

Evidenzaufbereitung zu Capivasertib, metastasiertes Mammakarzinom

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 5
Berichts-Nr. 25-06-01

Evidenzbericht des OL-Office

Inhalt

1	Hintergrund.....	2
2	Methodisches Vorgehen	3
3	Ergebnisse	5
3.1	Capivasertib versus endokrine Monotherapie zur Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinoms mit aktivierender ESR1-Mutation im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	5
3.1.1	Zusammenfassung der Bewertung.....	5
3.1.2	Evidenztabellen	8
3.1.3	G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen	22
4	Tabellenverzeichnis	24

1 Hintergrund

Für einzelne Fragestellungen zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms sollte für die Evidenzbasierung der Leitlinienempfehlungen die Evidenz aus den AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz)-Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) herangezogen werden.

Im Rahmen von AMNOG-Verfahren werden neue Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterzogen und der Zusatznutzen des neuen Medikamentes gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt. Mit den Beschlussdokumenten des G-BA und der Nutzenbewertung des IQWiG stehen Dokumente mit bewerteter Studiendaten zu definierten AMNOG-PICO-Fragestellungen zur Verfügung. Das OL-Office wurde mit der Evidenzaufbereitung der AMNOG-Daten für einige PICO-Fragestellungen der Leitlinie beauftragt.

Das vorliegende Dokument stellt ein Amendment zum Evidenzbericht des OL-Office zur Evidenzaufbereitung zu medikamentösen Therapien beim metastasierten Mammakarzinom (Berichtsnummer 24-01-001b, Stand 25.09.2024) dar. Zum Zeitpunkt der Finalisierung des Evidenzberichtes war das AMNOG-Verfahren zu Capivasertib noch nicht abgeschlossen und die entsprechenden Daten waren noch nicht verfügbar. In diesem Dokument wird das Vorgehen und die Ergebnisse der Evidenzaufbereitung für Capivasertib beim metastasierten Mammakarzinom beschrieben.

2 Methodisches Vorgehen

Basierend auf den PICO-Fragestellungen erfolgte durch das OL-Office die Auswahl und Extraktion der AMNOG-Daten. Die Ergebnisse wurden einer GRADE-Bewertung unterzogen. Als Datenquellen für die Evidenzaufbereitungen wurden die G-BA-Beschlussdokumente zum Zusatznutzen und IQWiG-Nutzenbewertungen sowie die Studienregistereinträge der bewertungsrelevanten Studien herangezogen. Das detaillierte methodische Vorgehen ist dem Evidenzbericht 24-01-001b (Evidenzaufbereitung der AMNOG-Daten zu medikamentösen Therapien beim metastasierten Mammakarzinom, Stand 25.09.2024) zu entnehmen.

Für die PICO-Fragestellung zu Capivasertib (siehe Tabelle 1) erfolgte eine automatisierte Abfrage der AMNOG-Verfahren zum Mammakarzinom von der G-BA-Website (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>) am 25.06.2025.

Tabelle 1: PICO-Fragestellung zu Capivasertib beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

PICO-Nr.: AG21-1-03	
P	Patientinnen mit vorbehandelten HR-positiven / HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration
I	Capivasertib
C	Fulvestrant
O	OS, PFS, QoL, (Langzeit)-Nebenwirkungen

Tabelle 2: Aussagesicherheit nach GRADE

Symbol	Qualität der Evidenz	Beschreibung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist moderat: Es ist plausibel, dass der wahre Effekt in der Nähe des geschätzten Effekts liegt, jedoch bleibt ein nicht vernachlässigbares Risiko für signifikante Abweichungen bestehen.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

Symbol	Qualität der Evidenz	Beschreibung
⊕○○○	Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
○○○○ ¹⁾	Ungeeignete Daten	Die vorliegenden Daten sind für eine Bewertung des Effektes nicht geeignet.

1) Eigene Ergänzung zum GRADE-Schema

3 Ergebnisse

Zur PICO-Fragestellung von Capivasertib wurde ein AMNOG-Verfahren (Nr. 1130) identifiziert. Die Zusammenfassung der Evidenz zu der PICO-Fragestellung sowie die detaillierten Evidenztabelle und ergänzend zur Information eine Kurzzusammenfassung des G-BA-Beschlusses zum Zusatznutzens sind nachfolgend abgebildet.

3.1 Capivasertib versus endokrine Monotherapie zur Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinoms mit aktivierender ESR1-Mutation im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

3.1.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 3: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Capivasertib beim HR-positiven / HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit vorbehandelten HR-positiven / HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration
Intervention	Capivasertib
Evidenzgrundlage:	Für a) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), <u>nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium:</u> Studie CAPitello 291 (NCT04305496, Datenschnitt: globale Kohorte: 15.08.2022, Erweiterungskohorte: 08.05.2023) relevante Teilpopulation: Patientinnen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en) und mit einer (neo-)adjuvanten endokrine Vorthherapie, die bisher keine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben (N=16 vs.28)

Zusammenfassung	
	Für b) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), <u>mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte:</u> Studie CAPItello 291 (NCT04305496, Datenschnitt: globale Kohorte 15.08.2022, Erweiterungskohorte 08.05.2023) - relevante Teilpopulation: Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration, die zuvor eine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben (N=156 vs. 124) Studie FAKTION (NCT01992952, Datenschnitt: 25.11.2021) - Relevante Teilpopulation: Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration (N=39 vs. 37) Metaanalyse aus Studie CAPItello 291 und Studie FAKTION (N=195 vs.161)
Datenquelle	Nutzenbewertung zu Capivasertib (2025) ; Stand 26.06.2025
GRADE	Ergebnisse
	a) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), <u>nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium</u>
⊕⊕⊕⊕	OS: Kein statistisch signifikanter Unterschied
⊕⊕⊕⊕	PFS: Statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Kontrolle (HR 0.36 [95%-KI 0.16; 0.77])
⊕⊕⊕⊕	Patientenberichtete Symptome/QoL: im Wesentlichen keine statistisch signifikanten Unterschiede
⊕⊕⊕⊕	Schwere und schwerwiegende UE (Gesamt): keine statistisch signifikanten Unterschiede

Zusammenfassung	
⊕⊕⊕⊕	Spezifische UE: z.T. Nachteile
b) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), <u>mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte</u>	
⊕⊕⊕⊕	OS: statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Kontrolle (Meta-Analyse: HR 0.57 [95%-KI 0.41; 0.79])
⊕⊕⊕⊕	PFS: statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Kontrolle (Meta-Analyse: HR 0.50 [95%-KI 0.4; 0.64])
⊕⊕⊕⊕	Patientenberichtete Symptome/QoL: Statistisch signifikante Nachteile in den Skalen Appetitverlust, Diarrhö und Übelkeit und Erbrechen, Vorteil bei Verstopfung, ansonsten keine stat. sign. Unterschiede (Studie CAPItello 291)
⊕⊕⊕⊕	Schwere und schwerwiegende UE (Gesamt): keine statistisch signifikanten Unterschiede (Studie CAPItello 291)
⊕⊕⊕⊕	Spezifische UE: z.T. Nachteile gegenüber Kontrolle z.B. bei schwerer Diarrhö (Studie CAPItello 291)

3.1.2 Evidenztabellen

3.1.2.1 Design der eingeschlossenen Studien

Tabelle 4: Design der Studie CAPItello 291

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

Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
CAPItello 291	Randomized, Parallel, PHASE3 quadruple-blind study	Patients with Stage 3 Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Breast Cancer	Capivasertib + fulvestrant (N=426) ¹	Placebo + fulvestrant (N=416) ⁵	Primary: PFS in the overall population and in the PIK3CA/AKT1/PTEN-altered subgroup
			Capivasertib + Fulvestrant (N=16) ²	Placebo + Fulvestrant (N=28) ⁶	Secondary: OS in the overall population and in the PIK3CA/AKT1/PTEN-altered subgroup.
			Capivasertib + Fulvestrant (N=156) ³	Placebo + Fulvestrant (N=124) ⁷	Secondary: AEs
			Capivasertib + Fulvestrant (Metaanalyse) (N=195) ⁴	Placebo + Fulvestrant (Metaanalyse) (N=161) ⁸	Secondary: EORTC QLQ BR23 Secondary: The EORTC QLQ-C30

Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren

1: Fulvestrant: 2 intramuscular injections of 500 mg given on day 1 of weeks 1 and 3 of cycle 1, and then on day 1, week 1 of each cycle thereafter. capivasertib: 400 mg (2 oral tablets) bd given on an intermittent weekly dosing schedule. dosed on days 1 to 4 in each week of a 28-day treatment cycle.

2: Teilpopulation im Interventionsarm: Patientinnen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en) und mit einer (neo-)adjuvanten endokrinen Vortherapie, die bisher keine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben

3: Teilpopulation im Interventionsarm: Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration, die zuvor eine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben

4: Interventionsarm der Metaanalyse von Studie CAPItello 291 und FRAKTION: Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration, die zuvor eine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben

5: Fulvestrant: 2 intramuscular injections of 500 mg given on day 1 of weeks 1 and 3 of cycle 1, and then on day 1, week 1 of each cycle thereafter. placebo: 400 mg (2 oral tablets) bd given on an intermittent weekly dosing schedule. dosed on days 1 to 4 in each week of a 28-day treatment cycle.

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

6: Teilpopulation im Kontrollarm: Patientinnen mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en) und mit einer (neo-)adjuvanten endokrinen Vortherapie, die bisher keine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben

7: Teilpopulation im Kontrollarm: Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration, die zuvor eine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben

8: Kontrollarm der Metaanalyse von Studie CAPItello 291 und FRAKTION: Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration, die zuvor eine endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben

Tabelle 5: Design der Studie FAKTION

A phase 1b/2 randomised placebo controlled trial of fulvestrant +/- azd5363 in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with a third generation ccc inhibitor

Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
FAKTION	Randomized, Parallel, PHASE1, PHASE2 quadruple-blind study	Female with Estrogen Receptor Positive Breast Cancer with - metastatic or locally advanced disease not amenable to surgical resection - up to 3 prior lines of endocrine therapy for advanced breast cancer - up to 1 line of chemotherapy for advanced breast cancer	Capivasertib plus fulvestrant (N=69) ¹ Capivasertib + Fulvestrant (N=39) ²	Placebo plus fulvestrant (N=71) ³ Placebo + Fulvestrant (N=37) ⁴	Phase 2 primary outcome: PFS Secondary: OS

Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren

1: Capivasertib 400 mg bd 4 days on 3 days off and Fulvestrant 500mg d1, d15 (cycle 1) and d1 of a 28 cycle thereafter.

2: Relevante Teilpopulation des Interventionsarms: Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration

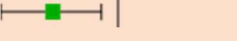
3: Fulvestrant 500mg d1, d15 (cycle 1) and d1 of a 28 cycle thereafter. Capivasertib placebo 4 days on 3 days off

4: Relevante Teilpopulation des Kontrollarms: Patientinnen mit nachgewiesener PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration

3.1.2.2 Ergebnisse für die betrachteten Populationen

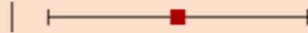
a) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten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

Tabelle 6: Evidenztabelle zu Capivasertib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant bei ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium: Studie CAPItello 291 (Datenschnitt 15.08.2022 bzw. 08.05.2023)

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=16	Placebo + Fulvestrant N=28	Effect Estimate		GRADE
a1) Capivasertib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium: Studie CAPItello 291					
Dichotome Endpunkte					
Overall Survival, Time To Event^{1,2,3}	N=16 [;] 3 (18.8%)	N=28 [;] 3 (10.7%)	HR 1.09 [0.19; 6.1] p=0.921		⊕⊕⊕⊕ ^a
Progression-Free Survival, Time To Event^{2,4,5,6}	N=16 11.5 [6.3;] 11 (68.8%)	N=28 3.7 [1.8; 7.4] 24 (85.7%)	HR 0.36 [0.16; 0.77] p=0.0078		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-BR23 (SA) - TTC^{2,7,8}	N=14 4.7 [1;] 9 (64.3%)	N=24 2.7 [1; 16.5] 14 (58.3%)	HR 1.41 [0.55; 3.56] p=0.452		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-BR23 (SCA) - TTC^{2,7,8}	N=14 12.9 [1.9;] 7 (50.0%)	N=24 [;] 7 (29.2%)	HR 1.39 [0.43; 4.52] p=0.573		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-BR23 (SEST) - TTC^{2,7,8}	N=14 2.8 [1.1; 16.6] 10 (71.4%)	N=24 10.2 [3.7;] 10 (41.7%)	HR 2.33 [0.85; 6.61] p=0.092		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=16		Placebo + Fulvestrant N=28		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{2,7,8}	N=14	16.6 [7.4;] 6 (42.9%)	N=24	12.9 [3.6;] 6 (25.0%)	HR 1.18 [0.33; 3.97] p=0.789		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{2,7,8,9}	N=14	2.7 [1; 3.7] 12 (85.7%)	N=24	12.8 [3.7;] 8 (33.3%)	HR 4.05 [1.54; 11.48] p=0.004		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{2,7,8}	N=14	9.2 [1; 14.1] 10 (71.4%)	N=24	3.6 [1;] 12 (50.0%)	HR 0.97 [0.39; 2.31] p=0.959		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{2,7,8}	N=14	1.5 [0.9; 11.9] 11 (78.6%)	N=24	2.8 [1;] 14 (58.3%)	HR 1.33 [0.56; 3.07] p=0.484		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{2,7,8}	N=14	6.9 [1; 16.6] 10 (71.4%)	N=24	6.5 [1.9;] 11 (45.8%)	HR 1.05 [0.42; 2.57] p=0.901		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{2,7,8}	N=14	2.3 [1; 15.6] 12 (85.7%)	N=24	8.3 [2.8;] 10 (41.7%)	HR 2.05 [0.83; 5.07] p=0.134		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC ^{2,7,8}	N=14	6.0 [1.1; 14.7] 11 (78.6%)	N=24	[;] 9 (37.5%)	HR 1.87 [0.71; 5.2] p=0.22		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC ^{2,7,8}	N=14	3.3 [1; 7.4] 13 (92.9%)	N=24	6.0 [1;] 12 (50.0%)	HR 1.86 [0.79; 4.45] p=0.14		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EQ-5D (VAS) - TTC ^{2,10,11}	N=14	7.5 [1.8;] 8 (57.1%)	N=24	10.2 [1.9;] 11 (45.8%)	HR 1.42 [0.51; 3.77] p=0.507		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-BR23 (Body Image) - TTC ^{2,7,8}	N=14	4.6 [1.9;] 8 (57.1%)	N=24	2.8 [1.8;] 13 (54.2%)	HR 1.26 [0.47; 3.2] p=0.63		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=16		Placebo + Fulvestrant N=28		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-BR23 (Future Perspective) - TTC ^{2,7,8}	N=14	[;] 5 (35.7%)	N=24	6.5 [1.8;] 12 (50.0%)	HR 0.65 [0.2; 1.82] p=0.447		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-BR23 (Sexual Activity) - TTC ^{2,8,12}	N=14	[;] 4 (28.6%)	N=24	[;] 4 (16.7%)	HR 1.34 [0.31; 5.72] p=0.684		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTD ^{2,7,8}	N=14	6.5 [1.1; 16.5] 10 (71.4%)	N=24	2.7 [1.8;] 15 (62.5%)	HR 0.78 [0.32; 1.83] p=0.573		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTD ^{2,7,8}	N=14	12.0 [6.4;] 6 (42.9%)	N=24	[;] 8 (33.3%)	HR 0.98 [0.32; 2.88] p=0.974		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC ^{2,7,8}	N=14	1.5 [1;] 10 (71.4%)	N=24	3.6 [1.9; 7.4] 16 (66.7%)	HR 1.5 [0.62; 3.47] p=0.384		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTD ^{2,7,8}	N=14	4.6 [3.7;] 9 (64.3%)	N=24	6.4 [2.8;] 12 (50.0%)	HR 0.83 [0.32; 2.05] p=0.632		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTD ^{2,7,8}	N=14	7.3 [1.1; 11.1] 10 (71.4%)	N=24	2.8 [1.8; 6.5] 15 (62.5%)	HR 0.8 [0.34; 1.83] p=0.63		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTD ^{2,7,8}	N=14	[;] 6 (42.9%)	N=24	1.9 [1; 7.9] 15 (62.5%)	HR 0.5 [0.17; 1.3] p=0.177		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
Adverse Events - TTE ^{2,13,14,15,16}	N=16	0.1 [0; 0.3] 16 (100.0%)	N=28	0.5 [0.5; 1.8] 22 (78.6%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^a
Severe Adverse Events (Total) - TTE ^{2,14,16}	N=16	[;] 7 (43.8%)	N=28	17.5 [14;] 2 (7.1%)	HR 3.46 [0.85; 14.03] p=0.083		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=16		Placebo + Fulvestrant N=28		Effect Estimate		GRADE
Serious Adverse Events - TTE^{2,14,16,17}	N=16	[;] 3 (18.8%)	N=28	16.0 [16;] 2 (7.1%)	HR 1.96 [0.31; 12.26] p=0.474		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Adverse Events: Ausschlag makulo papulös - TTE^{2,16,18}	N=16	[;] 6 (37.5%)	N=28	[;] 0 (0.0%)	HR 21.64 [3.92; 119.57] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Adverse Events: Diarrhö - TTE^{2,14,16}	N=16	1.1 [0.1; 9.2] 11 (68.8%)	N=28	[;] 3 (10.7%)	HR 10.47 [3.31; 33.1] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Adverse Events: Stomatitis - TTE^{2,16,18}	N=16	[;] 4 (25.0%)	N=28	[;] 0 (0.0%)	HR 13.39 [1.76; 101.87] p=0.012		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Severe Adverse Events: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - TTE^{2,16,18}	N=16	[;] 3 (18.8%)	N=28	[;] 0 (0.0%)	HR 17.25 [1.61; 184.64] p=0.019		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}

Data Cutoff: 15.08.2022

- 1: Medianes Gesamtüberleben nicht erreicht
2: Gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291 (globale Kohorte: Datenschnitt 15.08.2022, Erweiterungskohorte: Datenschnitt 08.05.2023)
3: Todesfälle
4: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)
5: AD = 7.8 Monate
6: Anteil der Personen mit PFS-Ereignis
7: Mediane Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate)
8: Anteil der Personen mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
9: AD = 10.1 Monate
10: Mediane Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Monate)
11: Anteil der Personen mit Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
12: Mediane Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nicht erreicht
13: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt
14: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=16	Placebo + Fulvestrant N=28	Effect Estimate		GRADE
15: Angaben zum HR nicht verfügbar 16: Ereignisrate 17: Schwerwiegende UE - Gesamt 18: Mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht					
a: Sehr geringe Stichprobengröße b: Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Beobachtungszeiten c: Hoher Anteil an Patientinnen (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden					
AE: Adverse Events; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SA: Symptoms in the arm area; SAE: Serious Adverse Events; SCA: Symptoms in the chest area; SEST: Side effects of systemic therapy; TTC: Time To Change; TTD: Time to Deterioration; TTE: Time To Event; VAS: Visual Analogue Scale					

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

Tabelle 7: Evidenztabelle zu Capivasertib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant bei ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte: Metaanalyse (CAPItello 291 + FAKTION)

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant (Metaanalyse) N=195	Placebo + Fulvestrant (Metaanalyse) N=161	Effect Estimate		GRADE
b1) Capivasertib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen WachstumsfaktorRezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte: Metaanalyse (CAPItello 291 + FAKTION)					
Dichotome Endpunkte					

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant (Metaanalyse) N=195		Placebo + Fulvestrant (Metaanalyse) N=161		Effect Estimate		GRADE
Overall Survival, Time To Event ¹	N=195	[;]	N=161	[;]	HR 0.57 [0.41; 0.79]		⊕⊕⊕⊕
Progression-Free Survival, Time To Event ¹	N=195	[;]	N=161	[;]	HR 0.5 [0.4; 0.64]		⊕⊕⊕⊕
1: p-Wert: keine Angabe.							
OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival							

Tabelle 8: Evidenztabelle zu Capivasertib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte: Studie CAPItello-291 (Datenschnitt 15.08.2022 bzw. 08.05.2023)

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=156		Placebo + Fulvestrant N=124		Effect Estimate		GRADE
b1) Capivasertib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte: Studie CAPItello-291							
Dichotome Endpunkte							
Overall Survival, Time To Event ^{1,2,3}	N=156	[;] 41 (26.3%)	N=124	[;] 46 (37.1%)	HR 0.65 [0.42; 0.99] p=0.044		⊕⊕⊕⊕ ^a
Progression-Free Survival, Time To Event ^{2,4,5,6}	N=156	6.1 [5.5; 7.9] 124 (79.5%)	N=124	2.6 [1.9; 3.6] 106 (85.5%)	HR 0.52 [0.4; 0.68] p<0.0001		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=156		Placebo + Fulvestrant N=124		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-BR23 (SA) - TTC ^{2,7,8}	N=136	3.7 [2.8; 5.5] 78 (57.4%)	N=98	4.5 [1.9; 5.6] 49 (50%)	HR 0.92 [0.64; 1.33] p=0.678		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-BR23 (SCA) - TTC ^{2,8,9}	N=136	[;] 41 (30.1%)	N=98	[;] 26 (26.5%)	HR 0.78 [0.47; 1.32] p=0.359		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-BR23 (SEST) - TTC ^{2,7,8}	N=136	5.7 [3.6; 7.4] 69 (50.7%)	N=98	6.4 [4.6; 16.5] 36 (36.7%)	HR 1.33 [0.88; 2.02] p=0.193		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC ^{2,7,8,10,11}	N=139	15.6 [11.1;] 43 (30.9%)	N=98	9.1 [3.7;] 37 (37.8%)	HR 0.63 [0.4; 0.99] p=0.044		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC ^{2,7,8,10,12}	N=139	1.0 [1; 1.8] 112 (80.6%)	N=98	10.2 [3.9;] 33 (33.7%)	HR 4.11 [2.79; 6.25] p< 0.001		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC ^{2,7,8,10}	N=139	7.4 [4.6; 10.2] 68 (48.9%)	N=98	5.6 [2.9;] 44 (44.9%)	HR 0.83 [0.57; 1.23] p=0.374		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC ^{2,7,8,10}	N=139	1.8 [1.8; 2.7] 101 (72.7%)	N=98	1.9 [1.8; 2.7] 64 (65.3%)	HR 1.04 [0.76; 1.44] p=0.808		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC ^{2,7,8,10}	N=139	9.3 [5.6; 13] 61 (43.9%)	N=98	6.5 [3;] 41 (41.8%)	HR 0.74 [0.49; 1.12] p=0.152		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC ^{2,7,8,10,13}	N=139	2.8 [1.9; 3.6] 87 (62.5899%)	N=98	7.3 [4.5; 10.1] 43 (43.8776%)	HR 1.66 [1.15; 2.42] p=0.009		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=156		Placebo + Fulvestrant N=124		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC^{2,7,8,10,14}	N=139	1.9 [1.8; 3.6] 96 (69.1%)	N=98	3.7 [2.7; 11] 47 (48%)	HR 1.57 [1.11; 2.26] p=0.015		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC^{2,7,8,10}	N=139	3.3 [2.7; 4.6] 86 (61.9%)	N=98	2.7 [1.9; 5.6] 56 (57.1%)	HR 0.86 [0.61; 1.22] p=0.397		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EQ-5D (VAS) - TTC^{2,15,16}	N=136	6.4 [3.6;] 62 (45.6%)	N=97	8.3 [4.6; 13.8] 39 (40.2%)	HR 1.07 [0.71; 1.61] p=0.77		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-BR23 (Body Image) - TTC^{2,7,8}	N=136	10.1 [3.7;] 59 (43.4%)	N=98	10.1 [4.6;] 36 (36.7%)	HR 1.05 [0.69; 1.61] p=0.82		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-BR23 (Future Perspective) - TTC^{2,7}	N=136	[;] 53 (39%)	N=98	9.1 [4.6;] 34 (34.7%)	HR 1.02 [0.66; 1.59] p=0.94		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c,b,c}
EORTC QLQ-BR23 (Sexual Activity) - TTC^{2,8,9}	N=136	[;] 28 (20.6%)	N=98	[;] 20 (20.4%)	HR 0.74 [0.41; 1.35] p=0.314		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTD^{2,7,8,10}	N=139	3.7 [2.8; 12.8] 71 (51.1%)	N=98	3.6 [2.6; 4.6] 51 (52%)	HR 0.9 [0.63; 1.3] p=0.57		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTD^{2,7,8,10}	N=139	7.3 [4.6;] 63 (45.3%)	N=98	4.7 [3.6; 9.7] 45 (45.9%)	HR 0.79 [0.54; 1.18] p=0.26		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC^{2,7,8,10}	N=139	4.6 [2.7; 7.4] 77 (55.4%)	N=98	3.7 [2.6;] 45 (45.9%)	HR 1.13 [0.78; 1.65] p=0.56		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=156		Placebo + Fulvestrant N=124		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTD^{2,7,8,10}	N=139	5.5 [3.8; 13.9] 68 (48.9%)	N=98	4.5 [2.8; 7.4] 49 (50%)	HR 0.81 [0.56; 1.18] p=0.28		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTD^{2,7,8,10}	N=139	2.8 [1.9; 3.7] 88 (63.3%)	N=98	2.7 [1.8; 4.6] 59 (60.2%)	HR 0.91 [0.65; 1.29] p=0.59		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTD^{2,7,8,10,17}	N=139	2.0 [1.8; 3.7] 92 (66.2%)	N=98	4.7 [2.8;] 45 (45.9%)	HR 1.55 [1.08; 2.24] p=0.02		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
Adverse Events - TTE^{2,16,18,19,20}	N=156	0.1 [0.1; 0.3] 152 (97.4%)	N=123	0.5 [0.5; 0.7] 105 (85.4%)	[;]		⊕⊕⊕⊖ ^b
Severe Adverse Events (Total) - TTE^{2,16,21}	N=156	[;] 62 (39.7%)	N=123	[;] 20 (16.3%)	HR 2.33 [1.51; 3.61] p< 0.001		⊕⊕⊕⊖ ^b
Serious Adverse Events - TTE^{2,16,21,22}	N=156	[;] 28 (17.9%)	N=123	[;] 12 (9.8%)	HR 1.57 [0.83; 2.97] p=0.164		⊕⊕⊕⊖ ^b
Adverse Events: Ausschlag makulopapulös - TTE^{2,16,21}	N=156	[;] 30 (19.2%)	N=123	[;] 2 (1.6%)	HR 4.9 [2.44; 9.84] p< 0.001		⊕⊕⊕⊖ ^b
Adverse Events: Diarrhö - TTE^{2,16,19}	N=156	0.4 [0.2; 0.5] 119 (76.3%)	N=123	[;] 25 (20.3%)	HR 4.89 [3.5; 6.82] p< 0.001		⊕⊕⊕⊖ ^b
Adverse Events: Stomatitis - TTE^{2,16,21}	N=156	[;] 24 (15.4%)	N=123	[;] 6 (4.9%)	HR 2.72 [1.32; 5.59] p=0.007		⊕⊕⊕⊖ ^b

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=156		Placebo + Fulvestrant N=124		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events: Übelkeit - TTE^{2,16,21}	N=156	[;] 55 (35.3%)	N=123	[;] 17 (13.8%)	HR 2.35 [1.47; 3.75] p< 0.001		⊕⊕⊕⊖ ^b
Severe Adverse Events: Ausschlag makulopapulös - TTE^{2,16,21}	N=156	[;] 11 (7.1%)	N=123	[;] 0 (0%)	HR 6.12 [1.86; 20.07] p=0.003		⊕⊕⊕⊖ ^{b,d}
Severe Adverse Events: Diarrhö - TTE^{2,16,21}	N=156	[;] 18 (11.5%)	N=123	[;] 1 (0.8%)	HR 4.77 [1.92; 11.85] p< 0.001		⊕⊕⊕⊖ ^{b,d}

Data Cutoff: 15.08.2022

- 1: Medianes Gesamtüberleben nicht erreicht
2: Gemeinsame Auswertung der beiden Kohorten der Studie CAPitello-291 (globale Kohorte: Datenschnitt 15.08.2022, Erweiterungskohorte: Datenschnitt 08.05.2023)
3: Todesfälle
4: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)
5: AD = 3.5 Monate
6: Anteil der Personen mit PFS-Ereignis
7: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Monate)
8: Anteil der Personen mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
9: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nicht erreicht
10: Score range 0-100
11: AD = 6.5 Monate
12: AD = 9.2 Monate
13: AD = 4.5 Monate
14: AD = 1.8 Monate
15: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Monate)
16: Ereignisrate
17: AD = 2.7 Monate
18: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt
19: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=156	Placebo + Fulvestrant N=124	Effect Estimate		GRADE
20: Angaben zum HR nicht verfügbar 21: Mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht 22: Schwerwiegende UE - Gesamt					
a: Mediane Überlebenszeit nicht erreicht b: Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Beobachtungszeiten c: Hoher Anteil an Patientinnen (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) d: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall)					
AE: Adverse Events; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SA: Symptoms in the arm area; SAE: Serious Adverse Events; SCA: Symptoms in the chest area; SEST: Side effects of systemic therapy; TTC: Time To Change; TTD: Time to Deterioration; TTE: Time To Event; VAS: Visual Analogue Scale					

Tabelle 9: Evidenztabelle zu Capivasertib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte: Studie FAKTION (Datenschnitt 25.11.2021)

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=39		Placebo + Fulvestrant N=37		Effect Estimate		GRADE
b1) Capivasertib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte: Studie FAKTION							
Dichotome Endpunkte							
OS, Time To Event ^{1,2,3}	N=39	38.9 [23.3; 0.7] 25 (64.1%)	N=37	20.0 [14.8; 31.4] 32 (86.5%)	HR 0.46 [0.27; 0.79] p=0.005		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}

Outcome	Capivasertib + Fulvestrant N=39		Placebo + Fulvestrant N=37		Effect Estimate		GRADE
PFS, Time To Event ⁴	N=39	[;]	N=37	[;]	HR 0.44 [0.26; 0.73]		⊕⊕⊕⊖ ^c
Data Cutoff: 25.11.2021							
1: Medianes Gesamtüberleben (Monate) 2: AD = 18.9 Monate 3: Todesfälle 4: keine Angaben zum medianen progressionsfreien Überleben und zum Anteil der Personen mit PFS-Ereignis							
a: Keine Angaben zu den verabreichten Folgetherapien b: Sehr geringe Stichprobengröße c: fehlende Angaben zu Ereignisraten und medianer Zeit bis zum Ereignis							
OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival							

3.1.3 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 10: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA

Population/ ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	a1) Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen epidermalen WachstumsfaktorRezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	↓ Nachteil im Endpunkt Diarrhö	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteile bei den spezifischen UE	ist nicht belegt
ZVT	Tamoxifen (nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind) oder Letrozol oder Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder Anastrozol oder Fulvestrant oder Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant					
B	b1) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	↑↑ Vorteil im Gesamtüberleben	↓↓ Nachteile in den Endpunkten Appetitverlust, Diarrhö und	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.	↓↓ Nachteil bei den schweren UE und im Detail	Hinweis: beträchtlich

Population/ ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
ZVT	Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Anastrozol, Fulvestrant, Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist), Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol), Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol), Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol), Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant, Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant, Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant		Übelkeit und Erbrechen. Vorteil bei dem Endpunkt Verstopfung	Nachteil in der sozialen Funktion	Nachteile bei den spezifischen UE	
↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten						

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Fragestellung zu Capivasertib beim HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	3
Tabelle 2: Aussagesicherheit nach GRADE.....	3
Tabelle 3: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Capivasertib beim HR-positiven / HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom	5
Tabelle 4: Design der Studie CAPitello 291	8
Tabelle 5: Design der Studie FAKTION.....	9
Tabelle 6: Evidenztabelle zu Capivasertib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant bei ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium: Studie CAPitello 291 (Datenschnitt 15.08.2022 bzw. 08.05.2023)	10
Tabelle 7: Evidenztabelle zu Capivasertib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant bei ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte: Metaanalyse (CAPitello 291 + FAKTION)	14
Tabelle 8: Evidenztabelle zu Capivasertib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte: Studie CAPitello-291 (Datenschnitt 15.08.2022 bzw. 08.05.2023)	15
Tabelle 9: Evidenztabelle zu Capivasertib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte: Studie FAKTION (Datenschnitt 25.11.2021)	20
Tabelle 10: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.....	22