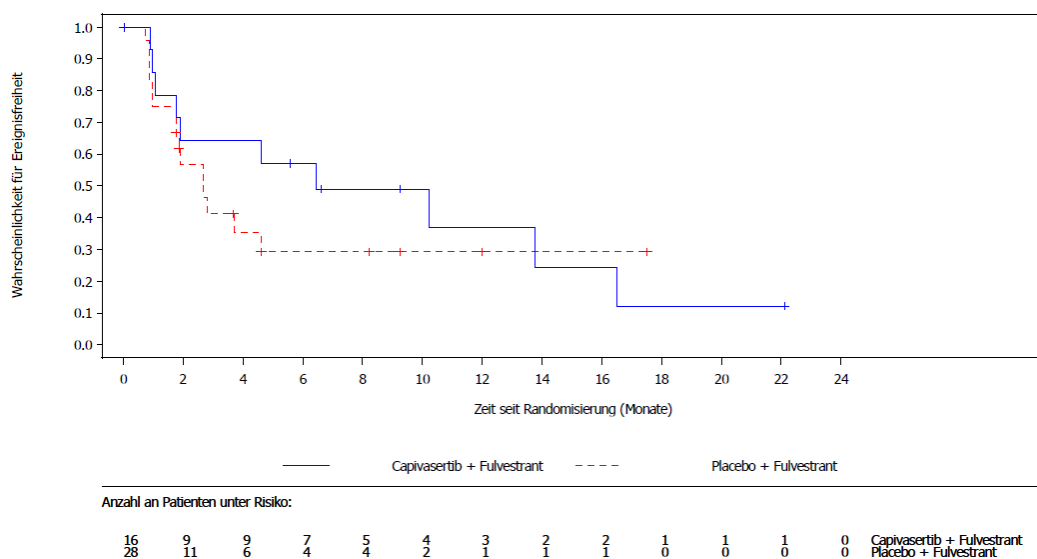


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

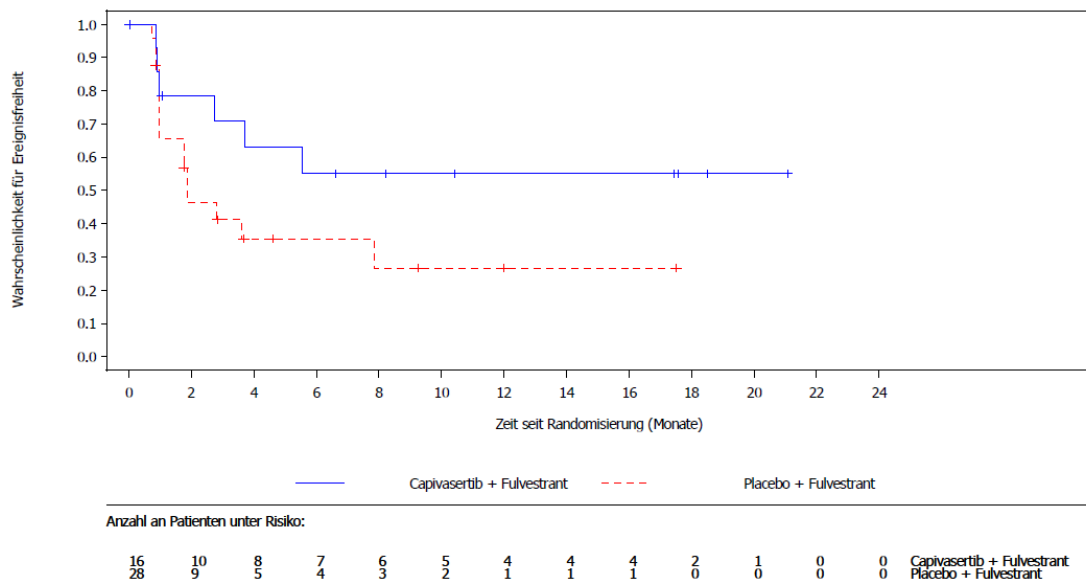


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – EORTC QLQ-BR23

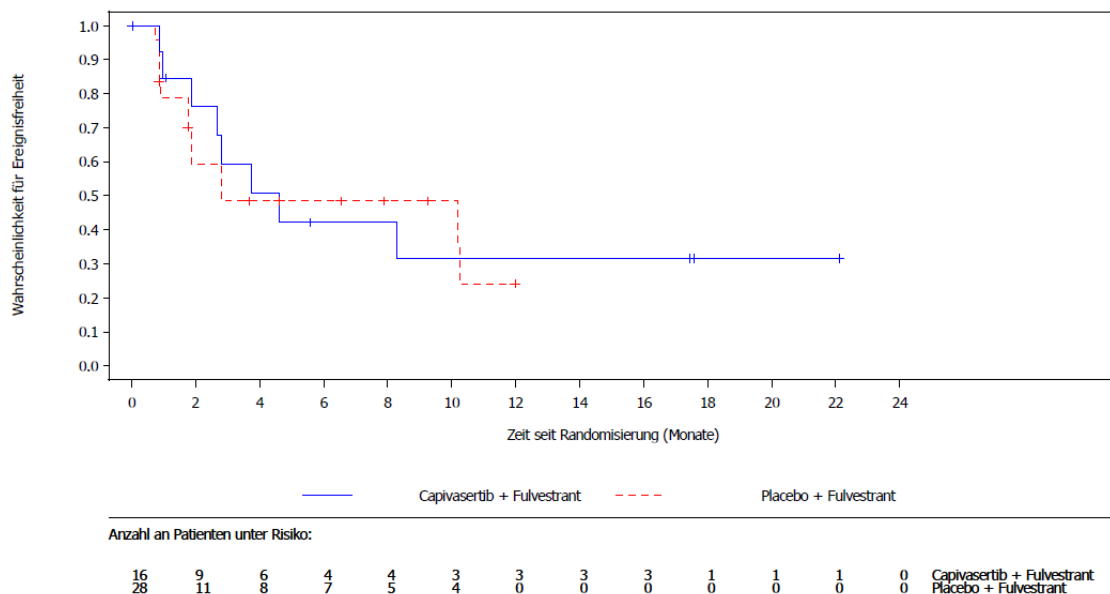


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 – Körperbild, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

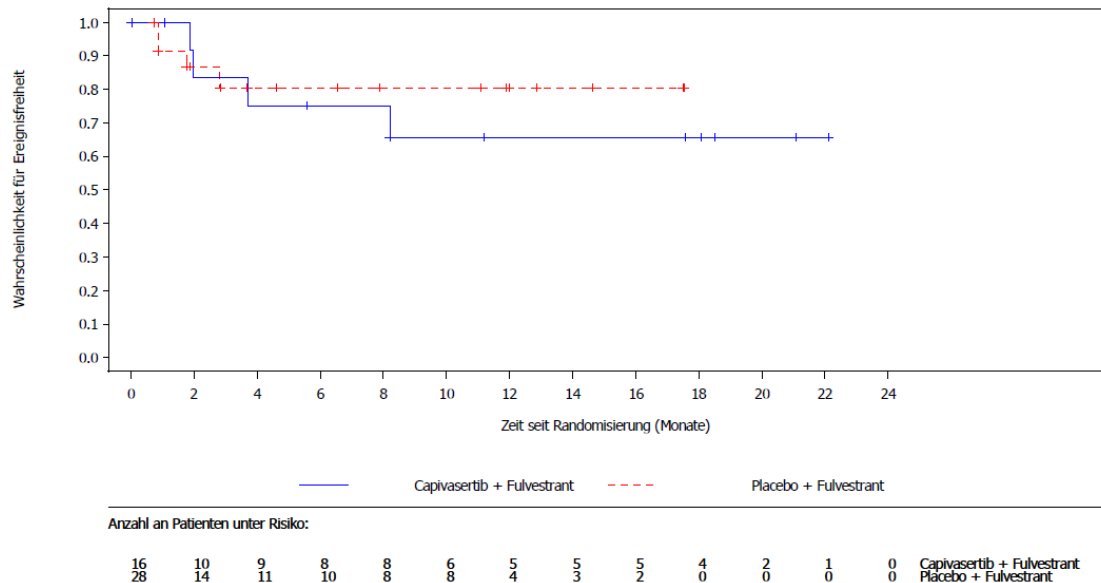


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Aktivität, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

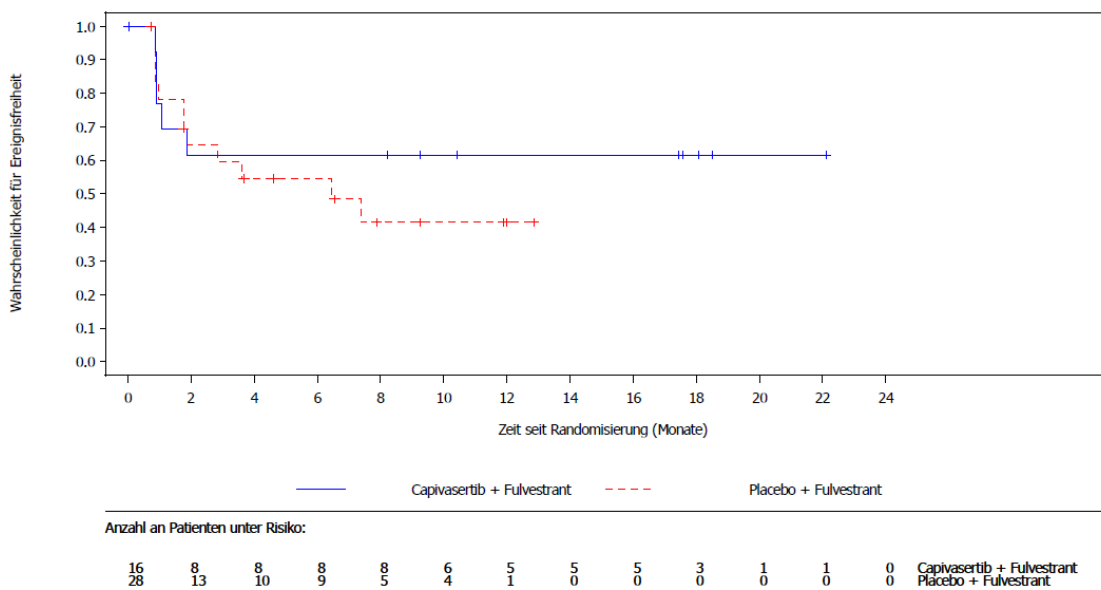


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

Nebenwirkungen

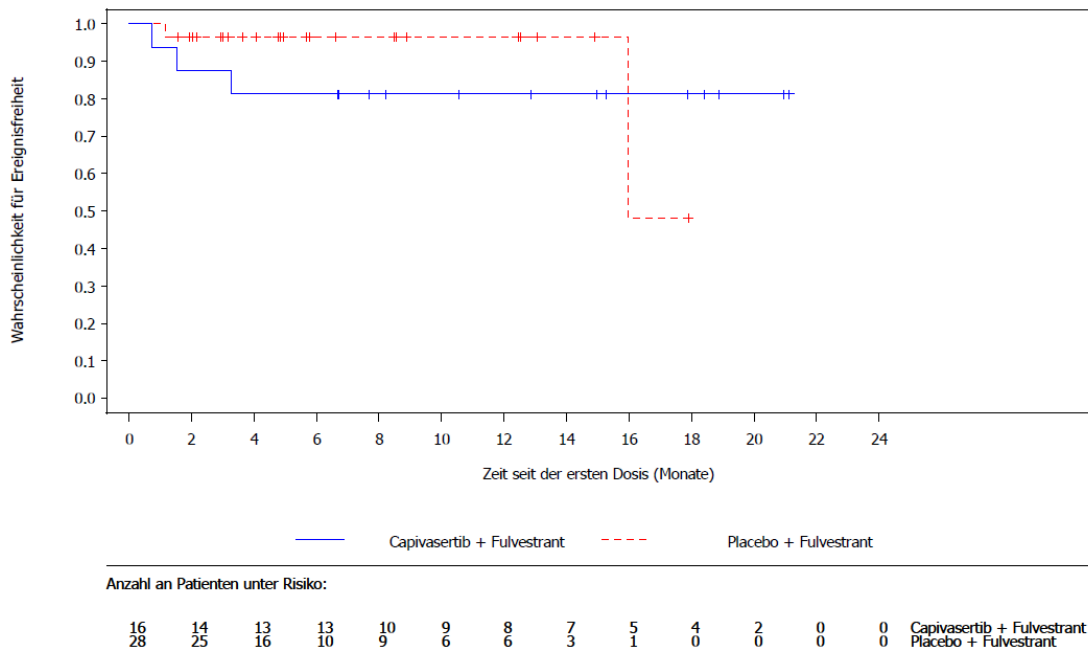


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

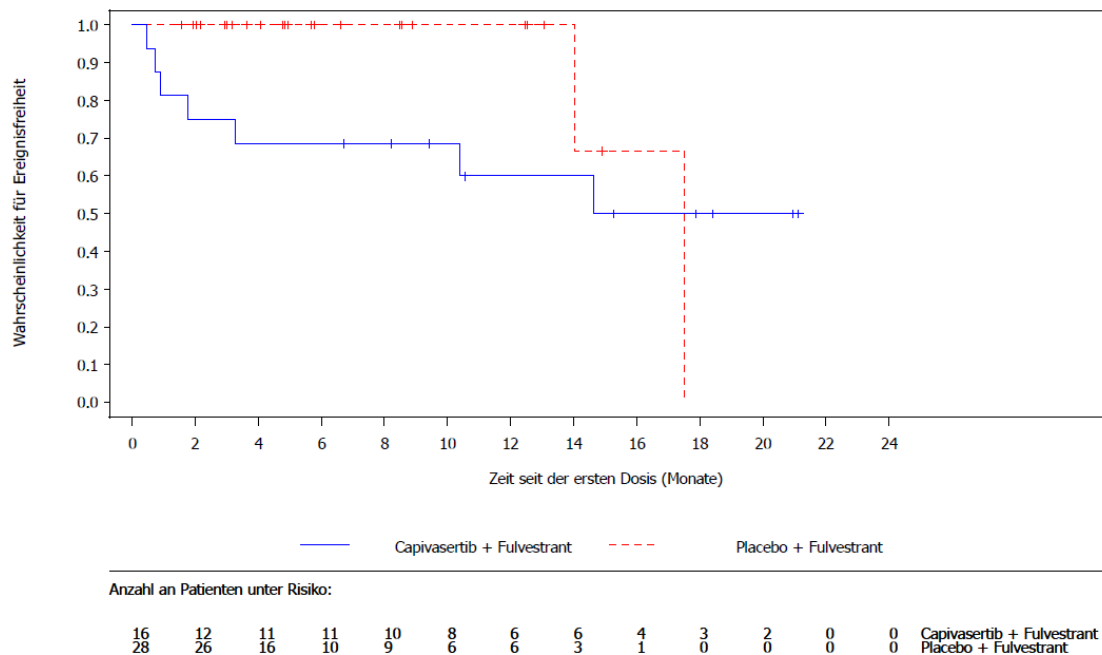


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

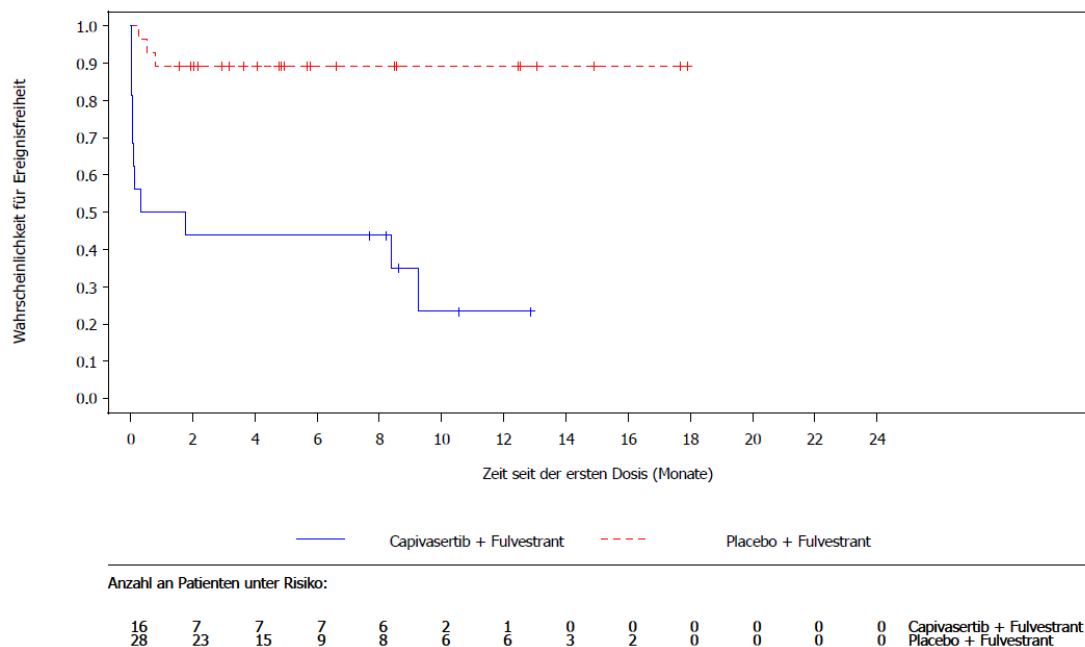


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

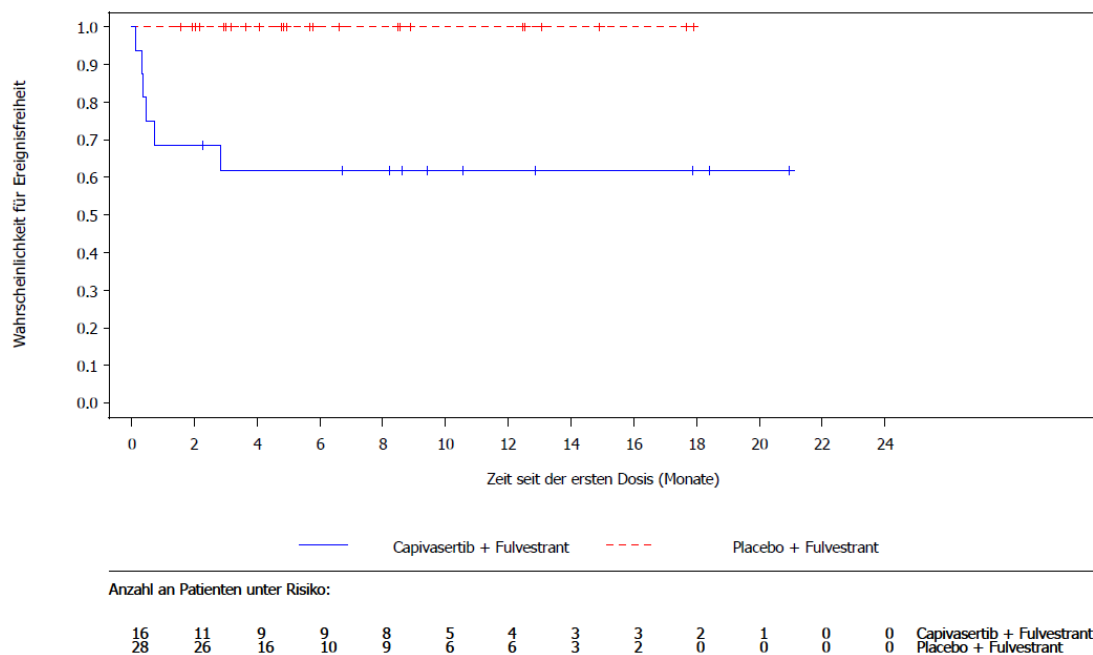


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Ausschlag makulo-papulös (PT, UEs), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

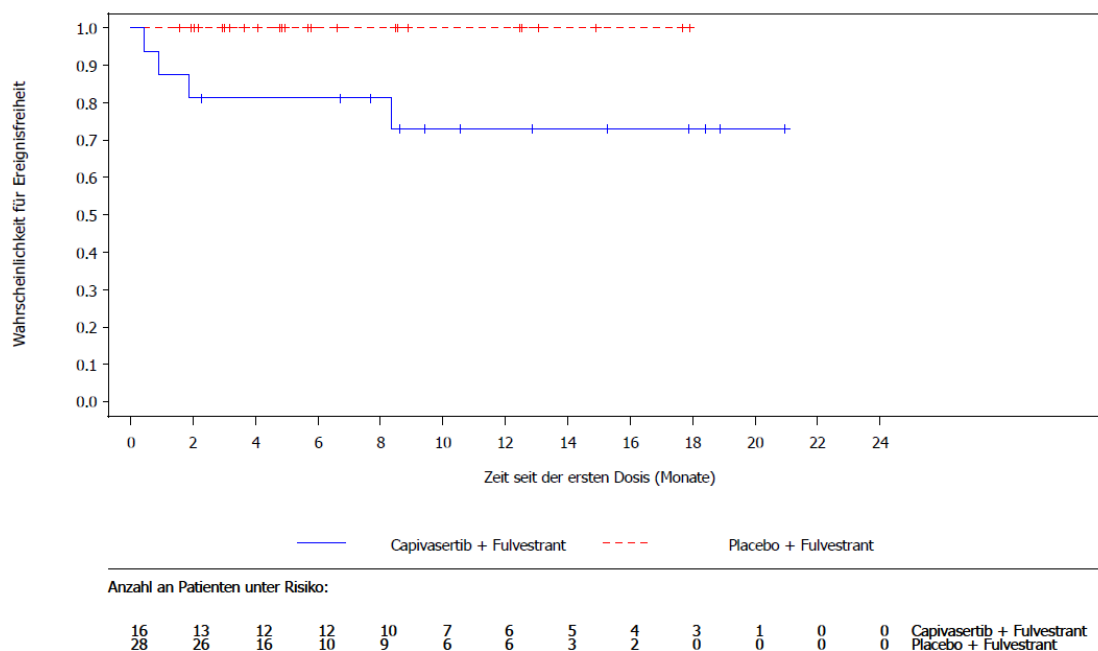


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stomatitis (PT, UEs), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

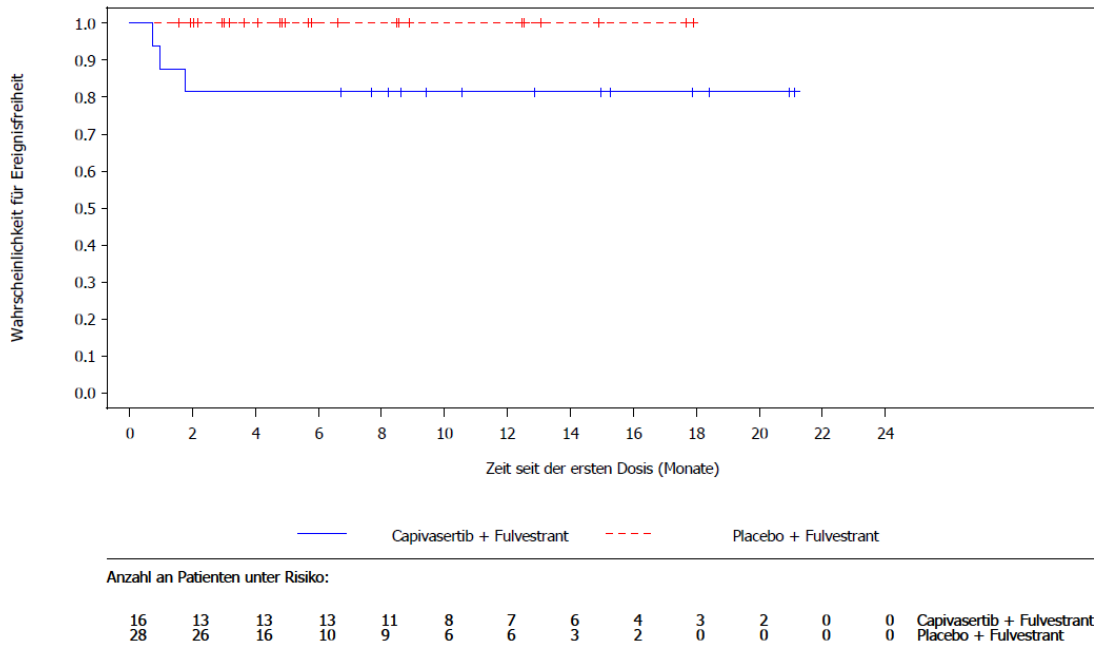


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

A.2 Kaplan-Meier-Kurven zur Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Gesamtüberleben

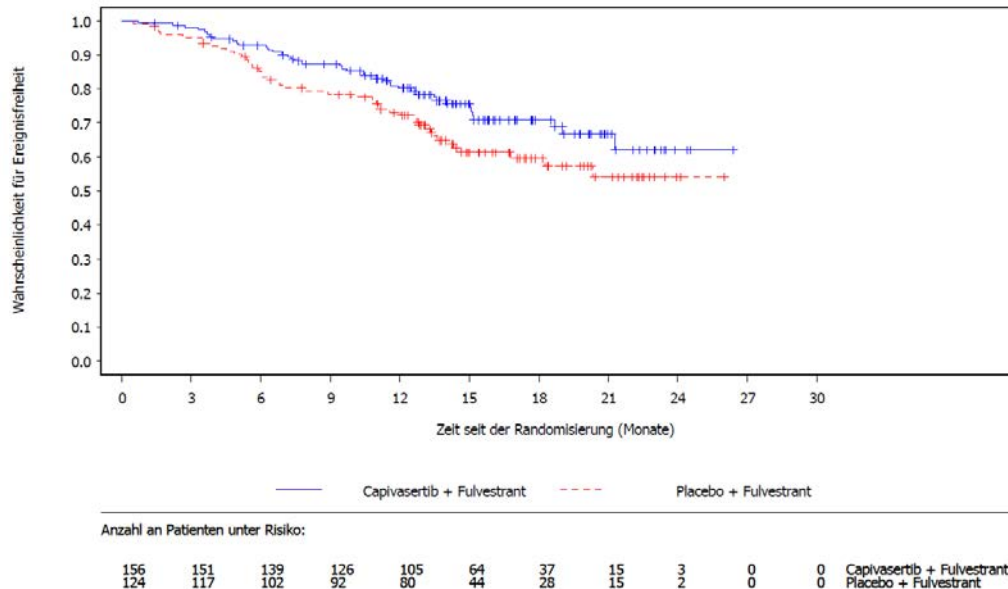


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte der Studie CAPitello-291

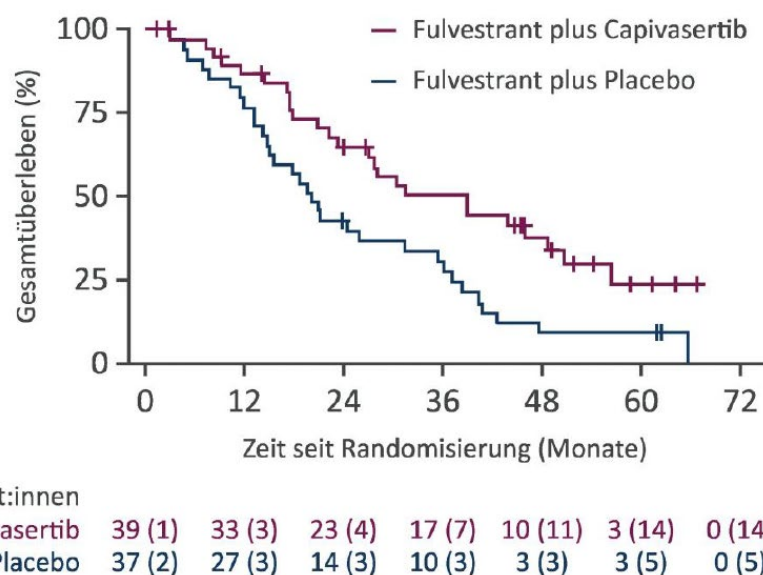


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie FAKTION, Datenschnitt: 25.11.2021, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Symptomatik – EORTC QLQ-C30

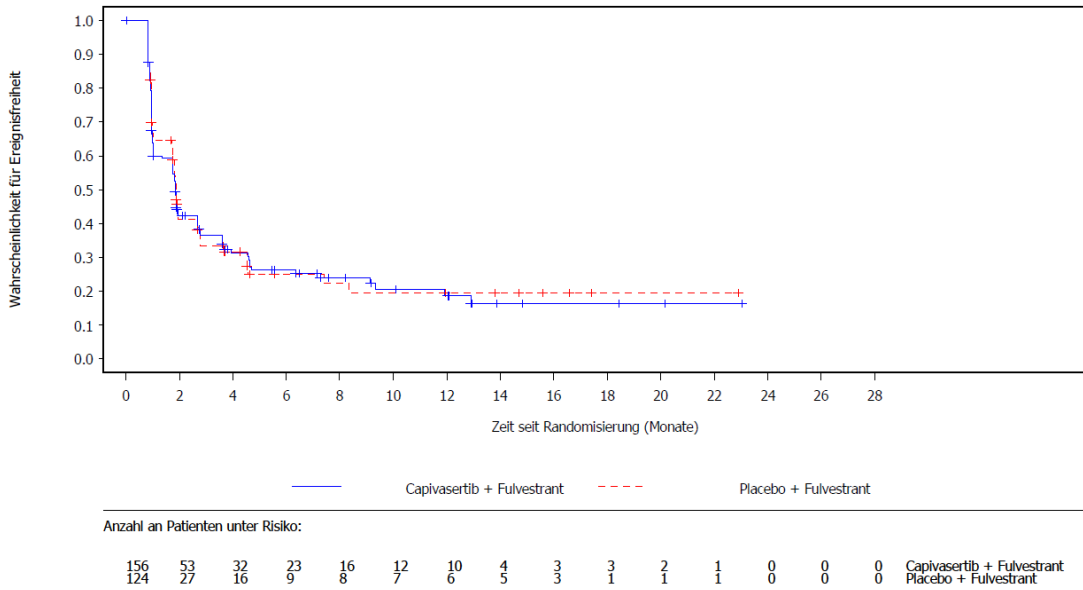


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

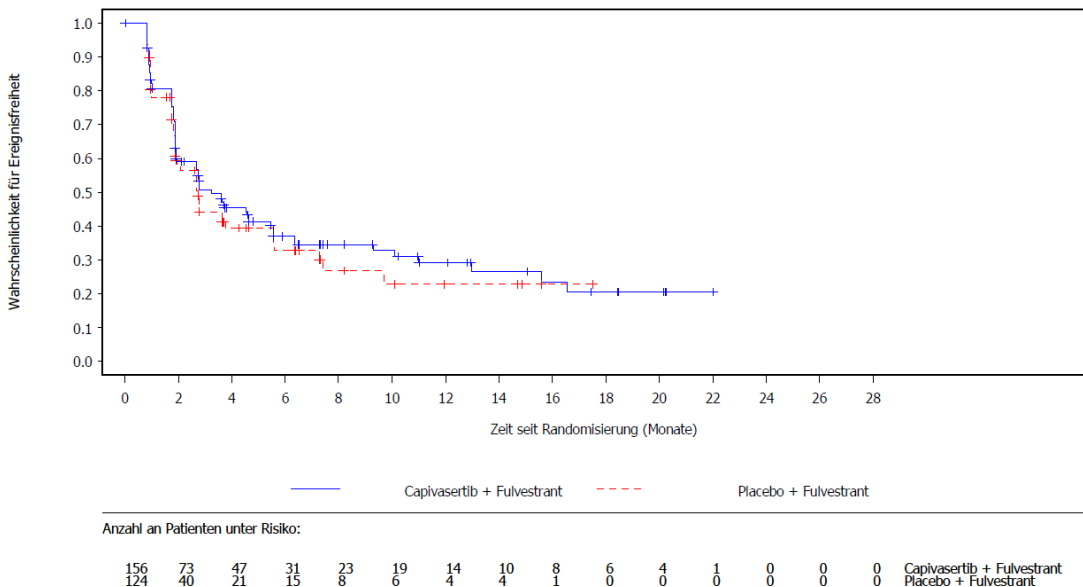


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

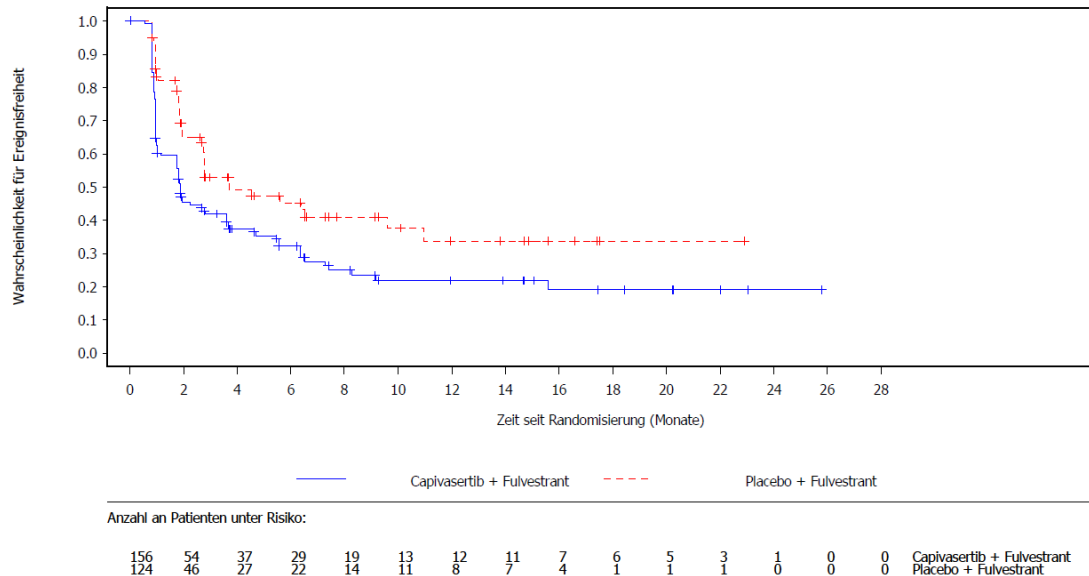


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

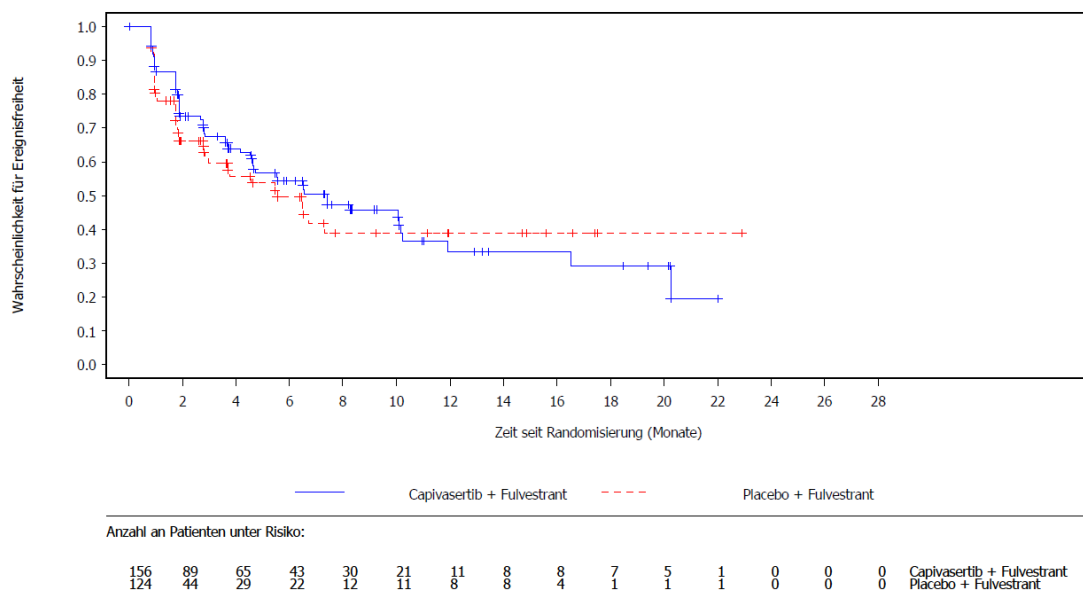


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

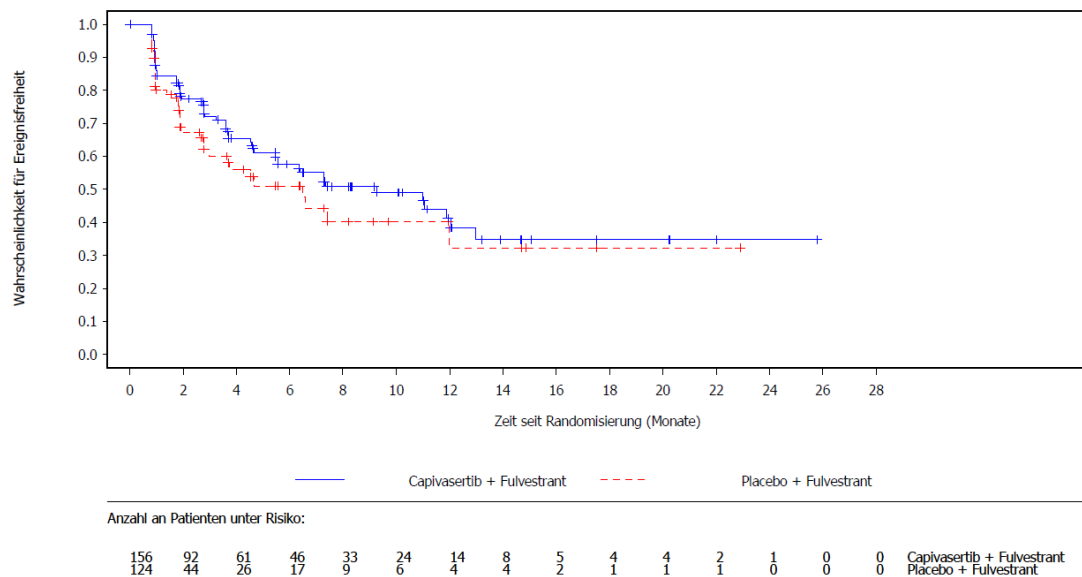


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

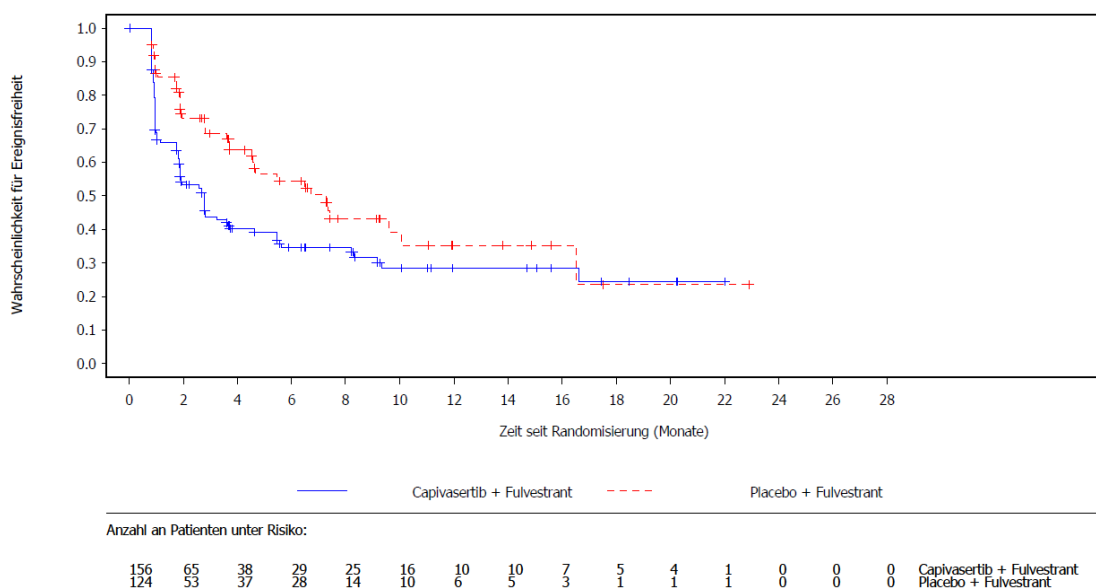


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

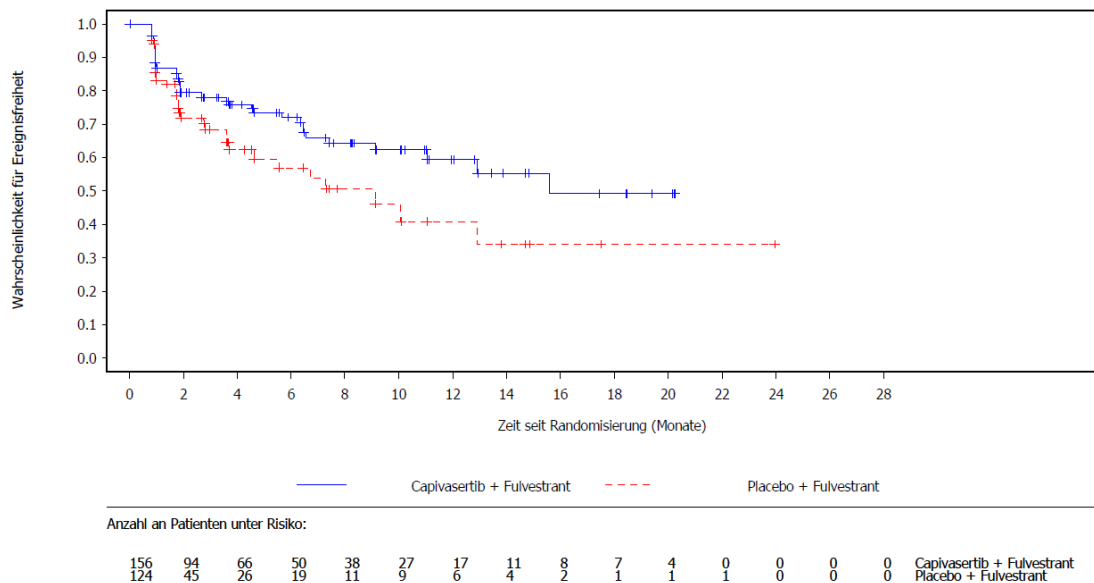


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Verstopfung), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

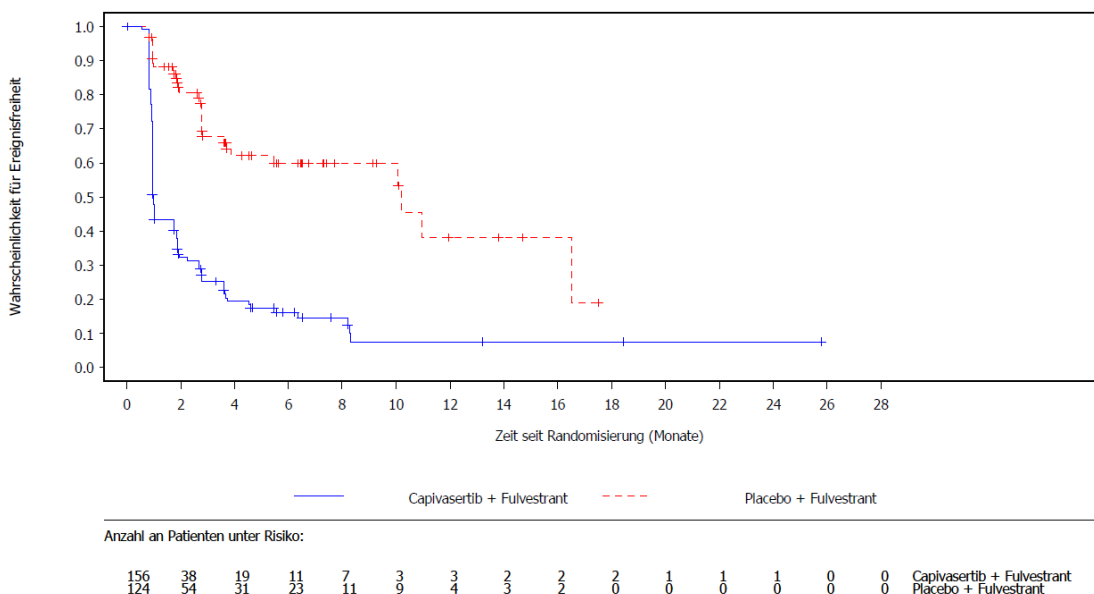


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

Symptomatik – EORTC QLQ-BR23

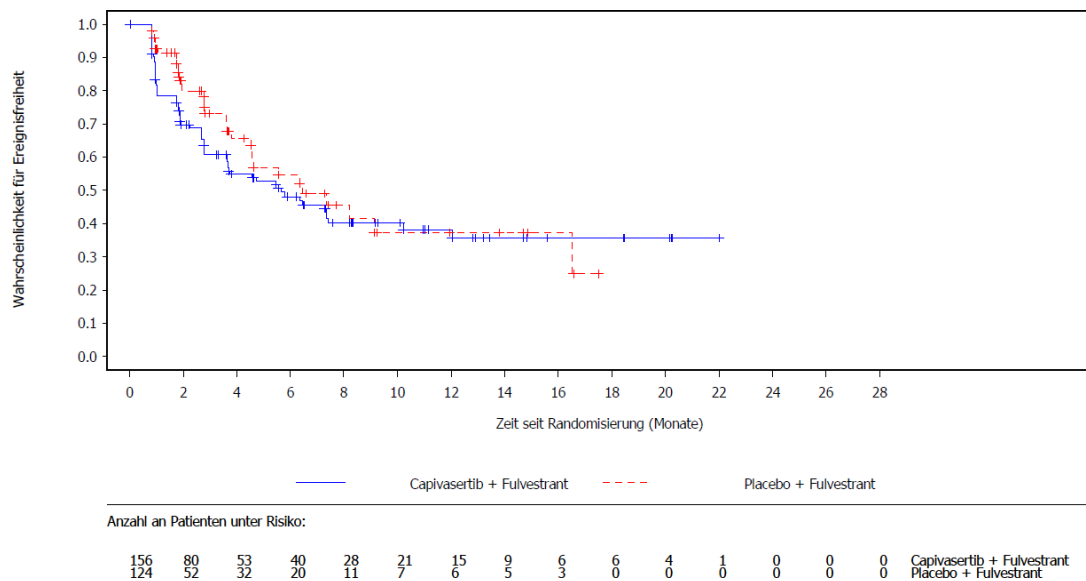


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

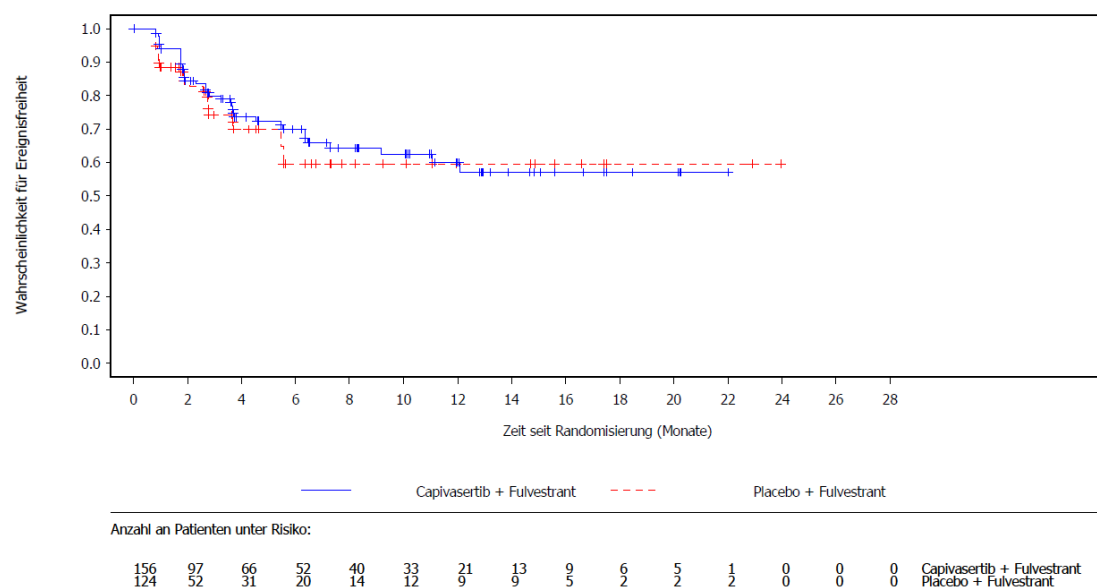


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Symptome im Brustbereich), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

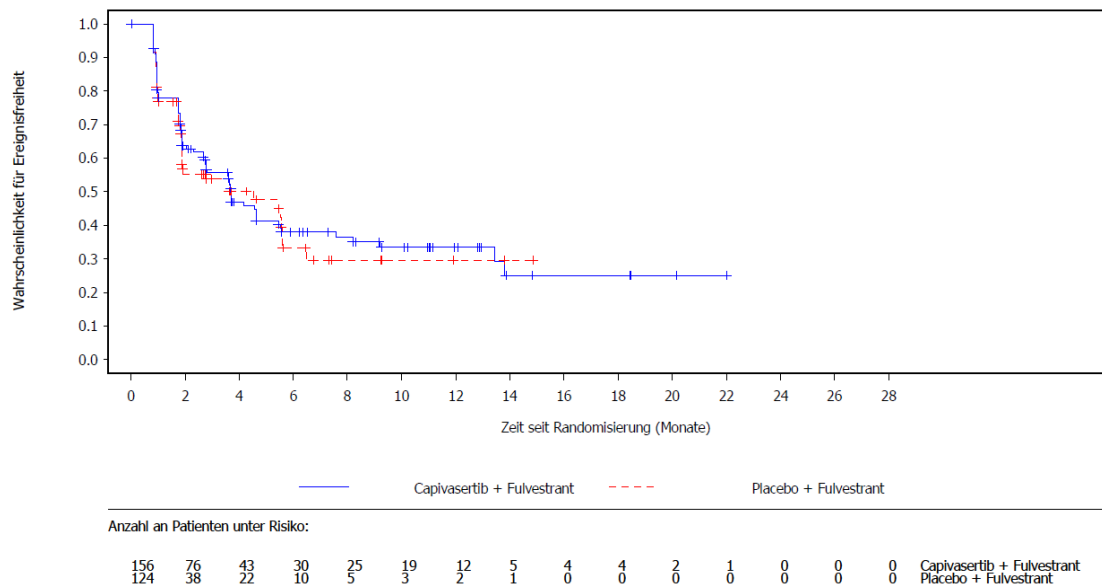


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Symptome im Armbereich), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

Gesundheitszustand – EQ-5D VAS

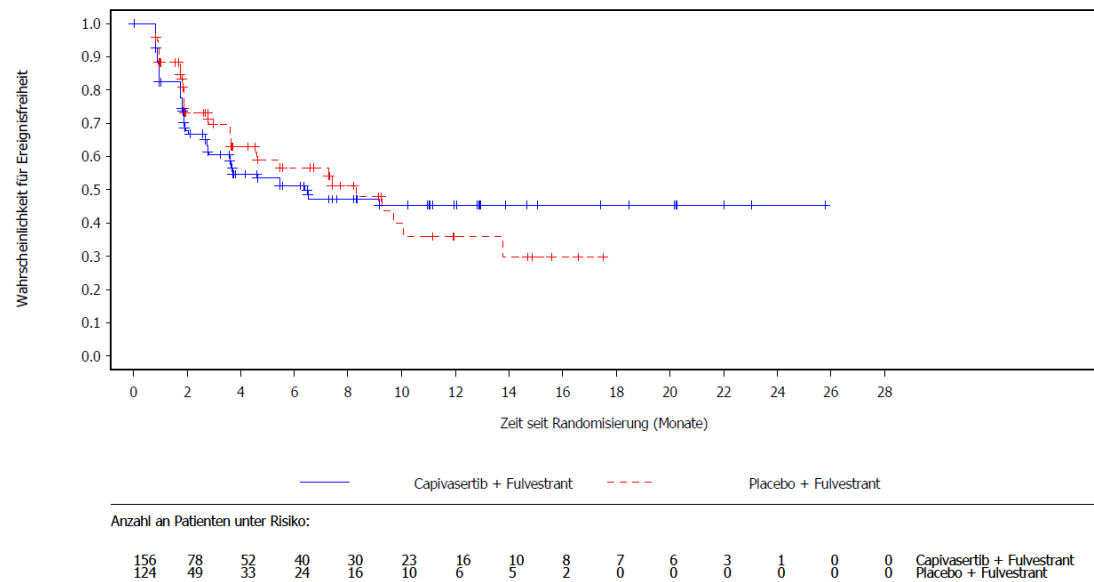


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – EORTC QLQ-C30

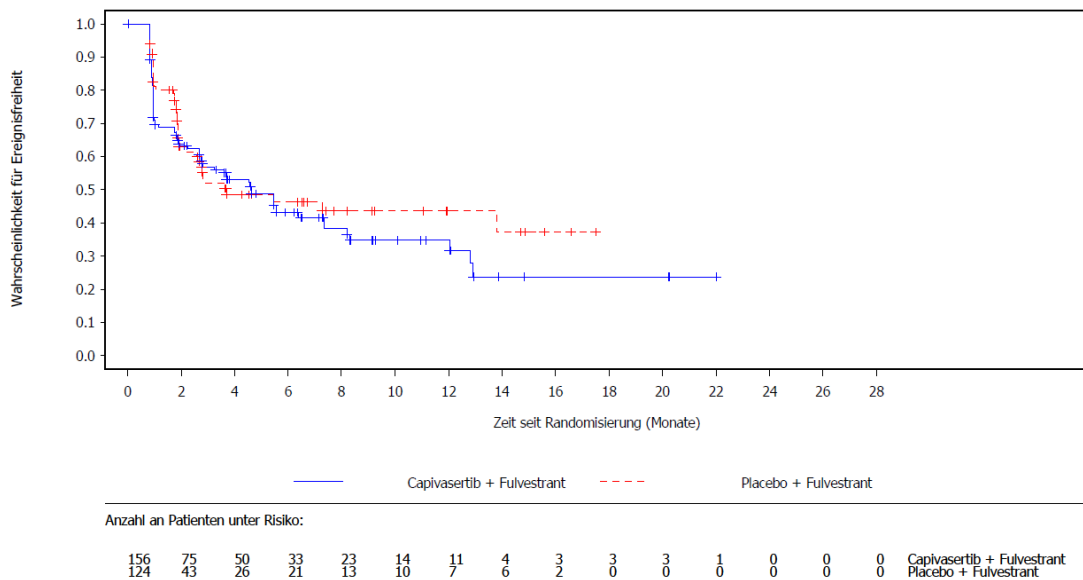


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

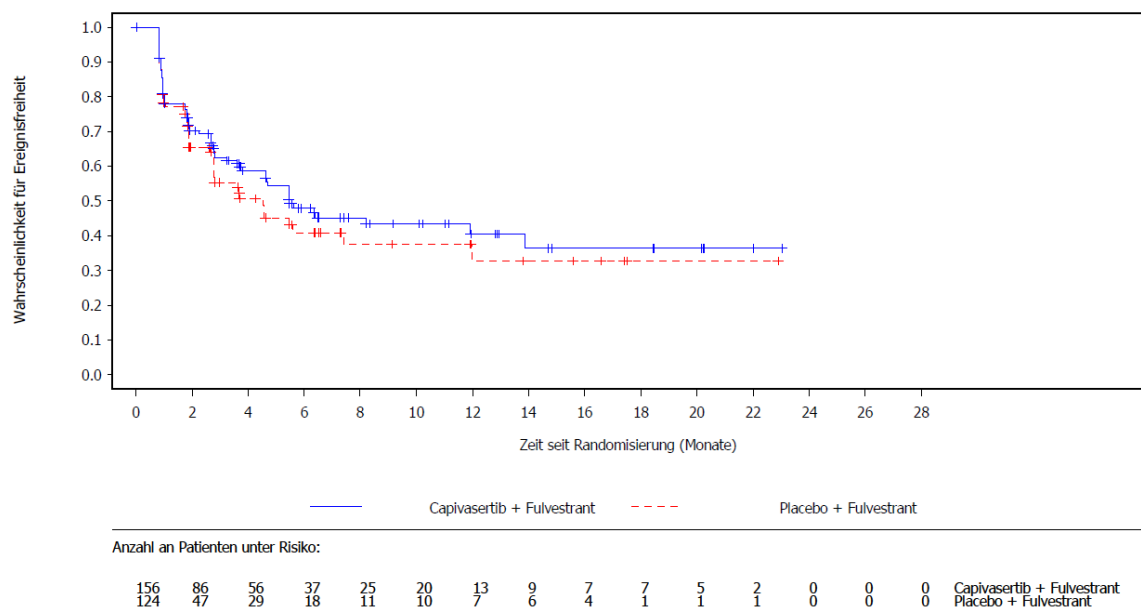


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

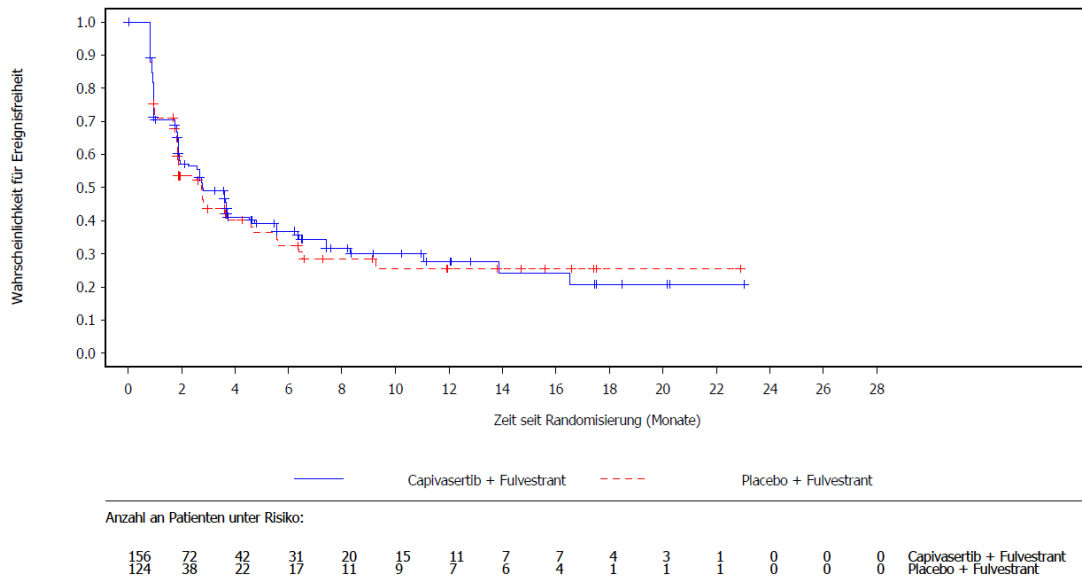


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

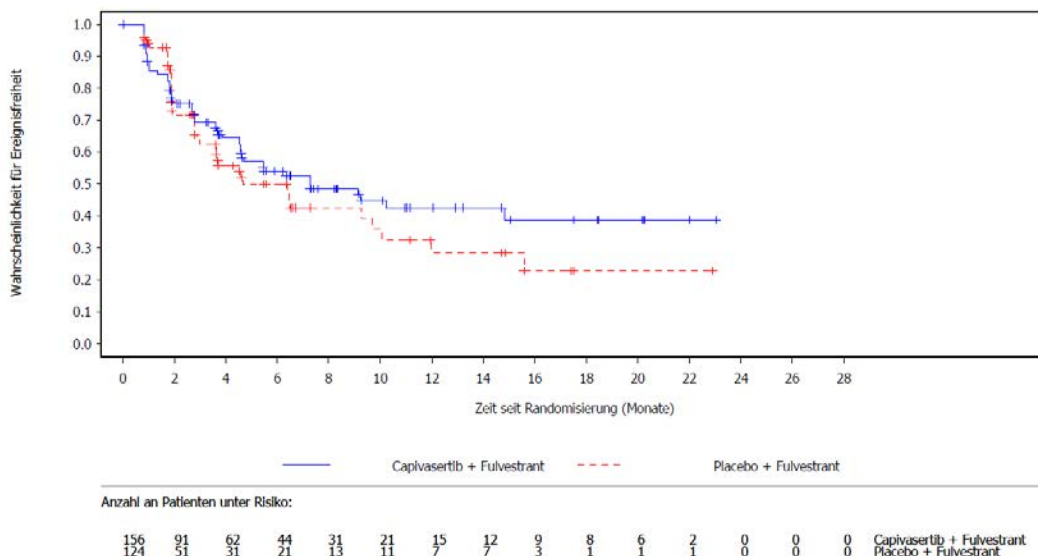


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

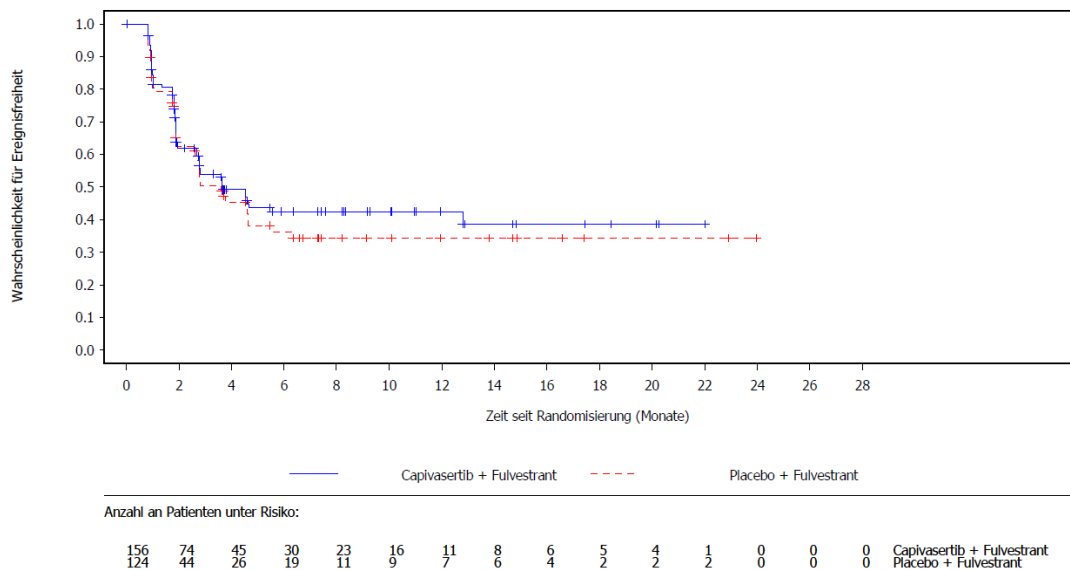


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

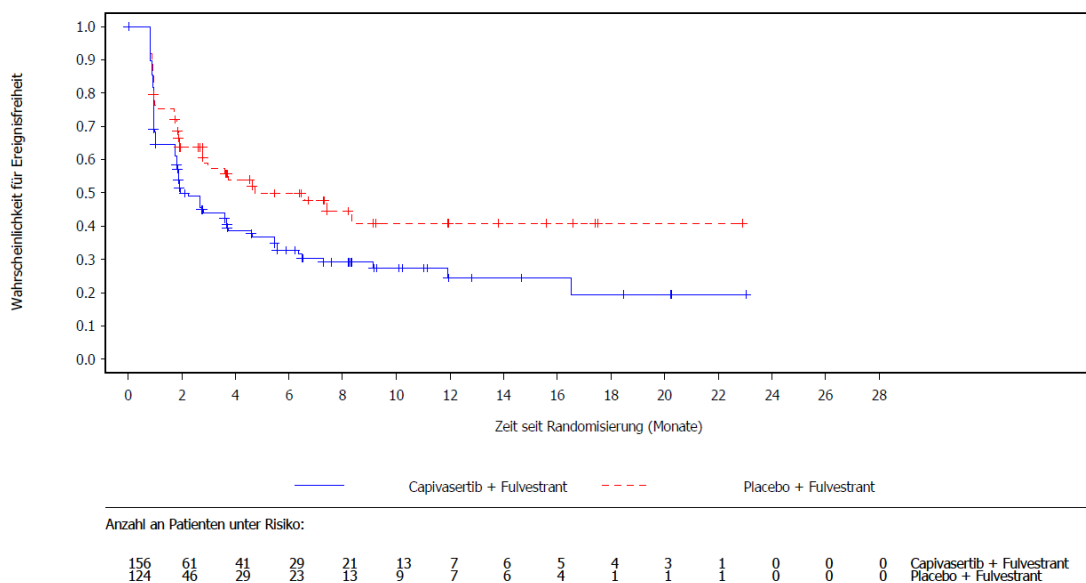


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – EORTC QLQ-BR23

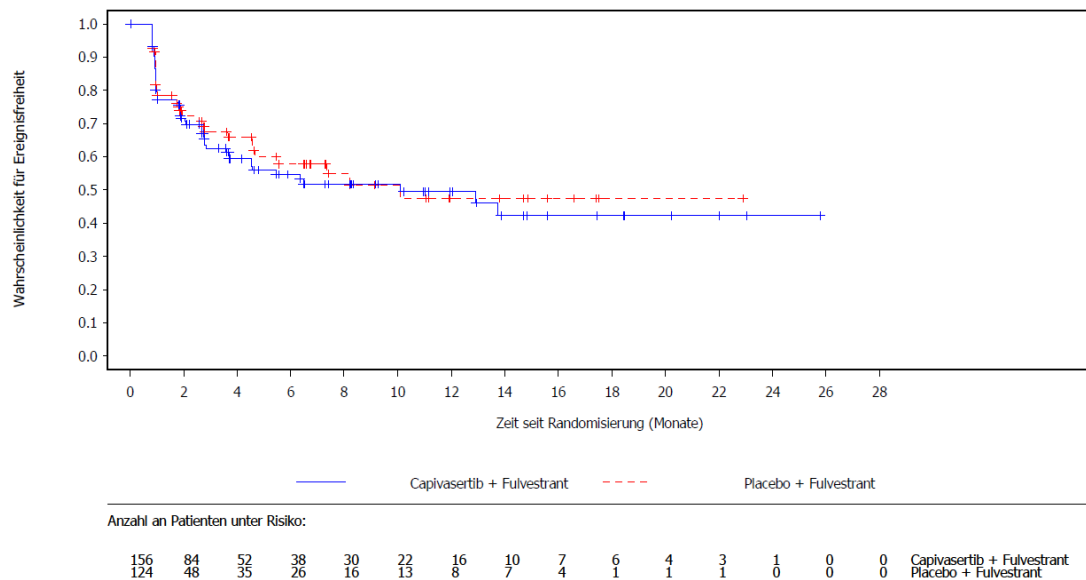


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 – Körperbild, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

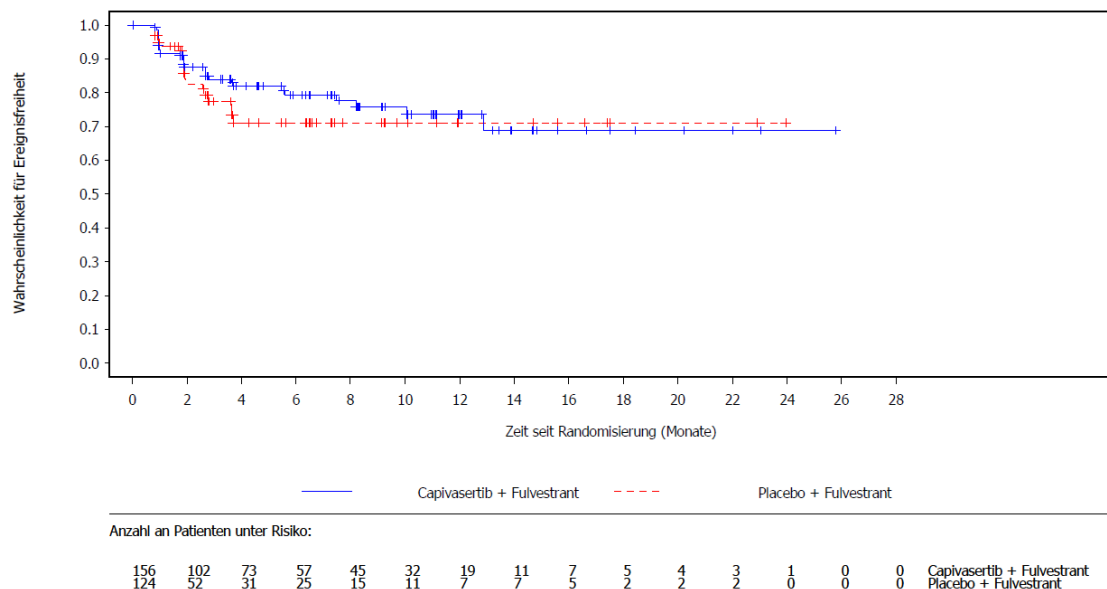


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Aktivität, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

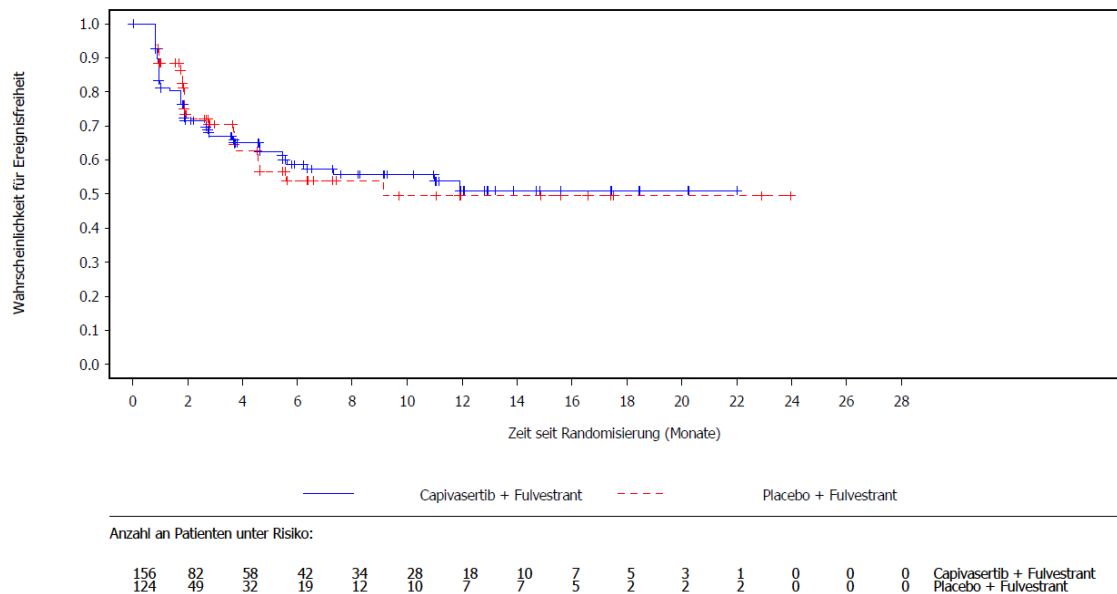


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

Nebenwirkungen

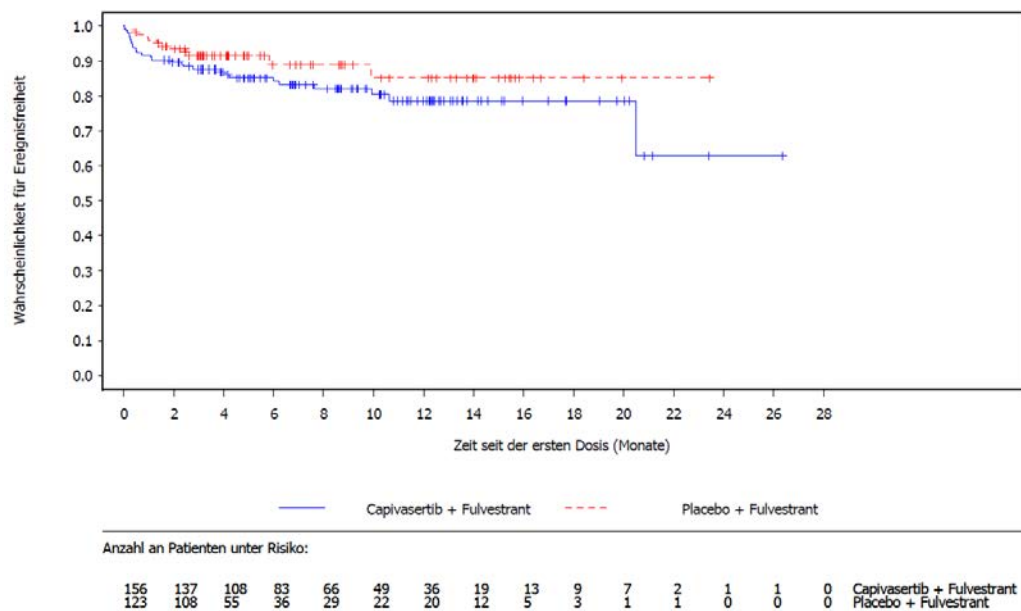


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

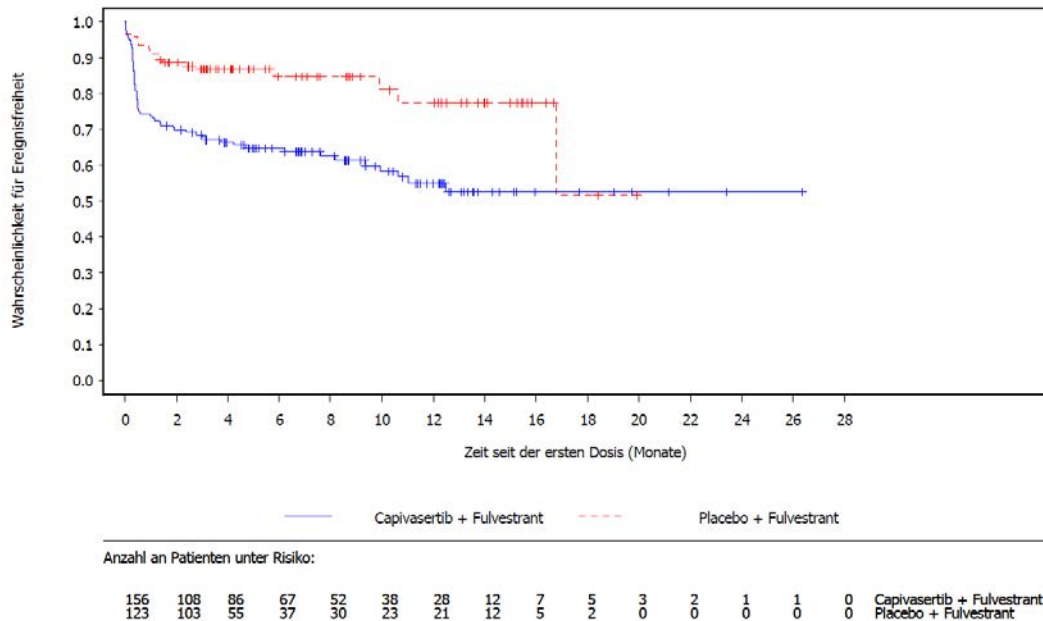


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

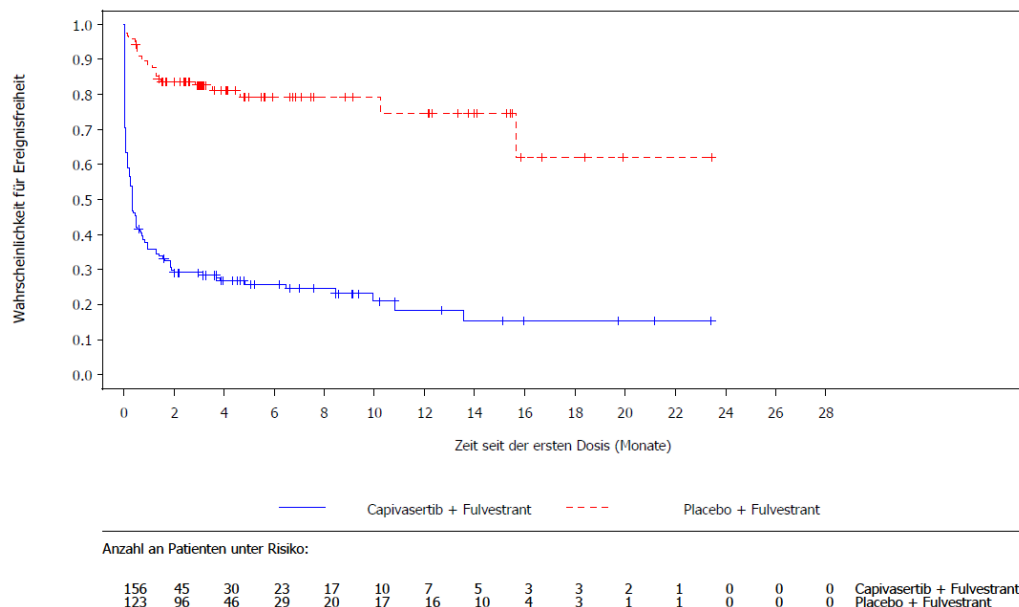


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

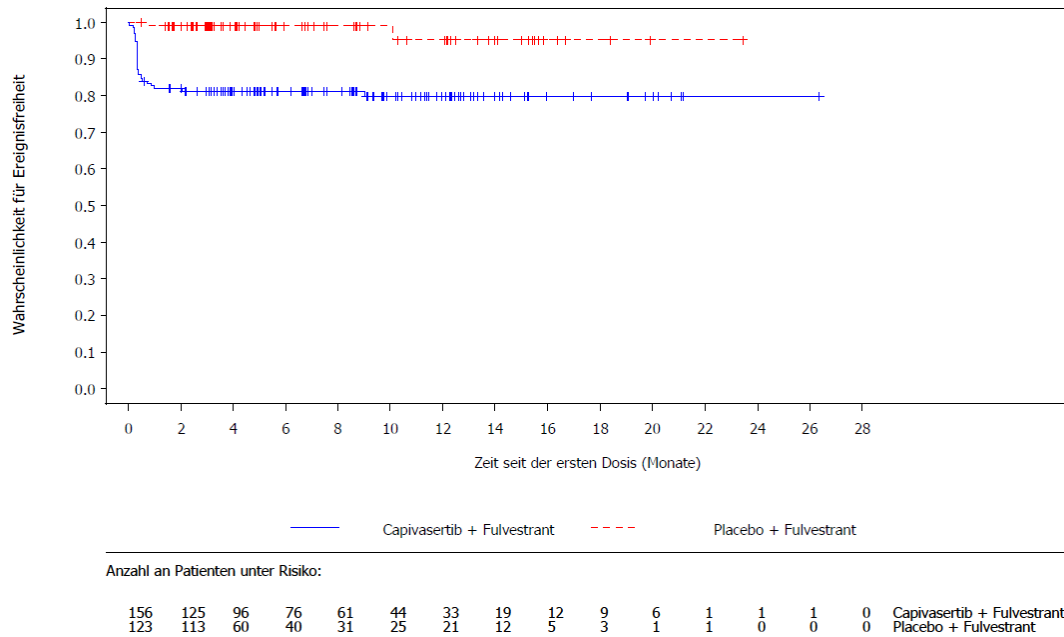


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Ausschlag makulo-papulös (PT, UEs), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

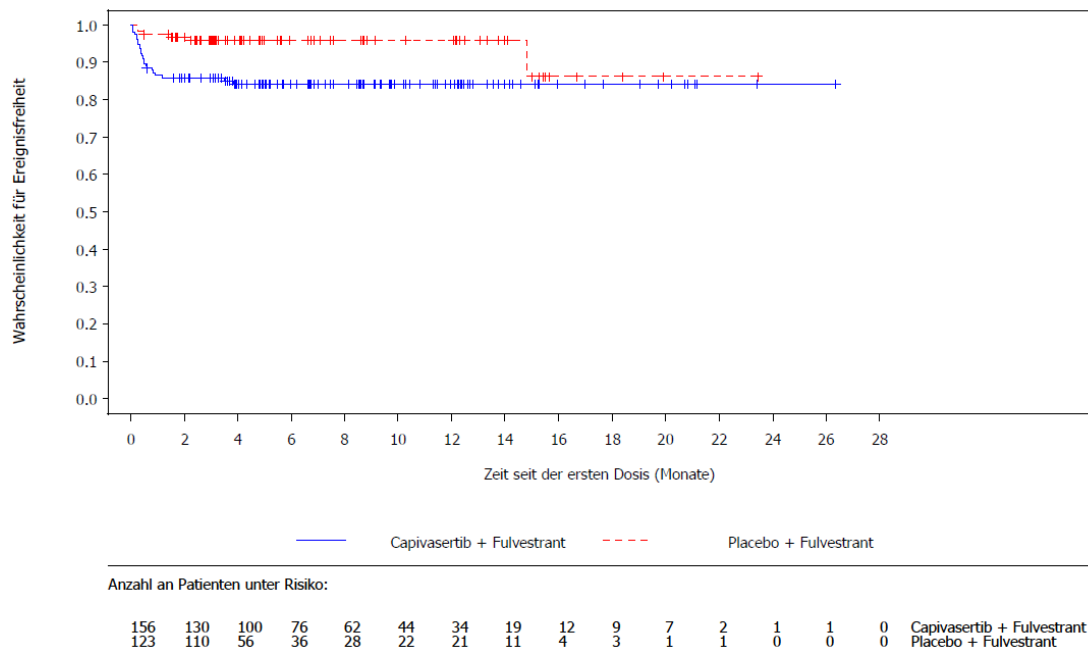


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stomatitis (PT, UEs), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

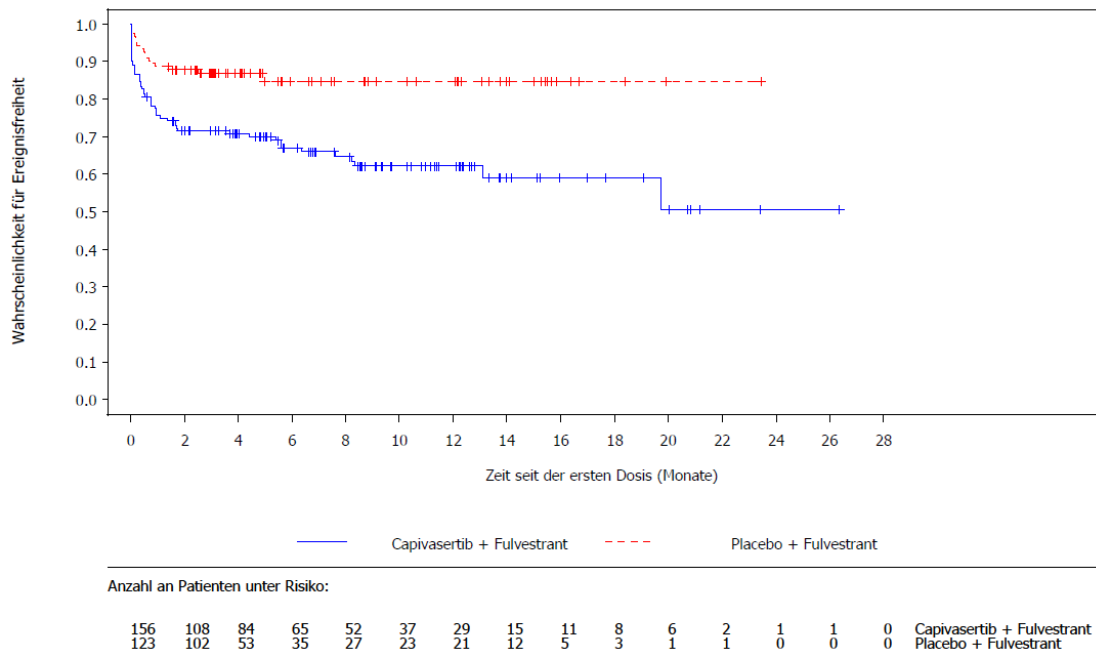


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (PT, UEs), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

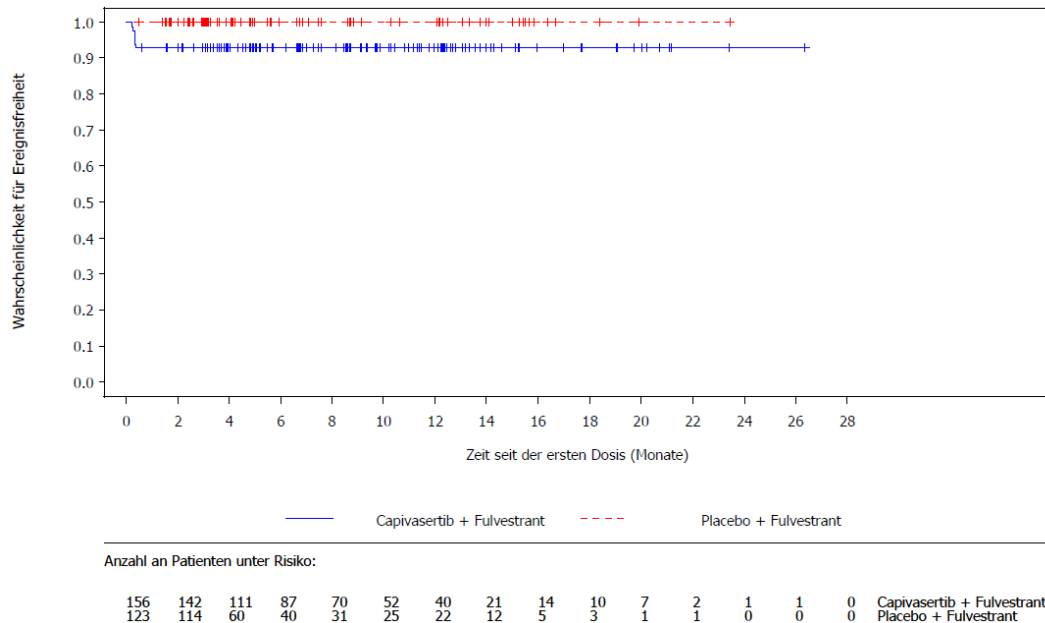


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Ausschlag makulo-papulös (PT, schwere UEs), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

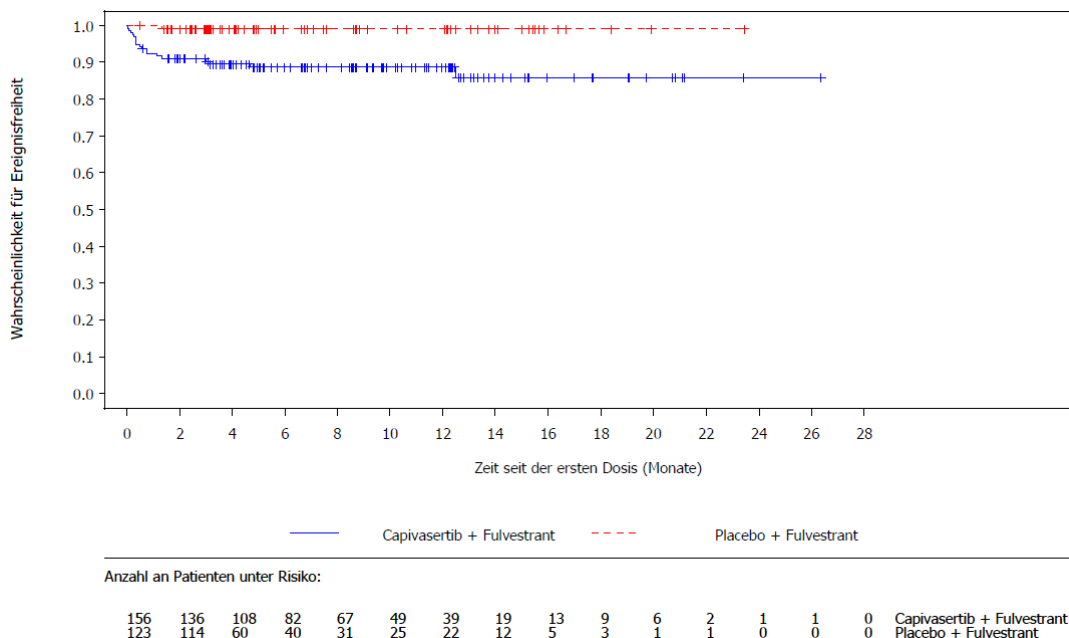


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium): gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPItello-291, basierend auf dem Datenschnitt vom 15.08.2022 für die globale Kohorte und dem Datenschnitt vom 08.05.2023 für die Erweiterungskohorte

A.3 Forest Plots der Metaanalysen zur Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

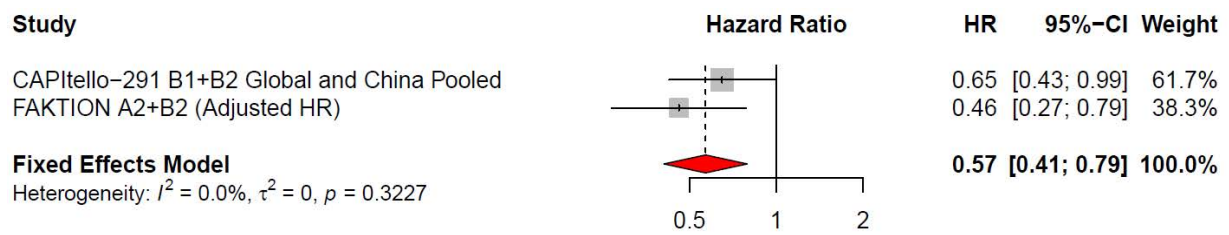


Abbildung 60: Metaanalyse der Studien CAPItello-291 und FAKTION mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschritten oder metastasierten Stadium)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

B.1 Ergebnisse zu Nebenwirkungen; zur Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Capiwasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (CAPItello-291) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Capiwasertib + Fulvestrant N = 16	Placebo + Fulvestrant N = 28
SOC^b		
PT^b		
CAPItello-291		
Gesamtrate UEs	16 (100)	22 (78,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (37,5)	4 (14,3)
Asthenie	2 (12,5)	1 (3,6)
Endokrine Erkrankungen	0 (0)	3 (10,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (25,0)	5 (17,9)
Dyspnoe	2 (12,5)	4 (14,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (62,5)	6 (21,4)
Asteatose	2 (12,5)	0 (0)
Ausschlag	4 (25,0)	2 (7,1)
Ausschlag makulo-papuloes	6 (37,5)	0 (0)
Nagelerkrankung	2 (12,5)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (18,8)	1 (3,6)
Proteinurie	2 (12,5)	0 (0)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Capiwasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (CAPitello-291) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Capiwasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
	N = 16	N = 28
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (18,8)	3 (10,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (81,3)	7 (25,0)
Diarrhoe	11 (68,8)	3 (10,7)
Dyspepsie	2 (12,5)	0 (0)
Erbrechen	2 (12,5)	1 (3,6)
Stomatitis	4 (25,0)	0 (0)
Uebelkeit	3 (18,8)	1 (3,6)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (31,3)	4 (14,3)
Dysgeusie	2 (12,5)	0 (0)
Hypoaesthesie	2 (12,5)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	3 (18,8)	2 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (43,8)	4 (14,3)
Zystitis	2 (12,5)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (37,5)	5 (17,9)
Knochenschmerzen	2 (12,5)	2 (7,1)
Rueckenschmerzen	2 (12,5)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (56,3)	5 (17,9)
Appetit vermindert	2 (12,5)	0 (0)
Hyperglykaemie	5 (31,3)	2 (7,1)
Untersuchungen	6 (37,5)	5 (17,9)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (12,5)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (25,0)	2 (7,1)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (CAPItello-291)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Capivasertib + Fulvestrant N = 16	Placebo + Fulvestrant N = 28
CAPItello-291		
Gesamtrate SUEs	3 (18,8)	2 (7,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (12,5)	0 (0)
Erbrechen	1 (6,3)	0 (0)
Haemorrhoiden	1 (6,3)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (6,3)	1 (3,6)
Oberschenkelfraktur	1 (6,3)	0 (0)
a. Ereignisse, die im mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 1 (Frauen, [neo-]adjuvante endokrine Vortherapie) (CAPItello-291)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Capivasertib + Fulvestrant N = 16	Placebo + Fulvestrant N = 28
SOC ^b PT ^b		
CAPItello-291		
Gesamtrate schwere UEs	7 (43,8)	2 (7,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (18,8)	0 (0)
Anaemie	1 (6,3)	0 (0)
Lymphopenie	1 (6,3)	0 (0)
Thrombozytopenie	1 (6,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (18,8)	0 (0)
Diarrhoe	2 (12,5)	0 (0)
Erbrechen	1 (6,3)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (6,3)	0 (0)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (6,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	1 (6,3)	1 (3,6)
Hypertriglyzeridaemie	1 (6,3)	1 (3,6)
Untersuchungen	2 (12,5)	1 (3,6)
Aspartataminotransferase erhoehrt	1 (6,3)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (6,3)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (6,3)	1 (3,6)
Oberschenkelfraktur	1 (6,3)	0 (0)
a. Ereignisse, die im mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

B.2 Ergebnisse zu Nebenwirkungen; zur Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (CAPitello-291) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Capivasertib + Fulvestrant N = 156	Placebo + Fulvestrant N = 123
SOC^b		
PT^b		
CAPitello-291		
Gesamtrate UEs	152 (97,4)	105 (85,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	73 (46,8)	45 (36,6)
Asthenie	20 (12,8)	17 (13,8)
Ermuedung	34 (21,8)	18 (14,6)
Fieber	14 (9,0)	6 (4,9)
Augenerkrankungen	12 (7,7)	5 (4,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (18,6)	26 (21,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	94 (60,3)	20 (16,3)
Ausschlag	33 (21,2)	6 (4,9)
Ausschlag makulo-papuloes	30 (19,2)	2 (1,6)
Pruritus	23 (14,7)	6 (4,9)
Trockene Haut	13 (8,3)	5 (4,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (12,2)	10 (8,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (15,4)	10 (8,1)
Anaemie	19 (12,2)	9 (7,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	133 (85,3)	58 (47,2)
Abdominalschmerz	11 (7,1)	4 (3,3)
Diarrhoe	119 (76,3)	25 (20,3)
Erbrechen	31 (19,9)	9 (7,3)
Obstipation	17 (10,9)	11 (8,9)
Stomatitis	24 (15,4)	6 (4,9)
Uebelkeit	55 (35,3)	17 (13,8)
Erkrankungen des Nervensystems	50 (32,1)	28 (22,8)
Dysgeusie	10 (6,4)	0 (0)
Kopfschmerzen	28 (17,9)	15 (12,2)
Gefaeßerkrankungen	16 (10,3)	15 (12,2)
Herzerkrankungen	12 (7,7)	5 (4,1)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (CAPitello-291) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Capivasertib + Fulvestrant N = 156	Placebo + Fulvestrant N = 123
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60 (38,5)	24 (19,5)
COVID-19	12 (7,7)	3 (2,4)
Harnwegsinfektion	19 (12,2)	9 (7,3)
Psychiatrische Erkrankungen	13 (8,3)	14 (11,4)
Schlaflosigkeit	10 (6,4)	7 (5,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	53 (34,0)	39 (31,7)
Arthralgie	18 (11,5)	15 (12,2)
Rueckenschmerzen	10 (6,4)	10 (8,1)
Schmerz in einer Extremität	14 (9,0)	4 (3,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	74 (47,4)	26 (21,1)
Appetit vermindert	26 (16,7)	10 (8,1)
Hyperglykämie	31 (19,9)	6 (4,9)
Hypokaliämie	12 (7,7)	4 (3,3)
Untersuchungen	56 (35,9)	33 (26,8)
Alaninaminotransferase erhöht	15 (9,6)	11 (8,9)
Aspartataminotransferase erhöht	17 (10,9)	13 (10,6)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen aufgetreten sind.
 b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (CAPItello-291)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Capivasertib + Fulvestrant N = 156	Placebo + Fulvestrant N = 123
SOC^b		
PT^b		
CAPItello-291		
Gesamtrate SUEs	28 (17,9)	12 (9,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (5,8)	4 (3,3)

a. Ereignisse, die im mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind.
 b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, Fragestellung 3 (Frauen, endokrine Vortherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) (CAPItello-291)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Capivasertib + Fulvestrant N = 156	Placebo + Fulvestrant N = 123
SOC^b		
PT^b		
CAPItello-291		
Gesamtrate schwere UEs	62 (39,7)	20 (16,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	26 (16,7)	1 (0,8)
Ausschlag makulo-papuloes	11 (7,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (15,4)	2 (1,6)
Diarrhoe	18 (11,5)	1 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (5,1)	6 (4,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (5,1)	4 (3,3)
Untersuchungen	13 (8,3)	5 (4,1)

a. Ereignisse, die im mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind.
 b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis