

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Capivasertib (Truqap®)*

AstraZeneca GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.09.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	35
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	43
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	50

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens für die vom G-BA definierten Teilpopulationen.....	18
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Capivasertib + FUL gegenüber Placebo + FUL.....	21
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	43
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	45

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aBC	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom/ fortgeschrittenes Mammakarzinom ( <i>Advanced Breast Cancer</i> )
aFAS	<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -alterierte Studienpopulation des FAS
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AKT	<i>Ak Strain Transforming</i> (Proteinkinase B [PKB])
aSAS	<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -alterierte Studienpopulation des SAS
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CE	<i>Conformité Européenne</i>
CSP	Klinisches Studienprotokoll ( <i>Clinical Study Protocol</i> )
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Cytochrom P450
EMA	Europäische Arzneimittelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC QLQ-BR23	<i>EORTC Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer-specific Module</i>
EORTC QLQ-C30	<i>EORTC 30-Item Core Quality of Life Questionnaire</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index</i>
ER	Östrogenrezeptor ( <i>Estrogen Receptor</i> )
ER+	Östrogenrezeptor-positiv ( <i>Estrogen Receptor-positive</i> )
ESR	<i>Externally Sponsored Scientific Research</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FUL	Fulvestrant
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GT	<i>Grouped Term</i>
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 ( <i>human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> )
HER2-	Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativ ( <i>human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative</i> )
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HR+	Hormonrezeptor-positiv
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
N	Anzahl Patient:innen in der Analyse
n	Anzahl Patient:innen mit Ereignis
N/A	Nicht verfügbar ( <i>Not Available</i> )
OS	Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> )
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-free Survival</i> )
PI3K	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-kinase <i>Catalytic Subunit alpha</i>
PRO	Patientenberichteter Endpunkt ( <i>Patient Reported Outcome</i> )
PT	<i>Preferred Term</i> gemäß MedDRA
PTEN	<i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	<i>30-Item Core Quality of Life Questionnaire</i>
QTc	Korrigiertes QT-Intervall
QTcF	QT-Intervall, korrigiert nach der Fridericia-Formel
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SAS	Sicherheitsanalyseset ( <i>Safety Analysis Set</i> )
SOC	Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> ) gemäß MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
SUESI	Schwerwiegendes UE von speziellem Interesse
TFSC	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder bis zum Tod ( <i>Time to First Subsequent Chemotherapy or Death</i> )
TP	Teilpopulation

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH
<b>Anschrift:</b>	Friesenweg 26 22763 Hamburg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca AB
<b>Anschrift:</b>	SE - 151 85 Södertälje Schweden

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Capivasertib
<b>Handelsname:</b>	Truqap®
<b>ATC-Code:</b>	L01EX27
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	41554
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	19283176; 19283153
<b>ICD-10-GM-Code</b>	ICD-10 C50
<b>Alpha-ID</b>	I111628, I102998, I102970, I102971, I102972, I102973, I102999, I102868, I18060, I102638, I110550, I110820, I110819, I85465, I107602, I11608, I11609, I11610, I11611, I127392, I127393, I108851, I108852, I18052, I18053, I18054, I18056, I18057, I18058, I18059, I18060, I18062
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>TRUQAP in Kombination mit Fulvestrant ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte TRUQAP plus Fulvestrant mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon(LHRH)-Agonisten kombiniert werden.</p> <p>Bei Männern sollte die Anwendung eines LHRH-Agonisten gemäß aktueller klinischer Standardpraxis in Betracht gezogen werden.</p>	<p>Erstzulassung: 17.06.2024</p>	<p>A</p>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP a1<sup>c</sup></b> prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (nur für Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben) <i>oder</i></li> <li>• Letrozol in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion <i>oder</i></li> <li>• Exemestan in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) <i>oder</i></li> <li>• Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon(LHRH)-Agonisten <i>oder</i></li> <li>• Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten <i>oder</i></li> <li>• Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten <i>oder</i></li> <li>• Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten <i>oder</i></li> <li>• Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten <i>oder</i></li> <li>• Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP a2<sup>c</sup></b> postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anastrozol <i>oder</i></li> <li>• Letrozol <i>oder</i></li> <li>• <b><u>Fulvestrant</u></b> <i>oder</i></li> <li>• ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind <i>oder</i></li> <li>• Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) <i>oder</i></li> <li>• Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) <i>oder</i></li> <li>• Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) <i>oder</i></li> <li>• Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) <i>oder</i></li> <li>• Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant <i>oder</i></li> <li>• Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant <i>oder</i></li> <li>• Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</li> </ul>
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP a3<sup>c</sup></b> Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen <i>oder</i></li> <li>• Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP b1</b><sup>c</sup> prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf<sup>e</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen</li> <li>• Letrozol</li> <li>• Exemestan</li> <li>• Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten</li> <li>• Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten</li> <li>• Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten</li> <li>• Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten</li> <li>• Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten</li> <li>• Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten</li> </ul>
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP b2</b><sup>c</sup> postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf<sup>e</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen</li> <li>• Anastrozol</li> <li>• <b><u>Fulvestrant</u></b></li> <li>• Letrozol</li> <li>• Exemestan</li> <li>• Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patienten ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)</li> <li>• Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</li> <li>• Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</li> <li>• Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</li> <li>• Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</li> <li>• Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</li> <li>• Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP b3<sup>c</sup></b> Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf<sup>e</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen</li> <li>• Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen</li> <li>• <b><u>Fulvestrant</u></b></li> <li>• Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</li> </ul>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Die Beschreibungen der TP sind an dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation orientiert. Etwaige Diskrepanzen zum genauen Wortlaut des G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche, z. B. hinsichtlich des Rezeptorstatus („ER+“ vs. „HR+“) oder der Anzahl an Alterationen („mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen“ vs. „mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-mutiertem“), basieren auf Änderungen des Anwendungsgebiets während des Zulassungsprozesses und haben keinen Einfluss auf die Ableitung der zVT-Optionen.</p> <p>d: Weitere Synonyme lauten LHRH-Analoga, GnRH-Agonisten und GnRH-Analoga. Im vorliegenden Dossier wird einheitlich der Begriff LHRH-Agonisten verwendet, sofern nicht explizit der Wortlaut des G-BA zitiert wird.</p> <p>e: Die festgelegte Therapie nach ärztlicher Maßgabe für die TP b1 bis b3 ist gemäß G-BA im Sinne einer <i>oder</i>-Verknüpfung der zVT-Optionen zu verstehen, sodass die zVT auch durch eine Single-Komparator-Studie abgebildet werden kann.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 17. April 2023 und am 24. April 2024 fanden Beratungsgespräche mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt (Vorgangsnummern: 2023-B-010 und 2024-B-043). Eine Festlegung der zVT-Optionen erfolgte für sechs verschiedene Teilpopulationen des Anwendungsgebiets (TP a1 bis a3 und b1 bis b3), die anhand des Zeitpunkts der endokrinen Vortherapie, des Geschlechts und des Menopausenstatus differenziert wurden.

Mit der definierten zVT-Option FUL für die TP a2, b2 und b3 folgt AstraZeneca der im Beratungsgespräch am 24. April 2024 getroffenen Festlegung.

Die Bestimmung des Zusatznutzens von Capiwasertib in Kombination mit FUL erfolgt für die TP a2 (prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie), b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) und b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) im Vergleich zu einer Monotherapie mit FUL als zVT (siehe Modul 3,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abschnitt 3.1). Für die TP a1 (prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie), a3 (Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) und b1 (prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) liegen keine Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor.

Obwohl der durch den G-BA festgelegten Aufteilung in Teilpopulationen grundsätzlich gefolgt wird, teilt AstraZeneca die Auffassung wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften, dass eine Differenzierung nach Menopausenstatus biologisch sowie medizinisch nicht nachvollziehbar ist. Demnach ist die TP a1 als Bestandteil der TP a2 sowie die TP b1 als Bestandteil der TP b2 anzusehen. Daher werden in Anhang 4-G Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die zusammengefasste Population funktionell postmenopausaler Patient:innen der TP b1 und b2 dargestellt. Zudem erfolgte eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Gründe für den postmenopausalen Status. Unterschieden wird zwischen natürlichen Ursachen (Alter  $\geq 60$  Jahre oder  $< 60$  Jahre, sofern gemäß CSP seit  $\geq 12$  Monaten amenorrhöisch), bilateraler Ovariectomie und medikamentös induzierter Menopause durch Gabe von LHRH-Agonisten.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit FUL ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Östrogenrezeptor(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 Daten der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, pivotalen Phase-III-Studie CAPItello-291 (NCT04305496) sind primäre Grundlage der Zusatznutzenableitung. Zudem wurde die zulassungsunterstützende, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-II-Studie FAKTION (NCT01992952) identifiziert. In beiden RCTs wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Capivasertib in Kombination mit FUL gegenüber Placebo in Kombination mit FUL untersucht. Somit stehen für die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens zwei direkt vergleichende RCTs zur Verfügung.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der vom G-BA definierten Teilpopulationen (siehe Tabelle 1-7):

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens für die vom G-BA definierten Teilpopulationen

Teilpopulation	Beschreibung	Daten ggü. der zVT vorliegend	Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens
a1	Prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	Nein <sup>a</sup>	N/A
a2	Postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	Ja, ggü. Fulvestrant als Monotherapie <sup>b</sup>	OS und PFS: Meta-Analyse (TP a2 + b2, globale Kohorte CAPItello-291 und FAKTION)
a3	Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	Nein <sup>a</sup>	N/A
b1	Prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	Nein <sup>a</sup>	N/A
b2	Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	Ja, ggü. Fulvestrant als Monotherapie	OS und PFS: Meta-Analyse (TP b2, globale Kohorte und China-Erweiterungskohorte CAPItello-291, und FAKTION <sup>c</sup> )  PROs und Sicherheit: Meta-Analyse (TP b2, globale Kohorte und China-Erweiterungskohorte CAPItello-291) bzw. nur globale Kohorte CAPItello-291
b3	Männer; endokrine Vortherapie aBC	Ja, ggü. Fulvestrant als Monotherapie <sup>d</sup>	Übertragbarkeit der Ergebnisse der TP b2 <sup>d</sup>
<p>a: keine vergleichenden Daten ggü. der vom G-BA definierten zVT</p> <p>b: Aufgrund der geringen Patientenzahl kann eine Ableitung des Zusatznutzens allein auf Basis der Studie CAPItello-291 für die TP a2 nicht erfolgen. Da sich Patient:innen mit Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie im (neo-)adjuvanten Behandlungsstadium (TP a2) jedoch therapeutisch nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (TP b2) unterscheiden, wird zur Ableitung des Zusatznutzens in TP a2 eine Meta-Analyse für die Endpunkte OS und PFS für die postmenopausalen Frauen insgesamt (CAPItello-291 TP a2+b2/ FAKTION) durchgeführt. Dies ermöglicht, bei nicht vorliegender Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Kohorten, Rückschlüsse auf den Zusatznutzen für TP a2.</p> <p>c: In der RCT FAKTION hatten 89,5 % (68 von 76 Patient:innen) eine vorherige endokrine Behandlung im aBC-Setting und sind somit der TP b2 zuzuordnen. Die restlichen 10,5% (8 von 76 Patient:innen) der Studienpopulation haben die endokrine Vortherapie im (neo-)adjuvanten Stadium erhalten und sind damit der TP a2 zuzuordnen. Eine separate Auswertung der Ergebnisse für die beiden Teilpopulationen der Studie war nicht möglich, da ausschließlich die publizierten Ergebnisse verwendet werden können. Da der Anteil an Patient:innen der TP a2 weniger als 20 % der Studienpopulation umfasst, werden Ergebnisse aus FAKTION gesamthaft als Ergebnisse der TP b2 dargestellt.</p> <p>d: Für die TP b3 konnten keine Ergebnisse für die Zusatznutzenableitung berechnet werden, da lediglich zwei Männer in der CAPItello-291-Studie eingeschlossen wurden. Da die Behandlung von Männern gemäß evidenzbasierten medizinischen Leitlinien analog zu postmenopausalen Frauen erfolgt, ist jedoch aus klinischer Sicht eine Übertragbarkeit der Ergebnisse postmenopausaler Frauen auf Männer möglich.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>			

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die globale Kohorte und die China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie wurden ausschließlich Analyseergebnisse der gemäß Anwendungsgebiet *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen dargestellt. Für die Studie FAKTION erfolgte gleichermaßen die Darstellung der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden insbesondere die Daten zur TP b2 herangezogen, welche den Großteil der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation in der CAPItello-291-Studie darstellt. Für diese Teilpopulationen werden auf Grundlage der Ergebnisse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 sowie der Studie FAKTION für die Endpunkte OS und PFS Meta-Analysen durchgeführt. Für FAKTION sind die Ergebnisse zur bewertungsrelevanten Studienpopulation ausschließlich der aktuellsten Studienpublikation zum sekundären Datenschnitt entnehmbar. Zudem handelt es sich bei denjenigen Patient:innen, die der TP a2 angehören, um lediglich 10,5 % (8 von 76 Patient:innen) und damit um weniger als 20 % der Studienpopulation, sodass die verfügbaren Ergebnisse dieser Studie im vorliegenden Dossier gesamthaft als Ergebnisse der TP b2 dargestellt werden. Für PRO- und Sicherheitsendpunkte, für die keine Ergebnisse mit den Vollpublikationen zur Studie FAKTION vorlagen, wurden Meta-Analysen der globalen und der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie präsentiert, sofern Ergebnisse für die China-Erweiterungskohorte berechnet werden konnten.

Aufgrund der hohen Studienqualität und des niedrigen Verzerrungspotenzials können auf Basis der Meta-Analysen somit Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für Endpunkte, für die aus der Studie FAKTION keine Ergebnisse vorliegen, wird maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet.

Für die TP a2 kann, aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen und den damit nicht aussagekräftigen Effektschätzern, eine Ableitung des Zusatznutzens allein auf Basis der Studie CAPItello-291 nicht erfolgen (Ergebnisse in Anhang 4-G). Therapeutisch unterscheiden sich Patient:innen mit Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie im (neo-)adjuvanten Behandlungsstadium (TP a2) nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (TP b2). Somit ist es für die Therapieentscheidung nicht relevant, in welchem Stadium die Behandlung mit einer bestimmten endokrinen Therapie erfolgt, sondern vielmehr, welche Wirkstoffe in der Vortherapie eingesetzt wurden. Entsprechend wurde eine Meta-Analyse der Ergebnisse für die TP a2 und b2 der globalen Kohorte mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse bieten somit Evidenz für die Wirksamkeit von Capivasertib für die Studienpopulation von postmenopausalen Frauen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen insgesamt, was bei nicht vorliegender Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Kohorten Rückschlüsse auf den Zusatznutzen für die TP a2 ermöglicht.

Für die TP b3 konnten keine Ergebnisse für die Zusatznutzenableitung berechnet werden, da lediglich zwei Männer in der CAPItello-291-Studie eingeschlossen wurden. Da die Behandlung von Männern gemäß evidenzbasierten medizinischen Leitlinien analog zu postmenopausalen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Frauen erfolgt, ist jedoch aus klinischer Sicht eine Übertragbarkeit der Ergebnisse postmenopausaler Frauen auf Männer möglich.

Die relevanten Ergebnisse auf Endpunktebene sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 1-8 dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Capivasertib + FUL gegenüber Placebo + FUL

Endpunkt bzw. Messinstrument	Ergebnisse der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -alterierten Studienpopulationen (aFAS/aSAS) basierend auf: Analyse <sup>a</sup> Studie(n)	Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Effektschätzer [95%-KI]	
<b>Teilpopulation b2 <sup>b</sup></b>			
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben (OS)	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte, RCT FAKTION	<b>HR: 0,53</b> <b>[0,35; 0,82]</b>	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Morbidität</b>			
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte, RCT FAKTION	<b>HR 0,43</b> <b>[0,30; 0,60]</b>	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Symptomatik und Gesundheitszustand – Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>c, d</sup></b>			
<b><i>EORTC QLQ-C30</i></b>			
<b>Einzelsymptom: Obstipation</b>	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	HR 0,58 [0,35; 0,96]	<b>Kein Zusatznutzen</b>
<b>Einzelsymptom: Diarrhoe</b>	RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte	<b>HR: 3,74</b> <b>[2,42; 5,98]</b>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>d, e</sup></b>			
<b><i>EORTC QLQ-C30</i></b>			
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	HR 1,02 [0,65; 1,59]	<b>Kein Zusatznutzen</b>
<b>Funktionsskala: Soziale Funktion</b>	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	<b>HR 1,54</b> <b>[1,02; 2,34]</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt bzw. Messinstrument	Ergebnisse der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -alterierten Studienpopulationen (aFAS/aSAS) basierend auf: Analyse <sup>a</sup> Studie(n)	Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Effektschätzer [95%-KI]	
<b>Sicherheit – Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses <sup>d</sup></b>			
UE	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	<b>HR: 1,96</b> [1,47; 2,61]	<b>Kein Zusatznutzen</b>
SUE	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	HR: 1,74 [0,84; 3,59]	
Therapieabbruch aufgrund UE	RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte	HR: 3,25 [0,84; 12,63]	
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	<b>HR: 2,44</b> [1,50; 3,96]	
UESI <sup>f</sup>	<b>UESI nach Kategorie unabhängig vom Schweregrad</b>		
	<i>GT: Ausschlag</i>		
	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	<b>HR: 4,15</b> [2,47; 6,97]	
	<i>GT: Stomatitis</i>		
	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	<b>HR: 4,51</b> [2,31; 8,81]	
	<i>GT: Nichtinfektiöse Diarrhö</i>		
	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	<b>HR: 4,37</b> [3,03; 6,31]	
	<i>GT: Hyperglykämie</i>		
Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	<b>HR: 2,27</b> [1,13; 4,56]		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt bzw. Messinstrument	Ergebnisse der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -alterierten Studienpopulationen (aFAS/aSAS) basierend auf: Analyse <sup>a</sup> Studie(n)	Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Effektschätzer [95-%-KI]	
UESI <sup>f</sup>	<b>SUESI nach Kategorie</b>		Kein Zusatznutzen
	<i>GT: Ausschlag</i>		
	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	<b>HR: 5,56</b> [1,09; 28,26]	
	<b>Schwere UESI (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach Kategorie</b>		
	<i>GT: Ausschlag</i>		
	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	<b>HR: 5,70</b> [2,05; 15,91]	
	<i>GT: Nichtinfektiöse Diarrhö</i>		
	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	<b>HR: 4,44</b> [1,77; 11,13]	
<b>Teilpopulation a2 <sup>g</sup></b>			
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben (OS)	Meta-Analyse: TP a2 + b2 RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT FAKTION	<b>HR: 0,55</b> [0,38; 0,79]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>			
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Meta-Analyse: TP a2 + b2 RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT FAKTION	<b>HR: 0,43</b> [0,33; 0,56]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<b>Teilpopulation b3 <sup>h</sup></b>			
Keine Ergebnisse <sup>h</sup>			Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Analysepopulation: aFAS (Wirksamkeitsendpunkte), aSAS (Unerwünschte Ereignisse)  
Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 (Wirksamkeitsendpunkte)  
Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 27.03.2023 (Unerwünschte Ereignisse)  
Datenschnitt CAPItello-291 - China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023  
Datenschnitt FAKTION: 25.11.2021

a: Die Berechnung einer Meta-Analyse konnte für diejenigen Endpunkte erfolgen, für die sowohl in der globalen Kohorte als auch in der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie hinreichend Ereignisse vorlagen. Für alle weiteren Endpunkte wird zur Ableitung des Zusatznutzens allein auf die Ergebnisse der globalen Kohorte abgestellt. Für die Endpunkte OS und PFS lagen zudem Ergebnisse aus der Studie FAKTION vor, sodass für diese Endpunkte eine Meta-Analyse unter Einschluss von FAKTION erfolgte.

b: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Studienergebnisse für die TP b2 sind aus klinischer Sicht auf die TP a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) und die TP b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) übertragbar.

c: Für alle weiteren Einzelsymptome und die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 und die VAS des EQ-5D-5L zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

d: Für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation der ESR-Studie FAKTION liegen nur Ergebnisse zu den Endpunkten OS und PFS vor. Vergleichende Sicherheitsergebnisse sind für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation im Rahmen der Sekundäranalyse nicht in der Studienpublikation verfügbar. PROs wurden in der Studie nicht erhoben.

e: Für alle weiteren Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

f: Nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt

g: Mittels der dargestellten Meta-Analysen für OS und PFS liegt Evidenz vor, die für die Studienpopulation der postmenopausalen Frauen (TP a2 und b2) gesamthaft dargestellt wird. Diese Ergebnisse sind für die Ableitung eines Zusatznutzens für die TP a2 relevant, da in der Realversorgung die Therapieentscheidung nicht abhängig vom Zeitpunkt einer zuvor erfolgten endokrinen Therapie ist. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die TP a2 ausgegangen werden. Dies wird durch den nicht signifikanten Heterogenitätstest bestätigt. Die Analyseergebnisse für die TP a2 für alle weiteren Endpunkte, für die keine Meta-Analyse berechnet werden konnte, sind in Anhang 4-G beigefügt.

h: Für die TP b3 konnten keine Ergebnisse für die Zusatznutzenableitung berechnet werden, da lediglich zwei Männer in der CAPItello-291-Studie eingeschlossen wurden. Da die Behandlung von Männern gemäß evidenzbasierten medizinischen Leitlinien analog zu postmenopausalen Frauen erfolgt, ist jedoch aus klinischer Sicht eine Übertragbarkeit der Ergebnisse postmenopausaler Frauen auf Männer möglich, sodass sich für TP b3 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ergibt.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

## Teilpopulation b2

### *Mortalität*

#### *Gesamtüberleben*

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Capivasertib + FUL (HR [95%-KI]: 0,53 [0,35; 0,82]) bei nicht bedeutsamer Heterogenität ( $p = 0,75$ ). Das Risiko zu versterben ist somit unter Capivasertib + FUL um 47 % reduziert. Das Ausmaß des Behandlungseffektes ist als erheblich einzustufen. Dieser Vorteil von Capivasertib + FUL ist in den Ergebnissen der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie und in der FAKTION-Studie gleichgerichtet und signifikant.

## ***Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

### *Progressionsfreies Überleben*

Die Meta-Analyse für das PFS zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Capivasertib + FUL (HR [95%-KI]: 0,43 [0,30; 0,60]), ohne bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,72$ ). Das Risiko eine Progression zu erleiden ist somit unter Capivasertib + FUL um 57 % reduziert und das Ausmaß des Behandlungseffektes als erheblich einzustufen. Der Vorteil von Capivasertib + FUL im PFS zeigt sich in den Ergebnissen der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 und in der Studie FAKTION mit einer vergleichbaren HR und ist gleichgerichtet und statistisch signifikant.

### *Symptomatik und Gesundheitszustand*

Für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die globale Kohorte der CAPItello-291-Studie in der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capivasertib + FUL (HR [95%-KI]: 3,74 [2,42; 5,98];  $p < 0,0001$ ). In der Meta-Analyse beider Kohorten der CAPItello-291-Studie zeigt sich darüber hinaus ein geringfügiger Unterschied zugunsten von Capivasertib + FUL für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für das Symptom Obstipation des EORTC QLQ-C30.

Für alle weiteren Einzelsymptome und die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 und die VAS des EQ-5D-5L zeigen sich weder in der Meta-Analyse beider Kohorten noch in den Einzelergebnissen der globalen Kohorte für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die Meta-Analyse beider Kohorten der CAPItello-291-Studie zeigt für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ( $p = 0,40$ ) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capivasertib + FUL (HR [95%-KI]: 1,54 [1,02; 2,34]).

Die weiteren Meta-Analysen beider Kohorten der CAPItello-291-Studie für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigen für die Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ebenfalls zeigt die Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ( $p = 0,80$ ) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,02 [0,65; 1,59]).

### *Sicherheit und Verträglichkeit*

Für die Gesamtraten der UE, sowie schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), zeigen sich in der Meta-Analyse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capivasertib + FUL (Jegliche UE: 1,96 [95%-KI: 1,47; 2,61]; Schwere UE: 95%-KI: 2,44

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[1,50; 3,96]). Diese waren fast ausschließlich durch die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen verursacht, bei denen es sich um bekannte und gut handhabbare Nebenwirkungen von Inhibitoren des PI3K-AKT-Signalwegs handelt.

In der Meta-Analyse der Gesamtraten der schwerwiegenden UE zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 1,74 [0,84; 3,59]). Für die Gesamtraten der UE, die zum Therapieabbruch führten, konnte aufgrund der geringen Ereignisrate in der China-Erweiterungskohorte der CAPitello-291-Studie keine Meta-Analyse durchgeführt werden. In der globalen Kohorte ist für die Gesamtraten der UE, die zum Therapieabbruch führten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 3,25 [0,84; 12,63]), was auf eine milde bis moderate Ausprägung der meisten UE hindeutet.

Für die Zeit bis zum Auftreten eines häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich in der globalen Kohorte der Studie CAPitello-291 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vornehmlich bei den häufigen UE jeglichen Schweregrads.

In den UESI zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Capivasertib + FUL gegenüber Placebo + FUL in den folgenden Kategorien:

- GT Ausschlag (UESI jeglichen Schweregrads: HR [95%-KI]: 4,15 [2,47; 6,97]; SUESI: HR [95%-KI]: 5,56 [1,09; 28,26]; Schwere UESI: HR [95%-KI]: 5,70 [2,05; 15,91]);
- GT Stomatitis (UESI jeglichen Schweregrads: HR [95%-KI]: 4,51 [2,31; 8,81]);
- GT Nichtinfektiöse Diarrhoe (UESI jeglichen Schweregrads HR [95%-KI]: 4,37 [3,03; 6,31]; Schwere UESI HR [95%-KI]: 4,44 [1,77; 11,13]);
- GT Hyperglykämie (UESI jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 2,27 [1,13; 4,56]).

### Teilpopulation a2

Aufgrund der geringen Patient:innenzahl kann eine Ableitung des Zusatznutzens alleinig auf Basis der Studie CAPitello-291 für die TP a2 nicht erfolgen. Da sich Patient:innen mit Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie im (neo-)adjuvanten Behandlungsstadium (TP a2) jedoch therapeutisch nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (TP b2) unterscheiden, wird zur Ableitung des Zusatznutzens in TP a2 eine Meta-Analyse für die Endpunkte OS und PFS für die TP a2 und b2 der globalen Kohorte mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse bieten somit Evidenz für die Studienpopulation von postmenopausalen Frauen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen insgesamt, was bei nicht vorliegender Heterogenität

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen den eingeschlossenen Kohorten Rückschlüsse auf die Wirksamkeit in TP a2 zulässt und somit die Ableitung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für diese Teilpopulationen ermöglicht.

***Mortalität****Gesamtüberleben*

Die Meta-Analyse der zusammengefassten TP a2 und b2 der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 und der Studie FAKTION für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Capivasertib + FUL (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38; 0,79]) bei nicht bedeutsamer Heterogenität ( $p = 0,46$ ). Das Risiko zu versterben ist somit um 45 % reduziert (siehe Tabelle 1-8).

***Morbidität****Progressionsfreies Überleben*

Die Meta-Analyse der zusammengefassten TP a2 und b2 der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 und der Studie FAKTION für den Endpunkt PFS zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Capivasertib + FUL (HR [95%-KI]: 0,43 [0,33; 0,56]), ohne bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,96$ ). Das Risiko eine Progression zu erleiden ist unter Capivasertib + FUL somit um 57 % reduziert (siehe Tabelle 1-8). Der Vorteil von Capivasertib + FUL im PFS ist somit gleichgerichtet zu den Ergebnissen für die TP a2 und b2 der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 sowie in der Studie FAKTION (siehe Anhang 4-G).

**Teilpopulation b3**

Für die TP b3 konnten keine Ergebnisse für die Zusatznutzenableitung berechnet werden, da lediglich zwei Männer in der CAPItello-291-Studie und keine Männer in die Studie FAKTION eingeschlossen wurden. Da die Behandlung von Männern gemäß evidenzbasierten medizinischen Leitlinien analog zu postmenopausalen Frauen erfolgt, ist jedoch aus klinischer Sicht eine Übertragbarkeit der Ergebnisse postmenopausaler Frauen auf Männer möglich.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP a1</b><sup>c</sup> Prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p>	Nein
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP a2</b><sup>c</sup> postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p>	Ja
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP a3</b><sup>c</sup> Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p>	Nein
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP b1</b><sup>c</sup> prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	Nein

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie  <b>TP b2<sup>c</sup></b> postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	Ja
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie  <b>TP b3<sup>c</sup></b> Männer; endokrine Vortherapie aBC	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Angabe „ja“ oder „nein“.  c: Die Beschreibungen der Teilpopulationen sind an dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation orientiert. Etwaige Diskrepanzen zum genauen Wortlaut des G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche, z. B. hinsichtlich des Rezeptorstatus („ER+“ vs. „HR+“) oder der Anzahl an Alterationen („mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen“ vs. „mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-mutiertem“), basieren auf Änderungen des Anwendungsgebiets während des Zulassungsprozesses und haben keinen Einfluss auf die Ableitung der zVT-Optionen.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Capivasertib ist der erste zugelassene Vertreter einer neuartigen Wirkstoffklasse, der AKT-Inhibitoren, und ist zugelassen in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

erwachsenen Patient:innen mit ER+, 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.

Capivasertib stellt damit eine neue, zielgerichtete und individualisierte Therapieoption für Patient:innen mit einem *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten ER+/HER2- Mammakarzinom dar, welche das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur Progression signifikant und klinisch relevant verlängert, und den betroffenen Patient:innen ermöglicht eine endokrine Therapie länger aufrecht zu erhalten, wodurch zugleich die Notwendigkeit einer mit stärkeren Nebenwirkungen assoziierten Chemotherapie verzögert werden kann.

**Teilpopulation b2*****Mortalität******Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt, dessen Verlängerung ein primäres Therapieziel in der Onkologie mit grundlegender Bedeutung für die Patient:innen darstellt. In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 sowie der Studie FAKTION für die Therapie mit Capivasertib + FUL eine erhebliche und für diese Behandlungssituation bislang nicht gezeigte Verlängerung des Gesamtüberlebens für Patient:innen der TP b2. In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

***Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

In palliativen Behandlungssituationen wie dem aBC fokussieren sich die Therapieziele auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens, auf die Symptomkontrolle mit Vermeidung eines Organausfalls, die Verzögerung der Krankheitsprogression und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Dem PFS kommt eine besondere Bedeutung zu, da eine Verzögerung der Krankheitsprogression sowohl mit einer Verbesserung der Symptomatik bzw. der Vermeidung von tumorassoziierten Symptomen, wie z. B. Dyspnoe, Leberkapselschmerz, Knochenschmerzen und Knochenbrüchen, sowie dem Erhalt der Lebensqualität assoziiert ist als auch mit einer Verzögerung von belastenden Folgebehandlungen einhergeht. Eindrucksvoll zeigt das PRAEGNANT-Register mit Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag, dass eine Krankheitsprogression die Lebensqualität signifikant beeinträchtigt. Ein Fortschreiten der Erkrankung führt bei den Patient:innen häufig zu Depressionen, Hoffnungslosigkeit und Sorgen, dass die nächste Therapielinie nicht mehr wirksam ist, bzw. zu Ängsten vor den Nebenwirkungen der nachfolgenden Behandlung. Es ist zu beachten, dass die Folgetherapie nach einer endokrin-basierten Behandlung wie Capivasertib + FUL in der Regel eine

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Chemotherapie ist, die mit entsprechenden Toxizitäten und einem weiteren Verlust an Lebensqualität assoziiert ist.

Für die Therapie mit Capivasertib + FUL zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 sowie der Studie FAKTION eine für diese Behandlungssituation bislang nicht gezeigte erhebliche Verlängerung des PFS für Patient:innen der TP b2.

Hinsichtlich der Symptomkontrolle ergaben die Analysen der globalen Kohorte für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Capivasertib + FUL. Eine Meta-Analyse war für das Symptom Diarrhoe aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der China-Erweiterungskohorte nicht möglich. Es ist hervorzuheben, dass sich dieser Unterschied bereits in den entsprechenden UE des PT Diarrhoe widerspiegelt, welche bei dem Großteil der Patient:innen im Rahmen der üblichen klinischen Praxis, d. h. einem Ausgleich der Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz, einer Behandlung mit Antidiarrhoika und/oder Dosisanpassungen, gut handhabbar und reversibel waren. Trotz des statistisch signifikanten Unterschieds zuungunsten von Capivasertib + FUL in der Symptomskala Diarrhoe sowie der Funktionsskala soziale Funktion lässt sich kein Nachteil in Hinblick auf den globalen Gesundheitsstatus, und damit keine messbare Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität der Patient:innen unter Capivasertib + FUL feststellen.

Die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zählt insbesondere in palliativen Behandlungssituationen wie dem aBC zu den vorrangigen Therapiezielen. Die unter Capivasertib gezeigte, statistisch signifikante Verlängerung des OS und des PFS konnte bei gleichzeitigem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden.

Da sich für Zeit bis zur ersten Verschlechterung sowohl in den weiteren Skalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 als auch des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen zeigen, ergibt sich auch vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotentials für die Endpunktkategorien Symptomatik und Gesundheitszustands sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Gesamtschau kein Zusatznutzen.

Auf Basis einer für diese Behandlungssituation bislang nicht gezeigten, und klinisch relevanten Verlängerung des PFS lässt sich für die Endpunktdimension Morbidität für die TP b2 ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

### ***Sicherheit und Verträglichkeit***

Insgesamt entsprachen die in der Studie CAPItello-291 berichteten UE den bekannten Sicherheitsprofilen von Inhibitoren des PI3K/AKT-Signalwegs oder waren auf die Grunderkrankung zurückzuführen. In den Gesamtraten der schweren UE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capivasertib + FUL, die vornehmlich auf Nachteile in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie dem PT Hyperglykämie zurückzuführen sind. Die entsprechenden UE sind den Ärzt:innen als Nebenwirkungen bekannt, in der Regel

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

gut handhabbar und reversibel. Zudem stehen zahlreiche etablierte und evidenzbasierte supportive Therapien zur Verfügung. Zusätzliche Hinweise zu den UE sind darüber hinaus in der Fachinformation festgehalten.

In der Gesamtschau ist weiterhin festzuhalten, dass die Gabe von Capivasertib in der vorliegenden Studie CAPItello-291 zusätzlich zur Gabe von FUL erfolgte (*Add-on*-Therapie), wonach Unterschiede in Bezug auf die UE im Vergleich zu einer Monotherapie mit FUL zu erwarten waren. Ungeachtet der erhöhten Gesamtraten der schweren UE wurden im Capivasertib + FUL-Studienarm keine statistisch signifikant vermehrten Therapieabbrüche berichtet. Dies ist für Ärzt:innen oftmals der wichtigste Endpunkt zur Beurteilung der Verträglichkeit einer Therapie. Für die UE ergibt sich in der Gesamtschau kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

**Teilpopulation a2*****Mortalität und Morbidität***

Die Analyseergebnisse der CAPItello-291-Studie für die TP a2 im Vergleich zur zVT FUL können aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation und den damit nicht aussagekräftigen Effektschätzern allein nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden und sind in Anhang 4-G dargestellt.

Therapeutisch unterscheiden sich Patient:innen mit Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie im (neo-)adjuvanten Behandlungsstadium (TP a2) nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (TP b2). Somit ist es für die Therapieentscheidung nicht relevant, in welchem Stadium die Behandlung mit einer bestimmten endokrinen Therapie erfolgt, sondern vielmehr, welche Wirkstoffe in der Vortherapie eingesetzt wurden. Die Ergebnisse der TP b2 sind demnach aus klinischer Sicht auf die TP a2 übertragbar. Um dem zu begegnen, wurde eine Meta-Analyse der Ergebnisse für die zusammengefasste Population postmenopausaler Frauen der TP a2 und b2 der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION (TP a2 und b2) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse bieten somit Evidenz für die Wirksamkeit von Capivasertib für die Studienpopulation von postmenopausalen Frauen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen insgesamt, was bei nicht vorliegender Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Kohorten Rückschlüsse auf den Zusatznutzen in TP a2 zulässt.

Bei der meta-analytischen Zusammenfassung der beiden TP a2 und b2 aus der Studie CAPItello-291 mit der Studie FAKTION (89,5% TP b2, 10,5% TP a2) konnte ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil im OS und PFS bei nicht bedeutsamer Heterogenität festgestellt werden. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird für die Endpunkte OS und PFS für die TP a2 ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

**Teilpopulation b3**

Für die TP b3 konnten keine Ergebnisse berechnet werden, da insgesamt lediglich zwei Männer in die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen der bewertungsrelevanten Studien eingeschlossen wurden. Es ist jedoch hervorzuheben, dass die Aufteilung männlicher Patienten in separate Teilpopulationen im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet nicht zielführend ist, da Männer lediglich einen Anteil von etwa 1 % aller Brustkrebsfälle ausmachen und ihre Therapie gemäß den evidenzbasierten medizinischen Leitlinien analog zu postmenopausalen Frauen erfolgen sollte. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass der G-BA, analog zur TP a2 und b2, FUL als zVT-Option für die TP b3 festgelegt hat. Demnach sind die Ergebnisse der postmenopausalen Frauen der TP b2 aus klinischer Sicht auf die TP b3 übertragbar, sodass sich auch für diese Teilpopulation ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ergibt.

### Gesamtschau zum Ausmaß des Zusatznutzens

Mit der vorgelegten Evidenz aus der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 sowie der Studie FAKTION und den entsprechenden Meta-Analysen liegen für die bewertungsrelevante *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation in der **TP b2** Ergebnisse der Evidenzstufe Ia und Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit vor (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität). Somit ergeben sich gegenüber der zVT (FUL in der Monotherapie) für diese Behandlungssituation bislang nicht gezeigte, klinisch bedeutsame Vorteile für Capivasertib in Kombination mit FUL.

- Es zeigt sich eine statistisch **signifikante und klinisch relevante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens** von **erheblichem Ausmaß**. Das Risiko zu versterben war durch Capivasertib + FUL mit 47 % um fast die Hälfte reduziert.
- Es zeigt sich eine statistisch **signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens**, und somit eine bedeutsame Reduktion des Progressionsrisikos um 57 %.
- Die Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens konnte bei einem **Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität** erreicht werden.
- Unter Capivasertib + FUL auftretende Nebenwirkungen sind bekannte Signale der Inhibitoren des PI3K/AKT-Signalwegs und damit Ärzt:innen vertraut und in der Regel gut handhabbar.

Capivasertib (in Kombination mit FUL) ist der erste in Deutschland zugelassene AKT-Inhibitor für die Behandlung des hormonsensitiven Mammakarzinoms, sowohl für postmenopausale Frauen als auch für prä- und perimenopausale Frauen sowie für Männer. Die Anwendung von Capivasertib + FUL führt zu einer Verzögerung oder Überwindung einer bestehenden endokrinen Resistenz. Dadurch sprechen Patient:innen länger auf eine endokrine Therapie an und ein möglicher Einsatz einer in Bezug auf Toxizität und Lebensqualität sehr belastenden Chemotherapie kann verzögert werden. Dies spiegelt sich auch im Endpunkt TFSC wider, welcher supportiv in Anhang 4-G dargestellt ist. Capivasertib in Kombination mit FUL hat bereits als Therapieempfehlung Einzug in die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms der Kommission Mamma der AGO gehalten und wurde im Rahmen eines *Rapid Recommendation Update* in die Leitlinie zur Therapie des HR+/HER2- metastasierten Mammakarzinoms der ASCO aufgenommen.

In der Gesamtschau ergibt sich für Capivasertib in Kombination mit FUL für die **TP b2** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für die **TP a2** und **b3** wird jeweils ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Das Mammakarzinom (ICD-10-Code: C50) ist eine maligne Tumorerkrankung, welche primär die Brustdrüse betrifft und meist von den Epithelzellen der terminalen duktulo-lobulären Einheiten der Milchgänge ausgeht. Mit einem Anteil von etwa einem Drittel an allen Tumorneuerkrankungen und einer mittleren Inzidenz von etwa 70.000 ist das Mammakarzinom die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen. Während im Laufe ihres Lebens jede achte Frau erkrankt, entfällt lediglich rund 1 % der Neuerkrankungen auf Männer.

Capivasertib in Kombination mit FUL ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- 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 Zielpopulation von Capivasertib ist entsprechend des Anwendungsgebiets durch folgende Eigenschaften charakterisiert:

- Erwachsene Patient:innen mit Mammakarzinom
- Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium
- ER+/HER2- Rezeptorstatus
- Versagen einer endokrinen bzw. endokrin-basierten Vortherapie und Eignung für eine weitere endokrine Therapie
- *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alteration

Weiterhin wurde die Zielpopulation im Rahmen des o. g. Beratungsgesprächs vom G-BA basierend auf dem biologischen Geschlecht, dem Menopausenstatus der Patient:innen sowie dem Zeitpunkt der endokrinen Vortherapie in die TP a1 bis a3 und b1 bis b3 unterteilt:

- **TP a1:** Prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie
- **TP a2:** Postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **TP a3:** Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie
- **TP b1:** Prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC
- **TP b2:** Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC
- **TP b3:** Männer; endokrine Vortherapie aBC.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Etwa ein Drittel der Patient:innen mit Mammakarzinom hat eine lokal fortgeschrittene (inoperabel) oder metastasierte Erkrankung. Eine Resektion des Tumors mit kurativer Intention oder eine Strahlentherapie ist hier nicht mehr möglich oder wird nicht medizinisch indiziert erachtet, sodass von einer palliativen Behandlungssituation ausgegangen werden kann und eine entsprechend schlechte Prognose besteht. Das mediane Gesamtüberleben liegt bei ca. 2 bis 3 Jahren, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von unter 40 %. Diese ohnehin geringe Überlebensrate verschlechtert sich für vorththerapierte Patient:innen aufgrund der Entwicklung endokriner Resistenzen als auch abnehmendem Allgemeinzustand von Therapielinie zu Therapielinie weiter.

Zu den Behandlungszielen für das fortgeschrittene Mammakarzinom zählen demnach eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie der progressionsfreien Zeit, eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes und ein Erhalt der Lebensqualität unter Berücksichtigung der individuellen Wünsche der Patient:innen. Trotz der Verfügbarkeit zahlreicher Wirkstoffe für die Behandlung des HR+/HER2- Mammakarzinoms, sind hochwirksame Therapieoptionen für das lokal fortgeschrittene und metastasierte Mammakarzinom in späteren Therapielinien begrenzt. Als molekulares Ziel für neue Therapieansätze ist insbesondere der PI3K/AKT-Signalweg zu nennen, dessen Hyperaktivierung bei zahlreichen Tumorentitäten inklusive des Mammakarzinoms nachgewiesen werden konnte und als ein bedeutender Faktor für Tumorprogression sowie ungünstige Krankheitsprognose gilt. Wichtige Treiber dieser Hyperaktivierung sind mitunter Alterationen in den beteiligten Genen *PIK3CA*, *AKT1* und *PTEN*.

Mit dem oral bioverfügbaren Capivasertib (Truqap®) ist in Deutschland erstmalig ein AKT-Inhibitor für die Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen, sowohl bei postmenopausalen Frauen als auch bei prä-/perimenopausalen Frauen sowie bei Männern. Capivasertib setzt zentral unterhalb der PI3K-Komponente des PI3K/AKT-Signalwegs an und kann eine Hyperaktivierung des Signalwegs nicht nur bei Patient:innen mit *AKT1*-Funktionsgewinnmutationen oder/und *PIK3CA*-Funktionsgewinnmutationen, sondern auch mit *PTEN*-Funktionsverlustmutationen kompensieren. Über diesen Wirkmechanismus führt Capivasertib zu einer Hemmung der Tumorpheriferation und einer Förderung der

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Apoptose. Wie die Studien FAKTION und CAPItello-291 gezeigt haben, ist Capivasertib darüber hinaus der erste PI3K/AKT-Signalweg-Inhibitor, der klinisch nachgewiesen das Gesamtüberleben solch schwer kranker Patient:innen verlängern kann. Dabei ist hervorzuheben, dass die unter Capivasertib gezeigte Verbesserung des Gesamtüberlebens – trotz der Ergänzung von Capivasertib zur Monotherapie mit FUL – mit einem bekannten und klinisch gut handhabbaren Sicherheitsprofil sowie einem gleichzeitigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Demnach deckt Capivasertib als neuer, hochpotenter und gut verträglicher Wirkstoff mit neuem Wirkmechanismus eine große therapeutische Lücke, indem insbesondere das Gesamtüberleben verlängert, das Fortschreiten der Erkrankung hinauszögert, die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufrecht erhalten, und zugleich der Einsatz einer für Patient:innen sehr belastenden Chemotherapie verzögert werden kann.

In der Gesamtschau kann Capivasertib einen wichtigen Beitrag leisten, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei Patient:innen mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom zu decken. Dies wird weiterhin dadurch bekräftigt, dass Capivasertib in Kombination mit FUL bereits als Therapieempfehlung Einzug in die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome der AGO gefunden hat und im Rahmen eines *Rapid Recommendation Update* in die Leitlinie zur Therapie des HR+/HER2- metastasierten Mammakarzinoms der ASCO aufgenommen wurde.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie  <b>TP a1<sup>b</sup></b> prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	24 – 1.013

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP a2<sup>b</sup></b> postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p>	208 – 7.160
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP a3<sup>b</sup></b> Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p>	2 – 61
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP b1<sup>b</sup></b> prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	62 – 2.605
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP b2<sup>b</sup></b> postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC</p>	308 – 10.607

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP b3<sup>b</sup></b> Männer; endokrine Vortherapie aBC</p>	4 – 119
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Beschreibungen der Teilpopulationen sind an dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation orientiert. Etwaige Diskrepanzen zum genauen Wortlaut des G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche, z. B. hinsichtlich des Rezeptorstatus („ER+“ vs. „HR+“) oder der Anzahl an Alterationen („mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen“ vs. „mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-mutiertem“), basieren auf Änderungen des Anwendungsgebiets während des Zulassungsprozesses und haben keinen Einfluss auf die Ableitung der zVT-Optionen.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie	<b>TP a1<sup>b</sup></b> prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	24 – 1.013
	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie	<b>TP a2<sup>b</sup></b> postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	208 – 7.160

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie	<b>TP a3<sup>b</sup></b> Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	2 – 61
	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie	<b>TP b1<sup>b</sup></b> prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	Zusatznutzen nicht belegt	62 – 2.605
	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie	<b>TP b2<sup>b</sup></b> postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	308 – 10.607

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie	<b>TP b3<sup>b</sup></b> Männer; endokrine Vortherapie aBC	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	4 – 119
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Beschreibungen der Teilpopulationen sind an dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation orientiert. Etwaige Diskrepanzen zum genauen Wortlaut des G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche, z. B. hinsichtlich des Rezeptorstatus („ER+“ vs. „HR+“) oder der Anzahl an Alterationen („mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen“ vs. „mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-mutiertem“), basieren auf Änderungen des Anwendungsgebiets während des Zulassungsprozesses und haben keinen Einfluss auf die Ableitung der zVT-Optionen.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie  <b>TP a1</b> <sup>b, c</sup> prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	98.545,75 € – 99.276,05 €
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie  <b>TP a2</b> <sup>b</sup> postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	96.694,29 €
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie  <b>TP a3</b> <sup>b, d</sup> Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	96.694,29 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie  <b>TP b1</b> <sup>b, c</sup> prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	98.545,75 € – 99.276,05 €
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie  <b>TP b2</b> <sup>b</sup> postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	96.694,29 €
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie  <b>TP b3</b> <sup>b, d</sup> Männer; endokrine Vortherapie aBC	96.694,29 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Beschreibungen der Teilpopulationen sind an dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation orientiert. Etwaige Diskrepanzen zum genauen Wortlaut des G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche, z. B. hinsichtlich des Rezeptorstatus („ER+“ vs. „HR+“) oder der Anzahl an Alterationen („mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen“ vs. „mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-mutiertem“), basieren auf Änderungen des Anwendungsgebiets während des Zulassungsprozesses und haben keinen Einfluss auf die Ableitung der zVT-Optionen.</p> <p>c: In Kombination mit einem LHRH-Agonisten</p> <p>d: Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient: in in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie  <b>TP a1<sup>b</sup></b> prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten	<b>TP a1<sup>b, c</sup></b> prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	27.979,64 € – 28.739,33 €
		Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten		32.343,19 € – 33.073,49 €
		Exemestan in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion <sup>d</sup>		2.309,64 € – 3.039,94 €
		Letrozol in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion		2.032,99 € – 2.763,28 €
		Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten		25.124,61 € – 25.884,30 €
		Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten		29.835,52 € – 30.565,82 €
		Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten		31.661,53 € – 32.421,22 €
		Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten		36.372,44 € – 37.102,74 €
		Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion <sup>e</sup>		1.923,07 € – 2.724,98 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient:in in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
	<p>Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie</p> <p><b>TP a2<sup>b</sup></b> postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie</p>	Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatase-hemmer (Anastrozol, Letrozol)	<b>TP a2<sup>b</sup></b> postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	26.128,18 € – 26.157,58 €
		Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant		30.491,73 €
		Anastrozol		152,13 €
		Exemestan <sup>d</sup>		458,18 €
		Fulvestrant		4.515,68 €
		Letrozol		181,53 €
		Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)		23.273,15 € – 23.302,55 €
		Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant		27.984,06 €
		Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatase-hemmer (Anastrozol, Letrozol)		29.810,07 € – 29.839,47 €
		Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant		34.520,98 €
	Tamoxifen <sup>f</sup>	71,61 € – 143,23 €		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient:in in Euro	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie	Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)	<b>TP a3</b> <sup>b, g</sup> Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie	23.273,15 € – 23.302,55 €	
		Tamoxifen		71,61 € – 143,23 €	
	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie	<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf:</i>			
		Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten	<b>TP b1</b> <sup>b, c</sup> prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	27.979,64 € – 28.739,33 €	
		Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten		32.343,19 € – 33.073,49 €	
		Exemestan <sup>h</sup>		2.309,64 € – 3.039,94 €	
		Letrozol <sup>h</sup>		2.032,99 € – 2.763,28 €	
	Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten	25.124,61 € – 25.884,30 €			
	<b>TP a3</b> <sup>b</sup> Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie				
	<b>TP b1</b> <sup>b</sup> prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient:in in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten		29.835,52 € – 30.565,82 €
		Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten		31.661,53 € – 32.421,22 €
		Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten		36.372,44 € – 37.102,74 €
		Tamoxifen <sup>h</sup>		1.923,07 € – 2.724,98 €
	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie  <b>TP b2<sup>b</sup></b> postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf:</i>		
		Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatase-hemmer (Anastrozol, Letrozol)	<b>TP b2<sup>b</sup></b> postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC	26.128,18 € – 26.157,58 €
		Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant		30.491,73 €
		Anastrozol		152,13 €
		Everolimus in Kombination mit Exemestan <sup>i</sup>		5.399,55 €
		Exemestan		458,18 €
		Fulvestrant		4.515,68 €
		Letrozol		181,53 €
		Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)		23.273,15 € – 23.302,55 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient:in in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant		27.984,06 €
		Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatase-hemmer (Anastrozol, Letrozol)		29.810,07 € – 29.839,47 €
		Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant		34.520,98 €
		Tamoxifen		71,61 € – 143,23 €
	Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie  <b>TP b3<sup>b</sup></b> Männer; endokrine Vortherapie aBC	<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf:</i>		
		Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon	<b>TP b3<sup>b, g</sup></b> Männer; endokrine Vortherapie aBC	2.003,59 € – 3.039,94 €
		Fulvestrant		4.515,68 €
		Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)		23.273,15 € – 23.302,55 €
		Tamoxifen		71,61 € – 143,23 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Beschreibungen der Teilpopulationen sind an dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation orientiert. Etwaige Diskrepanzen zum genauen Wortlaut des G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche, z. B. hinsichtlich des Rezeptorstatus („ER+“ vs. „HR+“) oder der Anzahl an Alterationen („mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen“ vs. „mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-mutiertem“), basieren auf Änderungen des Anwendungsgebiets während des Zulassungsprozesses und haben keinen Einfluss auf die Ableitung der zVT-Optionen.</p> <p>c: Bei prämenopausalen Frauen ist grundsätzlich eine Ausschaltung der Ovarialfunktion angezeigt.</p> <p>d: Exemestan: nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</p> <p>e: Nur für Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben</p> <p>f: Ggf., wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind</p> <p>g: Bei Männern ist gegebenenfalls eine Ausschaltung der Testikelfunktion angezeigt.</p> <p>h: Bei prämenopausalen Frauen ist grundsätzlich eine Ausschaltung der Ovarialfunktion angezeigt.</p> <p>i: Nur für Patienten ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Um Nebenwirkungen zu behandeln, kann die Behandlung mit TRUQAP unterbrochen und eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Die Capiwasertib-Dosis kann bis zu zweimal reduziert werden. Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Hyperglykämie, Diarrhö, Hautausschlag und anderen Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen, anderen Toxizitäten und bei gleichzeitiger Anwendung mit starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren sind in der Fachinformation dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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