

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Capivasertib (Truqap®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Zellzyklusprogression und -proliferation infolge der Aktivierung der PI3K/AKT- und Östrogenrezeptor-Signalwege in Tumorzellen	9
Abbildung 2-2: ATP-kompetitive Hemmung von AKT durch Capivasertib	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AI	Aromatase-Inhibitor
AKT	<i>Ak Strain Transforming</i> (Proteinkinase B [PKB])
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BAD	<i>Bcl-2-Antagonist of Cell Death</i>
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (<i>Cyclin-dependent Kinase</i>)
E2F	Transkriptionsfaktor E2F
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (<i>Epidermal Growth Factor</i>)
ER	Östrogenrezeptor (<i>Estrogen Receptor</i>)
ER+	Östrogenrezeptor-positiv (<i>Estrogen Receptor-positive</i>)
ER- α	Östrogenrezeptor-alpha (<i>Estrogen Receptor alpha</i>)
FOXO	<i>Forkhead Box O</i>
FUL	Fulvestrant
GSK3 β	Glykogensynthase-Kinase-3 β (GSK3 β)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (<i>human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR+	Hormonrezeptor positiv
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IHC	Immunhistochemie
ISH	In-situ-Hybridisierung
KD	Kinase-Domäne
LHRH	Luteinisierungshormon-Releasinghormon
MDM2	<i>Mouse Double Minute 2 Homolog</i>
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
mTORC1	mTOR-Komplex 1
PH	Pleckstrin-Homologie
PI3K	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat
PIP ₃	Phosphatidylinositol-3,4,5-Triphosphat
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase <i>Catalytic Subunit alpha</i>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PR	Progesteronrezeptor
PTEN	<i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RB	Retinoblastomprotein
RR	Regulatorische Region
RTK	Rezeptor-Tyrosin-Kinasen
TAM	Tamoxifen
TSC2	Tuberin (<i>Tubereous Sclerosis Complex Protein 2</i>)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Capivasertib
Handelsname:	Truqap®
ATC-Code:	L01EX27

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19283176	EU/1/24/1820/002	200 mg	64 Filmtabletten
19283153	EU/1/24/1820/001	160 mg	64 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Capivasertib ist der erste zugelassene Vertreter einer neuartigen Wirkstoffklasse, der *Ak strain transforming* (AKT)-Inhibitoren, und ist zugelassen in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, Humaner epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(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 [1].

Capivasertib stellt damit eine zielgerichtete, individualisierte Therapieoption für Patient:innen mit einem *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten ER+/HER2- Mammakarzinom dar, welche die Möglichkeit bietet, die Zeit bis zur Progression zu verlängern und die Patient:innen so lange wie möglich auf einer endokrinen Therapie zu halten, sodass zu einer Verzögerung der Notwendigkeit einer chemotherapeutischen Behandlung beigetragen wird.

Der PI3K/AKT-Signalweg

Die Progression von Tumorzellen in ein fortgeschrittenes, metastasierendes Stadium wird von einer Hochregulation einer Reihe von Genen begleitet, die in der Angiogenese, dem Wachstum und Überleben sowie der Migration von Zellen involviert sind. Dabei nimmt der Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase (PI3K)/ AKT/ *mammalian target of rapamycin* (mTOR)-Signalweg eine Schlüsselfunktion in der Regulation des Zellwachstums ein und findet sich bei Tumoren am häufigsten verändert [2-4]. So liegt bei bis zu über 50 % aller Patient:innen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom eine Alteration innerhalb der Komponenten dieses Signalwegs vor [3, 4]. Hiervon sind die Gene der Schlüsselenzyme PI3K, AKT und der Phosphatase *Phosphatase and Tensin Homolog* (PTEN) am häufigsten betroffen, weswegen der Signalweg im Folgenden auch mit „PI3K/AKT“ bezeichnet wird [3].

Der PI3K/AKT-Signalweg ist maßgeblich an der Anpassung von Zellen an die äußeren Umweltbedingungen durch die Übersetzung externer Stimuli in die Aktivierung von genregulatorischen Prozessen beteiligt. Signale aus der Zelumgebung, wie Wachstumsfaktoren, werden durch Rezeptoren an der Zelloberfläche erkannt, wodurch eine mehrstufige intrazelluläre Signalkaskade ausgelöst wird. Dadurch werden verschiedenste zelluläre Prozesse mit zentraler Bedeutung für das Tumorwachstum stimuliert, wie

beispielsweise die Proliferation, die Resistenz gegenüber Apoptose, die Angiogenese und ein gesteigerter Metabolismus [5, 6]. Im Zentrum dieses Signalwegs steht die Serin/Threonin-spezifische Proteinkinase AKT, die in drei verschiedenen, nicht-redundant agierenden Isoformen (AKT1, AKT2, AKT3) vorliegt und deren Deregulierung basierend auf einer Vielzahl von Studien mit der Progression des Mammakarzinoms assoziiert ist [5, 7].

An der Zelloberfläche binden extrazelluläre Wachstumsfaktoren wie der epidermale Wachstumsfaktor (*Epidermal Growth Factor*, EGF) oder der *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) an sogenannte Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (RTK). Dies resultiert in einer aktivierenden Autophosphorylierung der intrazellulären RTK-Domänen. In Folge wird die Lipidkinase PI3K an die intrazelluläre Phospholipidschicht der Zellmembran rekrutiert und katalysiert dort die Umwandlung von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) zu Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat (PIP₃). AKT wird durch PIP₃ an die Zellmembran rekrutiert, was dessen vollständige Aktivierung durch Phosphorylierung ermöglicht.

In dieser aktivierten Form moduliert AKT durch Phosphorylierung die Aktivität einer Vielzahl nachgelagerter cytosolischer sowie nukleärer Effektormoleküle. Eines der Zielsubstrate von AKT ist Tuberin (*Tuberous Sclerosis Complex 2*, TSC2), dessen Phosphorylierung die Suppression des mTOR-Komplexes 1 (mTORC1) aufhebt. So kommt es zur Aktivierung von mTOR, der zentralen Serin/Threonin-Kinase dieses Komplexes, welche zahlreiche Replikationsprozesse reguliert [8]. Neben TSC2 gehören unter anderem auch die Glykogensynthase-Kinase-3β (GSK3β) und mehrere mit der Apoptose assoziierte Proteine, wie die pro-apoptischen Transkriptionsfaktoren der *Forkhead Box O* (FOXO)-Familie, das pro-apoptische Protein *Bcl-2-Antagonist of Cell Death* (BAD) und das *Mouse Double Minute 2 Homolog* (MDM2) – ein Negativregulator des Tumorsuppressors p53 – zu den Zielsubstraten, die durch AKT reguliert werden [5, 7]. Einen maßgeblichen Negativregulator von AKT, und damit den Gegenspieler zu PI3K, stellt die Lipidphosphatase PTEN dar, welche PIP₃ zu PIP₂ dephosphoryliert und somit der Aktivierung von AKT entgegenwirkt (Abbildung 2-1) [9].

Einer der zahlreichen Replikationsprozesse, die diesem Signalweg nachgeschaltet sind, ist die Aktivierung der Transkription von Zielgenen des Östrogenrezeptors-alpha (*Estrogen Receptor alpha*, ER-α) durch die Bindung der Rezeptoren an das aktivierte mTOR [8]. Zu den ER-Zielgenen gehören auch die D-Typ Cycline, deren Expression zu einer Aktivierung der Cyclin-abhängigen Kinasen (*Cyclin-dependent Kinase*, CDK) 4 und 6 führt, welche den Eintritt der Zelle in die Zellzyklusprogression von der G1- zur S1-Phase vermitteln: Durch Phosphorylierung des Retinoblastomproteins (RB) wird der aktivierende Transkriptionsfaktor E2-Faktor (E2F) frei und die Transkription der E2F-Zielgene stimuliert, die unter anderem für S-Phase-spezifische Proteine kodieren [10, 11]. Zusammenfassend trägt AKT so zur Zellproliferation und damit dem Wachstum und der Progression von Tumoren bei [5, 7].

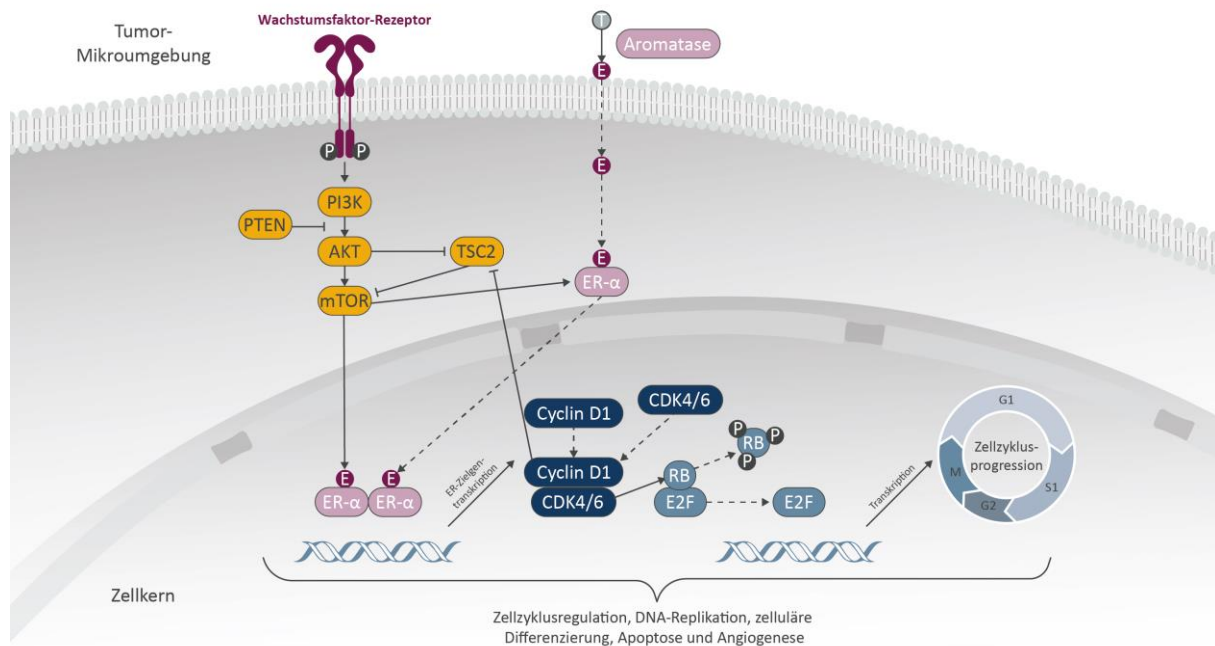


Abbildung 2-1: Zellzyklusprogression und -proliferation infolge der Aktivierung der PI3K/AKT- und Östrogenrezeptor-Signalwege in Tumorzellen

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: AstraZeneca

Aufgrund dieser Schlüsselfunktion im Tumorwachstum ist der PI3K/AKT-Signalweg in den letzten Jahren verstärkt in den Fokus der Arzneimittelforschung gerückt [5, 7, 12, 13]. Eine Hyperaktivierung seiner Kernkomponenten konnte bei diversen soliden Tumoren wie auch dem Mammakarzinom festgestellt werden und gilt als ein bedeutender Treiber für Tumorprogression, ungünstige Krankheitsprognose [14-18] sowie Resistenz gegenüber Tumorthérapien wie beispielsweise endokrinen Wirkstoffen [5-7, 14, 19].

Hyperaktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs

Zu den zugrundeliegenden Mechanismen einer gesteigerten Aktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs zählen zunächst Mutationen sowie Amplifikationen in den Genen verschiedener an der Signalkaskade beteiligter Proteine, wie in der katalytischen Untereinheit der Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase *Catalytic Subunit alpha* (PIK3CA) und der Proteinkinase AKT. Die gesteigerte Aktivierung von AKT ist aufgrund seiner Schlüsselfunktion bei der Regulation des Zellwachstums von zentraler Bedeutung [5, 7, 12, 13]. Darüber hinaus können Veränderungen in der DNA-Methylierung [15] oder eine Hochregulation der vorangeschalteten RTK die Hyperaktivierung des Signalwegs fördern [17]. Aufgrund der essenziellen Funktion bei der Inaktivierung der Proteinkinase AKT, ist ein Verlust der PTEN-Aktivität, welcher unter anderem durch *Loss-of-Function*-Mutationen oder durch hemizygoten Deletionen im *PTEN*-Tumorsuppressorgen verursacht wird, ein weiterer Mechanismus, der zu einer Hyperaktivierung des Signalwegs führen kann [15, 16, 20]. Die beschriebenen Mechanismen sind nicht isoliert zu betrachten – vielmehr können sie gleichzeitig

auftreten und sich somit gegenseitig verstärken [5, 15, 18, 21]. Ungeachtet der zugrundeliegenden Mechanismen resultiert eine Hyperaktivierung des Signalwegs in einer alternativen Stimulation der Tumorpheriferation und des -überlebens, auch unter gleichzeitiger Inhibition des Östrogen-Signalwegs [22, 23]. Dabei spielen insbesondere die Schnittstellen zwischen den beiden Signalwegen eine entscheidende Rolle, die auf eine reziproke Wechselwirkung hindeuten [12, 18, 22, 24-27]. Beispielsweise zeigen präklinische Daten, dass durch PI3K und AKT die Aktivierung von ER- α auch Östrogen-unabhängig erfolgen kann [6].

Endokrine Resistenzentwicklung

Eine Hyperaktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs kann intrinsisch bedingt sein (primäre Resistenz) oder sich erst unter der Behandlung mit endokrinen Therapien als Folge von Adaptionsmechanismen („*Escape Mechanisms*“) entwickeln (sekundäre oder erworbene Resistenz), woraus eine nachlassende Sensitivität gegenüber der Behandlung resultieren kann [23]. Molekulare Analysen haben gezeigt, dass bei bis zu über 50 % aller Patient:innen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom eine Alteration innerhalb der Komponenten dieses Signalwegs vorliegt, wobei mit einem Anteil von etwa zwei Dritteln das *PIK3CA*-Gen betroffen ist [3, 4, 28-30]. Verhältnismäßig besonders häufig finden sich solche Alterationen des Signalwegs beim hormonsensitiven Mammakarzinom [31].

Patient:innen mit einem Mammakarzinom werden zunächst hinsichtlich der Expressionslevel bestimmter Rezeptoren in den Tumorzellen klassifiziert und behandelt. Abhängig von der Menge dieser exprimierten Rezeptorproteine erfolgt mittels Immunhistochemie (IHC) – und im Falle von HER2 ergänzend über In-situ-Hybridisierung (ISH) – die Einstufung des Mammakarzinoms als Rezeptor-negativ (-), niedrig (*low*) oder positiv (+). Sofern entweder für den ER oder den Progesteronrezeptor (PR) ein positiver Status vorliegt, wird das Mammakarzinom als Hormonrezeptor(HR)+ und somit als hormonsensitiv klassifiziert, welches in der Regel endokrin-basiert therapiert wird [32-34].

Endokrine Therapien umfassen Wirkstoffe, die beispielsweise mit der Aktivierungskaskade von Östrogenrezeptoren interferieren. Dazu gehören auch Aromataseinhibitoren (AIs), welche die Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen katalysieren. Tamoxifen (TAM) und Fulvestrant (FUL) gehören zu den Antiöstrogenen, die ER- α direkt binden und hemmen. Aufgrund möglicher Resistenzen sind für die Behandlung des hormonsensitiven Mammakarzinoms sequenzielle Therapien mit unterschiedlichen endokrinen Wirkstoffen empfohlen [33-37]. Diese werden oftmals in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren verabreicht, die weiter unterhalb des Östrogenrezeptors in die Transkriptionskaskade eingreifen [33-35, 37, 38]. Ein bedeutender Anteil der Patient:innen entwickelt jedoch unabhängig der eingesetzten endokrinen Wirkstoffe sowie der ergänzenden Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren im Laufe der Zeit eine sekundäre (erworbene) Antihormontherapieresistenz und erleidet eine Krankheitsprogression, sodass ab einem bestimmten Zeitpunkt der Einsatz von Chemotherapeutika unvermeidlich ist [22, 23].

Demnach hat die Entwicklung neuer Behandlungsansätze zur Optimierung der bewährten endokrinen Therapie beim fortgeschrittenen hormonsensitivem Mammakarzinom eine

besondere Relevanz für die Verbesserung der Versorgungssituation für Patient:innen mit dieser schweren Erkrankung, unter anderem, um eine Resistenzentwicklung und die Notwendigkeit einer belastenden Chemotherapie zu verzögern oder bestenfalls zu vermeiden. Dabei stellt die endokrine Resistenzentwicklung eine besondere Herausforderung dar, da die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen, und somit die potenziellen Ansatzpunkte für innovative Therapien, divers und in ihrer Komplexität noch nicht vollends verstanden sind. Aufgrund der auffallend häufig aberranten Aktivität seiner Schlüsselkomponenten sowie der reziproken Wechselwirkung mit dem ER-Signalweg, ist der PI3K/AKT-Signalweg ein vielversprechender Ansatzpunkt für zielgerichtete Therapien, die in Kombination mit endokriner Therapie einen klinischen Nutzen speziell bei der Behandlung des hormonsensitiven (HR+) Mammakarzinoms haben kann [25].

Capivasertib

Capivasertib (Truqap®) ist ein oral bioverfügbares Pyrrolopyrimidin-Derivat, welches selektiv alle drei Isoformen der Serin/Threonin-spezifischen Proteinkinase AKT kompetitiv inhibiert und als neue Therapieoption zur Behandlung des Mamma- sowie Prostatakarzinoms entwickelt wurde. Über die Inhibition der Proteinkinase AKT wird die Hyperaktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs und somit die Stimulation der Tumorpheriferation und des -überlebens gehemmt [4, 7, 39].

ATP-kompetitive Hemmung von AKT

Die Serin-/Threonin-Kinase AKT besteht aus drei funktionellen Domänen: ein N-terminales Fragment mit einer Pleckstrin-Homologie(PH)-Domäne, eine zentrale Kinase-Domäne (KD) und ein C-terminales Fragment mit einer regulatorischen Region (RR), die ein hydrophobes Motiv enthält (siehe Abbildung 2-2A). Unter basalen Bedingungen ist AKT im Zytoplasma lokalisiert, in einer inaktiven Konformation (PH-in), die durch intramolekulare Wechselwirkungen zwischen der PH-Domäne und der KD aufrechterhalten wird. In Folge der durch Wachstumsfaktoren ausgelösten Signalkaskade, wird AKT über die Bindung seiner PH-Domäne an PIP₃ zur Zellmembran rekrutiert. Da dieser Prozess zu einer Destabilisierung der autoinhibierenden Konformation und zum Ausklappen der N-terminalen PH-Domäne führt, werden so KD und RR für regulatorische Kinasen zugänglich (PH-out-Konformation). Es resultiert eine zweifache Phosphorylierung – im Fall von AKT1 an Threonin 308 und Serin 473 – in dessen Zuge die Adenosintriphosphat(ATP)-Bindungsstelle der KD zugänglich wird und eine vollständige Aktivierung Proteinkinase erfolgt [40].

Während AKT durch allosterische Inhibitoren in der inaktiven PH-in-Konformation fixiert wird, wirkt der ATP-kompetitive Inhibitor Capivasertib am katalytisch aktiven Zentrum der Proteinkinase: Das Molekül besetzt die ATP-Bindungsstelle in der PH-out-Konformation [39, 40]. So wird AKT zwar weiterhin durch Phospholipide über seine PH-Domäne an die Zellmembran rekrutiert, dessen katalytische Aktivität und die Phosphorylierung von Effektormolekülen ist jedoch gehemmt (Abbildung 2-2B). Dies ist insbesondere für die Inhibition der am häufigsten beobachteten hyperaktiven AKT-Version mit der Mutation E17K

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(89 % der Patient:innen mit AKT-alteriertem Mammakarzinom) vorteilhaft: Hier kommt es zu einer Verschiebung des Konformationsgleichgewichts in Richtung der aktiven PH-out-Konformation unter Freilegung der ATP-Bindungsstelle und somit zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber ATP-kompetitive Inhibitoren in vitro, während allosterische Inhibitoren kaum Wirksamkeit zeigen [40].

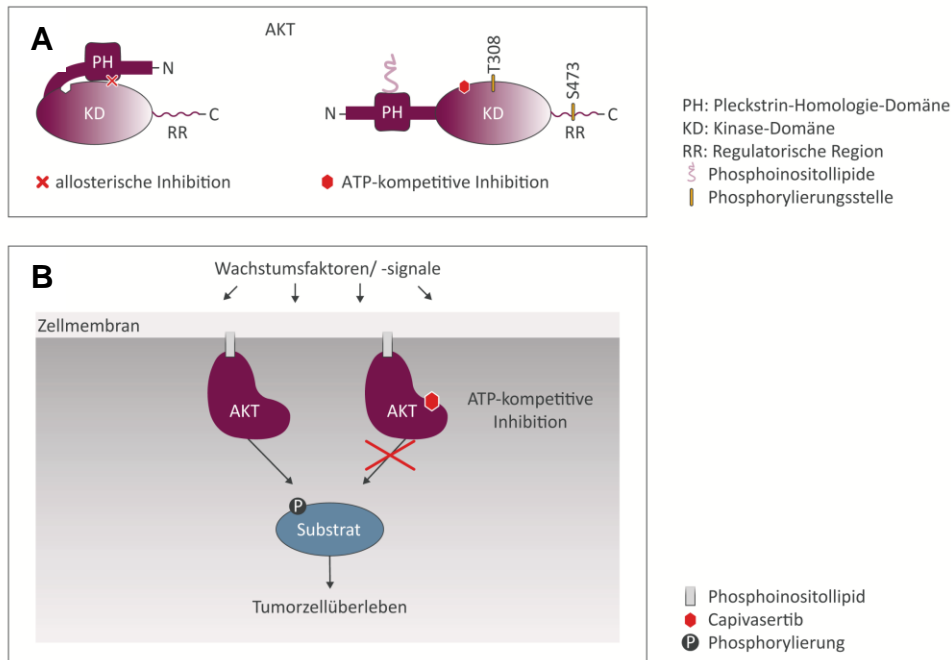


Abbildung 2-2: ATP-kompetitive Hemmung von AKT durch Capivasertib

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: Modifiziert nach [40]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<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>	Nein	Erstzulassung: 17.06.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Capivasertib (Truqap[®]) entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben sowie die Informationen zum Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels wurden den Zulassungsunterlagen der AstraZeneca GmbH und der Fachinformation von Capivasertib (Truqap®) entnommen [1]. Die Informationen zum Wirkmechanismus und zur Erkrankung stammen aus der Fachinformation sowie weiterführender Primär- und Sekundärliteratur. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Truqap® 160 mg/-200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024374> [Zugriff am: 02.08.2024].
2. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-kinase–AKT pathway in human cancer. Nature Reviews Cancer. 2002;2(7):489-501.

3. Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19 784 diverse solid tumors. *JAMA oncology*. 2016;2(12):1565-73.
4. Andrikopoulou A, Chatzinikolaou S, Panourgias E, Kaparelou M, Lontos M, Dimopoulos M-A, et al. The emerging role of capivasertib in breast cancer. *The Breast*. 2022;63:157-67.
5. He Y, Sun MM, Zhang GG, Yang J, Chen KS, Xu WW, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):425.
6. Dong C, Wu J, Chen Y, Nie J, Chen C. Activation of PI3K/AKT/mTOR Pathway Causes Drug Resistance in Breast Cancer. *Front Pharmacol*. 2021;12:628690.
7. Hinz N, Jücker M. Distinct functions of AKT isoforms in breast cancer: a comprehensive review. *Cell Commun Signal*. 2019;17(1):154.
8. Alayev A, Salamon R, Berger S, Schwartz N, Cuesta R, Snyder R, et al. mTORC1 directly phosphorylates and activates ER α upon estrogen stimulation. *Oncogene*. 2016;35(27):3535-43.
9. Mayer IA, Arteaga CL. The PI3K/AKT pathway as a target for cancer treatment. *Annual review of medicine*. 2016;67:11-28.
10. Johnson J, Thijssen B, McDermott U, Garnett M, Wessels LF, Bernards R. Targeting the RB-E2F pathway in breast cancer. *Oncogene*. 2016;35(37):4829-35.
11. Topacio BR, Zatulovskiy E, Cristea S, Xie S, Tambo CS, Rubin SM, et al. Cyclin D-Cdk4,6 Drives Cell-Cycle Progression via the Retinoblastoma Protein's C-Terminal Helix. *Mol Cell*. 2019;74(4):758-70.e4.
12. Mery B, Poulard C, Le Romancer M, Trédan O. Targeting AKT in ER-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: From Molecular Promises to Real Life Pitfalls? *Int J Mol Sci*. 2021;22(24).
13. Belachew EB, Sewasew DT. Molecular Mechanisms of Endocrine Resistance in Estrogen-Positive Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:599586.
14. Alzahrani AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside. *Semin Cancer Biol*. 2019;59:125-32.
15. LoRusso PM. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3803-15.
16. Saal LH, Johansson P, Holm K, Gruvberger-Saal SK, She QB, Maurer M, et al. Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumor suppressor pathway activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(18):7564-9.
17. Mansouri S, Feizi N, Mahdi A, Majidzadeh AK, Farahmand L. A Review on The Role of VEGF in Tamoxifen Resistance. *Anticancer Agents Med Chem*. 2018;18(14):2006-9.
18. Miller TW, Rexer BN, Garrett JT, Arteaga CL. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(6):224.
19. Tokunaga E, Kataoka A, Kimura Y, Oki E, Mashino K, Nishida K, et al. The association between Akt activation and resistance to hormone therapy in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2006;42(5):629-35.
20. Álvarez-García V, Tawil Y, Wise HM, Leslie NR. Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity. *Semin Cancer Biol*. 2019;59:66-79.
21. Mukohara T. PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015;7:111-23.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011;62:233-47.
23. AlFakeeh A, Brezden-Masley C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer. *Current oncology.* 2018;25(s1):18-27.
24. Bosch A, Li Z, Bergamaschi A, Ellis H, Toska E, Prat A, et al. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer. *Sci Transl Med.* 2015;7(283):283ra51.
25. Miller TW, Hennessy BT, González-Angulo AM, Fox EM, Mills GB, Chen H, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest.* 2010;120(7):2406-13.
26. Ribas R, Pancholi S, Guest SK, Marangoni E, Gao Q, Thuleau A, et al. AKT Antagonist AZD5363 Influences Estrogen Receptor Function in Endocrine-Resistant Breast Cancer and Synergizes with Fulvestrant (ICI182780) In Vivo. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(9):2035-48.
27. Mills JN, Rutkovsky AC, Giordano A. Mechanisms of resistance in estrogen receptor positive breast cancer: overcoming resistance to tamoxifen/aromatase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;41:59-65.
28. Freitag CE, Mei P, Wei L, Parwani AV, Li Z. Genetic alterations and their association with clinicopathologic characteristics in advanced breast carcinomas: focusing on clinically actionable genetic alterations. *Hum Pathol.* 2020;102:94-103.
29. Hempel D, Ebner F, Garg A, Trepotec Z, Both A, Stein W, et al. Real world data analysis of next generation sequencing and protein expression in metastatic breast cancer patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):10459.
30. Razavi P, Chang MT, Xu G, Bandlamudi C, Ross DS, Vasan N, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell.* 2018;34(3):427-38.e6.
31. Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, Neve RM, Kuo W-L, Davies M, et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer research.* 2008;68(15):6084-91.
32. Kay C, Martínez-Pérez C, Meehan J, Gray M, Webber V, Dixon JM, et al. Current trends in the treatment of HR+/HER2+ breast cancer. *Future Oncol.* 2021;17(13):1665-81.
33. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475-95.
34. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4, 2021, AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
35. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom des Mannes. 2016. Verfügbar unter:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 02.08.2024].
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 02.08.2024].
 38. Huang J, Zheng L, Sun Z, Li J. CDK4/6 inhibitor resistance mechanisms and treatment strategies (Review). *Int J Mol Med*. 2022;50(4).
 39. Davies BR, Greenwood H, Dudley P, Crafter C, Yu DH, Zhang J, et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(4):873-87.
 40. Lazaro G, Kostaras E, Vivanco I. Inhibitors in AKTion: ATP-competitive vs allosteric. *Biochem Soc Trans*. 2020;48(3):933-43.