

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Capivasertib (Truqap[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant
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*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	28
4.2 Methodik	46
4.2.1 Fragestellung	46
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	52
4.2.3 Informationsbeschaffung	60
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	61
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	61
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	62
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	64
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	65
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	66
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	68
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	68
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	69
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	84
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	87
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	88
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	92
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	94
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	94
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	96
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	105
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	109
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	112
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	161
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	162
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	163
4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT	167
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT	177

4.3.1.3.1.3	Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT.....	188
4.3.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	202
4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	213
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	288
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	383
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	384
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	384
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	384
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	384
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	385
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	385
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	388
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	388
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	388
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	388
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	388
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	389
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	390
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	391
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	391
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	391
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	391
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	392
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	392
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	392
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	393
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	393
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	394
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	394
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	399
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	412
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	414
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	414
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	414
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	414
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	414
4.6	Referenzliste.....	416
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		424
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		428

**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 431**

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in
Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 449**

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 565

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 637

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Capivasertib + FUL gegenüber Placebo + FUL.....	35
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -alterierten Studienpopulation der RCT FAKTION mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	137
Tabelle 4-14: Mediane Behandlungsdauern in der RCT CAPItello-291	152
Tabelle 4-15: Mediane Beobachtungsdauern für die Studienendpunkte in der RCT CAPItello-291	153
Tabelle 4-16: Im Dossier dargestellte Datenschnitte pro Endpunktdimension.....	156
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Mortalität: Gesamtüberleben“	167
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus den RCTs CAPItello-291 und FAKTION mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“	177
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ aus den RCTs CAPItello-291 und FAKTION mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Morbidity: Symptomatik und Gesundheitszustand“	188
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Symptomatik und Gesundheitszustand“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-BR23 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) und Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte) aus der RCT CAPItello-291.....	191
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“	202
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	213
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-34: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-35: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-36: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257
Tabelle 4-37: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	273

Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT) aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-40: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	292
Tabelle 4-41: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der CAPItello-291-Studie – Teilpopulation b2 des aFAS (Globale Kohorte)	297
Tabelle 4-42: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte	304
Tabelle 4-43: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Dyspnoe“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	311
Tabelle 4-44: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	314
Tabelle 4-45: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Appetitverlust“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	321
Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Obstipation“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	324
Tabelle 4-47: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte	328
Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-BR23 Belastung durch Haarausfall“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte	331
Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte	334
Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	337
Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 soziale Funktion“ mit statistisch signifikantem	

Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	345
Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	348
Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SUE“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	354
Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UE mit CTCAE Grad ≥ 3 “ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	357
Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	361
Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „PT: Diarrhoe“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	364
Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „PT: Übelkeit“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	367
Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	371
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UESI GT: Ausschlag“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	374
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UESI GT: Hyperglykämie“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	377
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UESI GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte.....	380
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	385
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	385
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	386
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	386
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	387
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	389

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	389
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	390
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	390
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	392
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	393
Tabelle 4-73: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Capivasertib + FUL gegenüber Placebo + FUL.....	400
Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	413
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CAPItello-291.....	566
Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FAKTION.....	610
Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien.....	638

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Teilpopulation a1.....	100
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Teilpopulation a2.....	101
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Teilpopulation a3.....	102
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Teilpopulation b1	103
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Teilpopulation b2	104
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Teilpopulation b3	105
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	171
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023].....	172
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAKTION-Studie, <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -alterierte Studienpopulation, Datenschnitt: 25.11.2021].....	173
Abbildung 11: Forest-Plot für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus den RCTs CAPItello-291 und FAKTION mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; REM, Teilpopulation b2] 175	175
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	182
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023].....	183
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAKTION-Studie, <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -alterierte Studienpopulation, Datenschnitt: 25.11.2021].....	184

Abbildung 15: Forest-Plot für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ aus den RCTs CAPItello-291 und FAKTION mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; REM, Teilpopulation b2]	186
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]	195
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]	196
Abbildung 18: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2].....	198
Abbildung 19: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2].....	198
Abbildung 20: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2].....	199
Abbildung 21: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	199
Abbildung 22: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2].....	200
Abbildung 23: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	200
Abbildung 24: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	200
Abbildung 25: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	201
Abbildung 26: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	209
Abbildung 27: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	209

Abbildung 28: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	210
Abbildung 29: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	210
Abbildung 30: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	210
Abbildung 31: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	211
Abbildung 32: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	211
Abbildung 33: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	212
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	219
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	220
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	221
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	222
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023].....	223
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]	224
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]	225
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]	226

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	236
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Ausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	237
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Ausschlag makulo-papulös aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	238
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	239
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	240
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	241
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Stomatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	242
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	243
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Dysgeusie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	244
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	245
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	246
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Hyperglykämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	247
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]	248

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Proteinurie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]	249
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]	250
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]	251
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Alaninaminotransferase erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]	252
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]	253
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	256
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	260
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) PT Ausschlag makulo-papulös aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	261
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	262
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) PT Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	263
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Ausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	267
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Hyperglykämie aus RCT mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	268
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	269
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Stomatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	270
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Ausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]	271
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023].....	272
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von speziellem Interesse Kategorie (GT) Ausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	277
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	278
Abbildung 73: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	280
Abbildung 74: Forest-Plot für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2].....	280
Abbildung 75: Forest-Plot für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-	281
Abbildung 76: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Ausschlag aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2].....	281
Abbildung 77: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Harnwegsinfektion aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	282
Abbildung 78: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Hyperglykämie aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2].....	282
Abbildung 79: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Infektiöse Lungenentzündung aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	282

Abbildung 80: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	283
Abbildung 81: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) QT-Verlängerung aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2].....	283
Abbildung 82: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Stomatitis aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2].....	283
Abbildung 83: Forest-Plot für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Ausschlag aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	285
Abbildung 84: Forest-Plot für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) Kategorie (GT) Ausschlag aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	285
Abbildung 85: Forest-Plot für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	286
Abbildung 86: Forest-Plot für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) Kategorie (GT) QT-Verlängerung aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]	286
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	306
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	307
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]	308
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR-“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]	309
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR unbekannt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]	310
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-	

Inhibitor „Ja“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	312
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	313
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 nach vorheriger Chemotherapie, aBC „Ja“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	316
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 nach vorheriger Chemotherapie, aBC „Nein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	317
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	318
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR-“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	319
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR unbekannt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	320
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 nach vorherigen endokrinen Therapielinien, aBC „1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]	322
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 nach vorherigen endokrinen Therapielinien, aBC „2 oder mehr“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	323
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 nach Region „Asien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	325
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 nach Region „USA, Kanada, Westeuropa, Australien, Israel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	326

Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 nach Region „Lateinamerika, Osteuropa und Russland“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]	327
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	329
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	330
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]	332
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]	333
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	335
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]	336
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Region „Asien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	339
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Region „USA, Kanada, Westeuropa, Australien, Israel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	340
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Region „Lateinamerika, Osteuropa und Russland“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]	341

Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Ethnie „Asiatisch“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	342
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Ethnie „Weiß“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	343
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Ethnie „Andere“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	344
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 nach Lebermetastasen „Ja“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022].....	346
Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 nach Lebermetastasen „Nein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]	347
Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse nach endokriner Resistenz „Primär“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	350
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse nach endokriner Resistenz „Sekundär“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	351
Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse nach vorherigen Therapielinien, aBC „1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	352
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse nach vorherigen Therapielinien, aBC „2 oder mehr“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	353
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Lebermetastasen „Ja“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	355
Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Lebermetastasen „Nein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	356

Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	358
Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR-“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	359
Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR unbekannt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	360
Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach vorheriger Chemotherapie, aBC „Ja“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	362
Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach vorheriger Chemotherapie, aBC „Nein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	363
Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Diarrhoe nach vorherigen endokrinen Therapielinien, aBC „1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	365
Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Diarrhoe nach vorherigen endokrinen Therapielinien, aBC „2 oder mehr“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	366
Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Übelkeit nach Metastasenlokalisierung „Nur Knochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	368
Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Übelkeit nach Metastasenlokalisierung „Viszeral“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	369
Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Übelkeit nach Metastasenlokalisierung „Andere“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	370
Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Lebermetastasen „Ja“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	372

Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Lebermetastasen „Nein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	373
Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Ausschlag nach Alter „<65“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	375
Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Ausschlag nach Alter „≥65“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	376
Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Hyperglykämie nach endokriner Resistenz „Primär“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	378
Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Hyperglykämie nach endokriner Resistenz „Sekundär“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	379
Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe nach vorherigen endokrinen Therapielinien, aBC „1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023].....	381
Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe nach vorherigen endokrinen Therapielinien, aBC „2 oder mehr“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]	382
Abbildung 142 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CAPItello-291 [FAS, globale Kohorte]	606
Abbildung 143 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CAPItello-291 [FAS, China-Erweiterungskohorte]	607
Abbildung 144 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CAPItello-291 [aFAS, globale Kohorte]	608
Abbildung 145 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CAPItello-291 [aFAS, China-Erweiterungskohorte].....	609
Abbildung 146 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie FAKTION	636

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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.
AI	Aromatase-Inhibitor
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AKT	<i>Ak Strain Transforming</i> (Proteinkinase B [PKB])
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aSAS	<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -alterierte Studienpopulation des SAS
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC _{0-12h}	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von null bis 12 Stunden
AWG	Anwendungsgebiet
AZRand	<i>AZ Global Randomisation Process</i>
BD	Zweimal täglich (<i>bis in die</i>)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>)
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
<i>BRCA1/2</i>	<i>Breast cancer 1/2</i>
Capivasertib + FUL	Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant
CBR	Klinische Benefitrate (<i>Clinical Benefit Rate</i>)
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (<i>Cyclin-dependent Kinase</i>)
cfDNA	Zirkulierende freie DNA (<i>cell free DNA</i>)
CI	<i>Chief Investigator</i>
CISH	Chromogene In-situ-Hybridisierung
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel

CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>Coronavirus disease-2019</i>)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (<i>Clinical Study Protocol</i>)
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CT	Computertomographie
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA (<i>circulating tumor DNA</i>)
CV	Variationskoeffizient (<i>Coefficient of Variation</i>)
CYP	Cytochrom P450
DBP	Diastolischer Blutdruck (<i>Diastolic Blood Pressure</i>)
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DCO	Datenschnitt (<i>Data Cut-Off</i>)
D-DISH	<i>Dual-color dual-hapten in situ hybridization</i>
ddPCR	<i>droplet digital Polymerase Chain Reaction</i>
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)
ECHO	Echokardiogramm
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
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>
EQ-5D VAS	<i>EuroQoL 5 Dimension Visual Analogue Scale</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>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEM	<i>Fixed-Effects-Modell</i>
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
FUL	Fulvestrant
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GT	<i>Grouped Term</i>
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
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>)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HR+	Hormonrezeptor-positiv
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-related Quality of Life</i>)
i. m.	Intramuskulär
ICF	Einverständniserklärung (<i>Informed Consent Form</i>)
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
ID	Identifikationsnummer
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>)
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
IHC	Immunhistochemie

IQR	Interquartilsabstand (<i>Interquartile Range</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
IVD	In-vitro-Diagnostik
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System</i>)
IWRS	Interaktives Webdialogsystem (<i>Interactive Web Response System</i>)
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LPFV	<i>Last Patient First Visit</i>
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Herzauswurfraction (<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
Max	Maximum
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (<i>Minimal Important Difference</i>)
Min	Minimum
MMRM	<i>Mixed Model Repeated Measures</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
MUGA	<i>Multiple-Gated-Acquisition-Scan</i>
MW	Mittelwert
N	Anzahl Patient:innen in der Analyse
n	Anzahl Patient:innen mit Ereignis
NC	Nicht berechenbar (<i>Not Calculable</i>)
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NE	Nicht schätzbar (<i>Not Estimable</i>)
NGS	<i>Next-Generation-Sequencing</i>
NMPA	<i>China Food and Drug Administration/ The National Medical Products Administration</i>

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>)
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PGI-TT	<i>Patient's Global Impression of Treatment Tolerability</i>
PI3K	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase <i>Catalytic Subunit alpha</i>
PK	Pharmakokinetik
PR	Progesteronrezeptor
PR+	Progesteronrezeptor-positiv
PR-	Progesteronrezeptor-negativ
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>)
PRO-CTCAE	<i>Patient Reported Outcomes-Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
PS	<i>Performance Status</i>
PT	<i>Preferred Term</i> gemäß MedDRA
PTEN	<i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
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>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
REM	<i>Random-Effects-Modell</i>
SAP	Statistischer Analyseplan (<i>Statistical Analysis Plan</i>)
SAS	Sicherheitsanalyseset (<i>Safety Analysis Set</i>)
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SERD	<i>Selective Estrogen Receptor Degradier</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz

SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) gemäß MedDRA
SRC	Sicherheitsprüfungsausschuss (<i>Safety Review Committee</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
SUESI	Schwerwiegendes UE von speziellem Interesse
TAM	Tamoxifen
TFSC	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder bis zum Tod (<i>Time to First Subsequent Chemotherapy or Death</i>)
t_{\max}	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
TNM	<i>Tumor-Node-Metastasis</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTD	Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (<i>Time to Definitive Deterioration</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
ULN	Oberer Normwert (<i>Upper Limit of Normal</i>)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WCTU	<i>Wales Cancer Trials Unit</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Capivasertib (Truqap®) in Kombination mit Fulvestrant (Capivasertib + FUL) wurde am 17. Juni 2024 erstmalig zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Östrogenrezeptor-positivem (*Estrogen Receptor-positive*, ER+)/ Humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative*, HER2-), lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom (= fortgeschrittenes Mammakarzinom [*Advanced Breast Cancer*, aBC]) mit einer oder mehreren Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase *Catalytic Subunit alpha (PIK3CA)*/ *Ak Strain Transforming (AKT1)*/ *Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN)*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie. Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Capivasertib + FUL für die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten Teilpopulationen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer Monotherapie mit Fulvestrant (FUL) (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden die Daten der von AstraZeneca durchgeführten, randomisierten, kontrollierten (*Randomized Controlled Trial*, RCT), doppelblinden Phase-III-Studie CAPItello-291 (NCT04305496) herangezogen. Dabei handelt es sich um die pivotale Studie für Capivasertib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Weiterhin wurde die zulassungsunterstützende *Externally Sponsored Scientific Research (ESR)*-Studie FAKTION (NCT01992952) mittels systematischer Literaturrecherche als bewertungsrelevante Studie identifiziert. In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-II-Studie wird, wie in der RCT CAPItello-291, die Wirksamkeit und Sicherheit von Capivasertib in Kombination mit FUL gegenüber Placebo in Kombination mit FUL untersucht. Für die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Capivasertib liegen somit zwei direkt vergleichende RCTs vor.

Für die globale Kohorte und die China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie wurden ausschließlich Analyseergebnisse der gemäß Anwendungsgebiet nutzenbewertungsrelevanten *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen des *Full Analysis Set* (entspricht *Intention-to-Treat [ITT]*-Population; aFAS) dargestellt. Für die Studie FAKTION erfolgte gleichermaßen die Darstellung der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation (*expanded pathway-altered subpopulation*).

RCT CAPItello-291

Die CAPItello-291-Studie umfasste neben der globalen Kohorte auch eine China-Erweiterungskohorte, die auf einer gemäß den Anforderungen der *China Food and Drug*

Administration/ The National Medical Products Administration (NMPA) lokal angepassten Version des klinischen Studienprotokolls (*Clinical Study Protocol, CSP*) basierte und in einem separaten klinischen Studienbericht (*Clinical Study Report, CSR*) ausgewertet wurde. Im vorliegenden Dossier wurden die beiden Kohorten zur Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den aggregierten Patientendaten in einer Meta-Analyse zusammengefasst. In beide Kohorten wurden erwachsene Patient:innen mit Hormonrezeptor-positivem (HR+)/HER2-lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit Rezidiv oder Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten Behandlung mit einem Aromatase-Inhibitor (AI) oder mit Progression während einer früheren AI-Behandlung eingeschlossen.

Alle Analysen der CAPitello-291-Studie basieren auf dem jeweils aktuellsten Datenschnitt. Für die Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität entspricht dies dem primären Datenschnitt zum progressionsfreien Überleben (*Progression-free Survival, PFS*) der globalen Kohorte vom 15. August 2022 bzw. dem primären PFS-Datenschnitt der China-Erweiterungskohorte vom 08. Mai 2023. Für die Endpunktdimension Sicherheit liegt für die globale Kohorte ein aktuellerer Sicherheitsdatenschnitt vom 27. März 2023 vor, welcher im Rahmen der Zulassungsprozesse durch die *Food and Drug Administration (FDA)* und die Europäische Arzneimittelbehörde (*European Medicines Agency, EMA*) berücksichtigt wurde. Andere Endpunktdimensionen wurden bei diesem Datenschnitt nicht ausgewertet.

RCT FAKTION

Die Patientenpopulation der Studie FAKTION umfasste postmenopausale erwachsene Frauen mit ER+, HER2- aBC mit oder ohne *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen, die unter Therapie mit einem AI ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression erlitten haben. Die nutzenbewertungsrelevante *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation (*expanded pathway-altered subgroup*) bestand zu 89,5 % aus Patient:innen, die eine vorherige endokrine Behandlung im aBC-Setting erhalten hatten und somit der vom G-BA definierten Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) entsprechen. Die restliche Studienpopulation hatte die endokrine Vortherapie mit einem AI im adjuvanten Stadium erhalten und zählt damit zu Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie).

Da es sich bei FAKTION um eine ESR-Studie handelt, sind die Ergebnisse zur bewertungsrelevanten Studienpopulation ausschließlich der aktuellsten Studienpublikation zum sekundären Datenschnitt am 25. November 2021 entnehmbar [3]. Zudem handelt es sich bei denjenigen Patient:innen, die der Teilpopulation a2 angehören, um lediglich 10,5 % (8 von 76 Patient:innen) und damit um weniger als 20 % der Studienpopulation, sodass die verfügbaren Ergebnisse der Studie FAKTION im vorliegenden Dossier gesamthaft als Ergebnisse der Teilpopulation b2 dargestellt werden.

Studienpopulationen zur Ableitung des Zusatznutzens

Es wurde der vom G-BA festgelegten Unterteilung des Anwendungsgebiets nach Teilpopulationen anhand des Zeitpunkts der endokrinen Vortherapie, des Geschlechts und des Menopausenstatus gefolgt. Die Bestimmung des Zusatznutzens von Capivasertib in Kombination mit FUL erfolgt für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen 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, Abschnitt 3.1). Für die Ableitung eines Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Teilpopulation b2 herangezogen, welche mit einem Anteil von 67,8 % den Großteil der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation in der CAPItello-291-Studie darstellt. Für diese Teilpopulation werden auf Grundlage der Ergebnisse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 sowie der Studie FAKTION für die Endpunkte Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und PFS Meta-Analysen durchgeführt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für alle weiteren Endpunkte, 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.

Für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) kann aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation und den damit nicht aussagekräftigen Effektschätzern eine Ableitung eines Zusatznutzens allein auf Basis der Studie CAPItello-291 nicht erfolgen (Ergebnisse in Anhang 4-G dargestellt). Therapeutisch unterscheiden sich Patient:innen mit Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie im adjuvanten Behandlungsstadium (Teilpopulation a2) jedoch nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation 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 Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) sind demnach aus klinischer Sicht auf die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) übertragbar. Um dem zu begegnen, wurde eine Meta-Analyse der Ergebnisse für die Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION (Teilpopulation a2 und b2) als ergänzende Analyse für die Endpunkte OS und PFS durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.4.2). 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 Teilpopulation a2 ermöglicht.

Für die Teilpopulation b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) konnten keine Ergebnisse für die Zusatznutzenableitung berechnet werden, da lediglich zwei Männer in die

PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Studienpopulation der globalen Kohorte und keine in die China-Erweiterungskohorte 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.

Für die Teilpopulationen 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.

Insgesamt wird im vorliegenden Dossier der vom G-BA festgelegten Differenzierung von sechs Teilpopulationen (a1 bis a3 und b1 bis b3) anhand des Zeitpunkts der endokrinen Vortherapie, des Geschlechts und des Menopausenstatus zwar gefolgt, jedoch teilt die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) die Auffassung wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften, dass prä-/perimenopausale Frauen mit Ovarialsuppression definitionsgemäß, funktionell und laborchemisch postmenopausalen Frauen entsprechen (siehe Modul 3, Abschnitt 3,1). Zudem ist im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet davon auszugehen, dass nur in zu vernachlässigbaren Einzelfällen bei prä-/perimenopausalen Frauen noch eine Funktion der Ovarien bestehen könnte. Entgegen der Festlegung durch den G-BA ist eine Differenzierung der Zielpopulation auf Basis des Menopausenstatus demnach nicht sachgerecht, sodass die Teilpopulation a1 als Bestandteil der Teilpopulation a2 sowie die Teilpopulation b1 als Bestandteil der Teilpopulation b2 betrachtet werden sollte. Daher werden in Anhang 4-G Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die zusammengefasste Population funktionell postmenopausaler Patient:innen der Teilpopulationen b1 und b2 sowie eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Gründe für den postmenopausalen Status der Patient:innen dargestellt. Diese umfasst neben natürlichen Ursachen und bilateraler Ovariectomie auch eine medikamentös induzierte Menopause durch die Gabe von Luteinisierendem-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Agonisten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifizierung weiterer geeigneter Studien mit möglichst hohem Evidenzgrad, wurde nach Datenquellen gesucht, welche den Kriterien des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements entsprechen und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthielten. Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hierzu sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen 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.	E1	Nicht E1, insbesondere: Patient:innen unter 18 Jahren Anderer Rezeptorstatus Anderes Krankheitsstadium bzw. andere Erkrankung Andere Therapielinie	A1
Intervention	Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant	E2	Nicht E2, insbesondere: Andere (Kombinations-) Therapien Von der Fachinformation relevant abweichende Behandlung	A2
Vergleichstherapie	Vom G-BA benannte zVT	E3	Nicht E3, insbesondere: Andere Interventionen/ Kombinationstherapien	A3
Endpunkte	Für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen Ergebnisse berichtet: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen berichtet	A4
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)	E5	Andere Studientypen	A5
Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	E6	Nicht E6, insbesondere: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung	E7	-	A7
Sprache	Englisch oder Deutsch	E8	Andere Sprachen	A8

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Publikationstyp	Vollpublikationen, Registereinträge oder Studienberichte; enthalten Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E9	Nicht E9, insbesondere: <i>Abstracts</i> , Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikationen (z. B. <i>Reviews</i>), oder Register-einträge ohne berichtete Ergebnisse	A9
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Design und Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien CAPItello-291 und FAKTION sind basierend auf dem CONSORT-Statement in Anhang 4-E ausführlich dargestellt.

Zur Bewertung der Aussagekraft der beiden RCTs wurde das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch untersucht. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als „niedrig“ eingestuft. Eine ausführliche Bewertung der Verzerrungsaspekte ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Das Design der Studien und die Patientencharakteristika sowie die Studienresultate für die einzelnen Endpunkte sind als hinreichend homogen anzusehen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten (zwischen den Studienarmen, Kohorten der CAPItello-291-Studie sowie den beiden RCTs CAPItello-291 und FAKTION) für alle herangezogenen Endpunkte Ereigniszeitanalysen (*Time-to-Event-Analysen*) verwendet.

Alle Analyseergebnisse der bewertungsrelevanten Studienpopulation für die globale Kohorte, China-Erweiterungskohorte und der RCT FAKTION sind pro Endpunkt dargestellt. Für die entsprechenden Ereigniszeitanalysen wurden die *Hazard Ratio* (HR) inklusive 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert ermittelt. Darüber hinaus wurde für jeden Studienarm die Anzahl an Patient:innen, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patient:innen mit einem Ereignis und die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Für die patientenberichteten Endpunkte (*Patient Reported Outcomes*, PROs) zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde die Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt. Für die PROs, die unerwünschten Ereignisse (UE) nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT) sowie für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) nach Kategorie (*Grouped Term*,

GT) sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven, in denen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen zeigen in Anhang 4-G abgelegt.

Meta-Analysen

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier für die Teilpopulation b2 in den entsprechend verfügbaren Endpunkten beider Studien (Gesamtüberleben [*Overall Survival*, OS], und progressionsfreies Überleben [PFS]) anhand einer Meta-Analyse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie sowie der Studienpopulation der RCT FAKTION. Für Endpunkte, für welche keine Ergebnisse in den Vollpublikationen zur FAKTION-Studie vorlagen (Nicht-Erhebung (PROs) oder Nicht-Verfügbarkeit (UE)), wurde der Zusatznutzen anhand der Meta-Analyse der beiden Kohorten der CAPItello-291-Studie abgeleitet. Für Endpunkte, bei denen zusätzlich aufgrund einer geringen Zahl an Ereignissen in der China-Erweiterungskohorte keine Ergebnisse generiert werden konnten bzw. nicht interpretierbar waren, wurde allein auf die Ergebnisse der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie abgestellt.

Da für die Teilpopulation a2 aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen keine aussagekräftigen Effektschätzer vorlagen, wurde zudem eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Endpunkte OS und PFS für die zusammengefasste Population postmenopausaler Frauen der Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie mit den Ergebnissen der RCT FAKTION (Teilpopulation a2/b2) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse liefern Evidenz für die Wirksamkeit von Capivasertib für die Studienpopulation der postmenopausalen Frauen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen insgesamt.

Zur Interpretation der Ergebnisse der Meta-Analysen wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität herangezogen. Die zusammenfassende Darstellung der Effektschätzer und Konfidenzintervalle der beiden Kohorten bzw. Einzelstudien, sowie eine Veranschaulichung der Heterogenität, erfolgte mittels Forest-Plots.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte OS und PFS erfolgt auf Basis von Meta-Analysen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 sowie der Studie FAKTION. 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 für die nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen verfügbar sind, wird anhand von Meta-Analysen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 bzw., falls keine Meta-Analyse möglich war, auf Basis der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet.

Die relevanten Ergebnisse auf Endpunktebene sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: 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 ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Effektschätzer [95-%-KI]	
Teilpopulation b2 ^b			
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte, RCT FAKTION	HR: 0,53 [0,35; 0,82]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte, RCT FAKTION	HR 0,43 [0,30; 0,60]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Symptomatik und Gesundheitszustand – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^{c, d}			
<i>EORTC QLQ-C30</i>			Kein Zusatznutzen
Einzelsymptom: Obstipation	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	HR 0,58 [0,35; 0,96]	
Einzelsymptom: Diarrhoe	RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte	HR: 3,74 [2,42; 5,98]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^{d, e}			
<i>EORTC QLQ-C30</i>			Kein Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	HR 1,02 [0,65; 1,59]	
Funktionsskala: Soziale Funktion	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	HR 1,54 [1,02; 2,34]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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 Teilpopulation b2 sind aus klinischer Sicht auf die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) und die Teilpopulation 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 (Teilpopulationen a2 und b2) gesamthaft dargestellt wird. Diese Ergebnisse sind für die Ableitung eines Zusatznutzens für die Teilpopulation 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 Teilpopulation a2 ausgegangen werden. Dies wird durch den nicht signifikanten Heterogenitätstest bestätigt. Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 für alle weiteren Endpunkte, für die keine Meta-Analyse berechnet werden konnte, sind in Anhang 4-G beigefügt.

h: Für die Teilpopulation 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 Teilpopulation b3 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ergibt.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Teilpopulation b2

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Meta-Analyse zur Teilpopulation b2 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 RCT CAPItello-291 und in der FAKTION-Studie gleichgerichtet und statistisch signifikant. Der Effekt ist in der

China-Erweiterungskohorte von CAPItello-291 ebenfalls gleichgerichtet, erreicht wegen des kleinen Stichprobenumfangs jedoch keine statistische Signifikanz.

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 für die Therapie mit Capivasertib + FUL eine erhebliche, und für diese Behandlungssituation bislang nicht gezeigte, Verlängerung des Gesamtüberlebens für Patient:innen der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC). In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Progressionsfreies Überleben

Die Meta-Analyse zur Teilpopulation b2 für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 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 somit gleichgerichtet. Auch in der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 zeigt sich ein gleichgerichteter Effekt, der wegen des kleinen Stichprobenumfangs jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Symptomatik und Gesundheitszustand

Für das Symptom Diarrhoe des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 30-Item Core Quality of Life Questionnaire* (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 Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer-specific Module* (EORTC QLQ-BR23) und die visuelle Analogskala (VAS) des *EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index* (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]).

Gesamtschau Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In palliativen Behandlungssituationen wie dem aBC fokussieren sich die Therapieziele auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Symptomkontrolle mit Vermeidung eines Organausfalls 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 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 progressionsfreien Überlebens für Patient:innen der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC).

Hinsichtlich der Symptomkontrolle ergaben die Analysen der globalen Kohorte für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 einen statistisch 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 zunächst 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 (siehe Endpunktdimension Sicherheit und Verträglichkeit).

Die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zählt insbesondere in palliativen Behandlungssituationen wie dem aBC zu den vorrangigen Therapiezielen. Die unter Capivasertib beobachtete, statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens konnte bei gleichzeitigem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden. Trotz des statistisch signifikanten Unterschieds 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.

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 progressionsfreien Überlebens lässt sich für die Endpunktdimension Morbidität ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit und Verträglichkeit

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Für die Gesamtraten der UE sowie schweren UE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*[CTCAE]-Grad ≥ 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 [1,50; 3,96]). Diese waren fast ausschließlich auf die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zurückzuführen, bei denen es sich um bekannte und gut handhabbare Nebenwirkungen von Inhibitoren des Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase(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 keine Meta-Analyse gerechnet werden. In der globalen Kohorte ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 3,25 [0,84; 12,63]).

Häufige UE nach SOC und PT sowie UESI nach Kategorie

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. Details zu häufigen UE nach SOC und PT sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

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]).

Gesamtschau 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 die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie das PT Hyperglykämie zurückzuführen sind. Die entsprechenden UE sind den Ärzt:innen als Nebenwirkungen bekannt, in der Regel 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), sodass 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

Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) 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 adjuvanten Behandlungsstadium (Teilpopulation a2) jedoch nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation 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 Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) sind demnach aus klinischer Sicht auf die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) übertragbar. Um dem zu begegnen, wurde eine Meta-Analyse der Ergebnisse für die zusammengefasste Population postmenopausaler Frauen der Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION (Teilpopulation a2 und b2) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse liefern 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 Teilpopulation a2 zulässt.

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Meta-Analyse der zusammengefassten Teilpopulationen 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 4-2).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Meta-Analyse der zusammengefassten Teilpopulationen 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 4-2). Das Ausmaß des Behandlungseffektes ist als erheblich einzustufen. Der Vorteil von Capivasertib + FUL im progressionsfreien Überleben zeigt sich mit einer vergleichbaren HR und ist somit gleichgerichtet zu den Ergebnissen für die Teilpopulation a2 und b2 der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 sowie in der Studie FAKTION (siehe Anhang 4-G).

Teilpopulation b3

Für die Teilpopulationen b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) konnten keine Ergebnisse berechnet werden, da lediglich zwei Männer in die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen der bewertungsrelevanten Studien eingeschlossen wurden. Eine Aufteilung männlicher Patienten in separate Teilpopulationen ist im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet nicht zielführend, weil es sich um eine sehr kleine Patientenpopulation handelt, deren Therapie gemäß den evidenzbasierten medizinischen Leitlinien analog zu postmenopausalen Frauen erfolgen sollte. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass der G-BA FUL als zVT-Option für die Teilpopulation b3 festgelegt hat. Demnach sind die Ergebnisse der Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) aus klinischer Sicht auf die Teilpopulation b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) 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 **Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC)** gegenüber der definierten zVT (FUL als Monotherapie) Ergebnisse der Evidenzstufe Ia und Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit vor (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität). Somit ergeben sich gegenüber 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 „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder bis zum Tod (*Time to First Subsequent Chemotherapy or Death*, 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 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) gehalten und wurde im Rahmen eines *Rapid Recommendation Update* in die Leitlinie zur Therapie des HR+/HER2- metastasierten Mammakarzinoms der *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) aufgenommen.

In der Gesamtschau ergibt sich für Capivasertib in Kombination mit FUL für die **Teilpopulation b2** (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für die **Teilpopulationen a2** (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) **sowie b3** (Männer; endokrine Vortherapie aBC) wird jeweils ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Capivasertib in Kombination mit FUL für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit ER+/HER2-, aBC mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie im Vergleich zur zVT bestimmt.

Für die Nutzenbewertung werden gemäß der zVT-Festsetzung durch den G-BA die folgenden Teilpopulationen unterschieden:

Teilpopulation a1: Prä-/perimenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie

Teilpopulation a2: Postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie

Teilpopulation a3: Männer; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie

Teilpopulation b1: Prä-/perimenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC

Teilpopulation b2: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC

Teilpopulation b3: Männer; endokrine Vortherapie aBC

Die Bewertung erfolgt auf Grundlage aktueller, klinischer Evidenz zu den laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 2 Abs. 3 und 4, patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Daten der von AstraZeneca durchgeführten randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie CAPItello-291 (NCT04305496 [1]) herangezogen. Dabei handelt es sich um die pivotale Studie für die Zulassung von Capivasertib im vorliegenden Anwendungsgebiet, welche am 17. Juni 2024 erstmalig erfolgt ist. Weiterhin wurde die zulassungsunterstützende ESR-Studie FAKTION (NCT01992952 [2]) mittels systematischer Literaturrecherche ebenfalls als bewertungsrelevante RCT identifiziert. In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-II-Studie wird, wie in der RCT CAPItello-291, die Wirksamkeit und Sicherheit von Capivasertib in Kombination mit FUL gegenüber Placebo in Kombination mit FUL untersucht.

In beiden Studien wurden Patient:innen unabhängig vom Vorhandensein von *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen eingeschlossen. In dem vorliegenden Dossier werden für beide RCTs ausschließlich die für das zugelassene Anwendungsgebiet relevanten Studienpopulationen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen dargestellt.

Die Bestimmung des Zusatznutzens von Capivasertib in Kombination mit FUL erfolgt für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen 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, Abschnitt 3.1).

Für die Ableitung eines Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) herangezogen, welche mit einem Anteil von 67,8 % den Großteil der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation in der CAPItello-291-Studie darstellt. Für diese Teilpopulation werden auf Grundlage der Ergebnisse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 sowie der Studie FAKTION für die Endpunkte Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) Meta-Analysen durchgeführt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für alle weiteren Endpunkte, für die keine Ergebnisse mit den Vollpublikationen zur Studie FAKTION vorlagen, wurden Meta-Analysen zwischen der globalen und der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie präsentiert, sofern Ergebnisse für die China-Erweiterungskohorte berechnet werden konnten.

Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) 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 adjuvanten Behandlungsstadium (Teilpopulation a2) jedoch nicht

von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation 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 Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) sind demnach aus klinischer Sicht auf die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) übertragbar. Um dem zu begegnen, wurde eine Meta-Analyse der Ergebnisse für die Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION (Teilpopulation a2 und b2) als ergänzende Analyse für die Endpunkte OS und PFS durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.4.2). Die Ergebnisse dieser Analysen 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 Teilpopulation a2 zulässt.

Für die Teilpopulation b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) werden keine Daten dargestellt, da lediglich zwei Männer in die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation der globalen Kohorte und keine in die China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie eingeschlossen wurden und somit keine Ergebnisse berechnet werden konnten. Gemäß Therapieempfehlungen evidenzbasierter medizinischer Leitlinien erfolgt die Behandlung von Männern analog zu postmenopausalen Frauen, wodurch aus klinischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse postmenopausaler Frauen auf Männer auszugehen ist.

Für die Teilpopulationen 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.

Patientenpopulation

CAPItello-291

Die Patientenpopulation der CAPItello-291-Studie umfasst erwachsene Patient:innen mit HR+/HER2-, aBC mit oder ohne *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer AI-Therapie mit oder ohne Cyclin-abhängigen Kinase (*Cyclin-dependent Kinase*, CDK)4/6-Inhibitor. Die Studie untergliedert sich in eine globale Kohorte und eine China-Erweiterungskohorte. Die China-Erweiterungskohorte umfasst Patient:innen aus China sowie Taiwan und wird nach den Anforderungen der *China Food and Drug Administration/NMPA* ausgewertet. Die beiden Kohorten werden im vorliegenden Dossier im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Die nutzenbewertungsrelevanten *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte bestehen zum Großteil aus

postmenopausalen Patient:innen, die eine vorherige endokrine Behandlung im aBC-Setting erhielten und somit der Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) angehören.

FAKTION

Die Patientenpopulation der Studie FAKTION umfasst postmenopausale erwachsene Frauen mit ER+, HER2- aBC mit oder ohne *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen, die unter Therapie mit einem AI einen Rückfall oder eine Krankheitsprogression erlitten hatten. Die nutzenbewertungsrelevante *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation (*expanded pathway-altered subgroup*) besteht zu fast 90 % (68 von 76 Patient:innen; 89,5 %) aus Patient:innen, die eine vorherige endokrine Behandlung im aBC-Setting erhalten haben und somit der Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) angehören. Die restliche Studienpopulation hatte die endokrine Vortherapie im adjuvanten Stadium erhalten und zählt damit zur Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; adjuvante endokrine Vortherapie). Da es sich bei FAKTION um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat, ist eine separate Auswertung der Ergebnisse für die beiden Teilpopulationen der Studie nicht möglich und es können ausschließlich die publizierten Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts verwendet werden [3]. Zudem handelt es sich bei denjenigen Patient:innen, die der Teilpopulation a2 angehören, um lediglich 10,5 % (8 von 76 Patient:innen) und damit um weniger als 20 % der Studienpopulation, sodass die verfügbaren Ergebnisse der Studie FAKTION im vorliegenden Dossier gesamthaft als Ergebnisse der Teilpopulation b2 dargestellt werden.

Intervention

CAPItello-291

Die Intervention in der CAPItello-291-Studie ist Capivasertib in Kombination mit FUL. Capivasertib 400 mg (oder ein entsprechendes Placebo) wird gemäß Fachinformation zweimal täglich oral (Tagesgesamtdosis 800 mg) in einem intermittierenden wöchentlichen Rhythmus mit vier Behandlungstagen und drei Einnahme-freien Tagen verabreicht, beginnend an Tag 1 von Zyklus 1. FUL 500 mg wird an Tag 1 jedes Zyklus als zwei intramuskuläre Injektionen verabreicht, wobei eine zusätzliche Aufsättigungsdosis an Zyklus 1 Tag 15 erfolgt [4].

FAKTION

Die Intervention in der FAKTION-Studie ist Capivasertib in Kombination mit FUL. Capivasertib 400 mg (oder ein entsprechendes Placebo) wird gemäß Fachinformation zweimal täglich oral (Tagesgesamtdosis 800 mg) in einem intermittierenden, wöchentlichen Rhythmus mit vier Behandlungstagen und drei Einnahme-freien Tagen verabreicht, beginnend an Tag 15 von Zyklus 1 (um die ursprünglichen Biomarkertests vor der Randomisierung zu erleichtern). FUL 500 mg wird an Tag 1 jedes Zyklus als zwei intramuskuläre Injektionen verabreicht, wobei eine zusätzliche Aufsättigungsdosis an Zyklus 1 Tag 15 erfolgt [4].

Vergleichstherapie

CAPItello-291

Die Vergleichstherapie in der CAPItello-291-Studie ist eine Monotherapie mit FUL. Diese entspricht der vom G-BA im Zuge des Beratungsgesprächs vom 24. April 2024 (Vorgangsnummer: 2024-B-043 [5]) festgelegten zVT für die Teilpopulationen a2, b2 und b3 (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

FAKTION

Die Vergleichstherapie in der FAKTION-Studie ist ebenfalls eine Monotherapie mit FUL. Diese entspricht der vom G-BA im Zuge des Beratungsgesprächs vom 24. April 2024 (Vorgangsnummer: 2024-B-043 [5]) festgelegten zVT für die Teilpopulationen a2, b2 und b3 (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Endpunkte

CAPItello-291

Nachfolgend sind die von AstraZeneca für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuften Endpunkte aufgeführt, die in der pivotalen Studie CAPItello-291 erhoben worden sind:

Mortalität

- Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival, PFS*)
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder bis zum Tod (*Time to First Subsequent Chemotherapy or Death, TFSC*)
- Krankheitszustand mittels *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 30-Item Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)* – Symptomskalen und Einzelsymptome
- Krankheitszustand mittels *EORTC Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer-specific Module (QLQ-BR23)* – Symptomskalen
- Gesundheitsszustand mittels *EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index (EQ-5D-5L)* Visuelle Analogskala (VAS)
- Symptomatik gemäß *Patient's Global Impression of Severity (PGI-S)* und *Patient's Global Impression of Change (PGI-C)*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
- EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen

Sicherheit

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE):
 - UE
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Schwere UE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Therapieabbruch aufgrund UE
- Häufige UE; Auswertungen nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT) gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA):
 - Häufige UE nach SOC und PT
 - Häufige SUE nach SOC und PT
 - Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) nach Kategorie (*Grouped Term*, GT):
 - UESI nach GT
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (SUESI) nach GT
 - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) nach GT
- Spezifische Fragebögen:
 - *Patient Reported Outcome* (PRO)-CTCAE
 - *Patient's Global Impression of Treatment Tolerability* (PGI-TT)

FAKTION

Da es sich bei FAKTION um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat, sind die Daten zur bewertungsrelevanten Studienpopulation lediglich der aktuellsten Studienpublikation zum sekundären Datenschnitt am 25. November 2021 entnehmbar [3]. Dabei handelt sich um die

gemäß Anwendungsgebiet nutzenbewertungsrelevante *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation. Für diese Studienpopulation wurden die folgenden in der Studie FAKTION erhobenen Endpunkte von AstraZeneca als patientenrelevant für das vorliegende Anwendungsgebiet eingestuft:

Mortalität

- Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival, PFS*)

Studientyp

Für die Beantwortung der oben genannten Fragestellung werden die Ergebnisse der Phase-III-Studie CAPItello-291 (NCT04305496 [1]) und der Phase-II-Studie FAKTION (NCT01992952 [2]) herangezogen. Bei beiden Studien handelt es sich um RCTs, die doppelblind durchgeführt wurden (Evidenzstufe Ib).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um relevante Studien zur Beantwortung der Fragestellung im Abschnitt 4.2.1 zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien, die für eine Nutzenbewertung relevant sind, zur Durchführung systematischer Recherchen definiert. Diese sind nachfolgend tabellarisch aufgeführt. Es wird nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führt zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen 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.	E1	Nicht E1, insbesondere: Patient:innen unter 18 Jahren Anderer Rezeptorstatus Anderes Krankheitsstadium bzw. andere Erkrankung Andere Therapielinie	A1
Intervention	Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant	E2	Nicht E2, insbesondere: Andere (Kombinations-) Therapien Von der Fachinformation relevant abweichende Behandlung	A2
Vergleichstherapie	Vom G-BA benannte zVT (siehe unten)	E3	Nicht E3, insbesondere: Andere Interventionen/ Kombinationstherapien	A3
Endpunkte	Für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen Ergebnisse berichtet: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen berichtet	A4
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)	E5	Andere Studientypen	A5
Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	E6	Nicht E6, insbesondere: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung	E7	-	A7
Sprache	Englisch oder Deutsch	E8	Andere Sprachen	A8

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Publikationstyp	Vollpublikationen, Registereinträge oder Studienberichte; enthalten Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E9	Nicht E9, insbesondere: <i>Abstracts</i> , Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikationen (z. B. <i>Reviews</i>), oder Register-einträge ohne berichtete Ergebnisse	A9
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation erwachsene Patient:innen 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.

Für die Nutzenbewertung werden gemäß der zVT-Festsetzung durch den G-BA die folgenden Teilpopulationen unterschieden:

- **Teilpopulation a1:** Prä-/perimenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium
- **Teilpopulation a2:** Postmenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium
- **Teilpopulation a3:** Männer 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium
- **Teilpopulation b1:** Prä-/perimenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

- **Teilpopulation b2:** Postmenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte
- **Teilpopulation b3:** Männer 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Die Selektion der Studien erfolgt getrennt nach diesen Teilpopulationen. Eine Studie wird nicht ausgeschlossen, wenn neben der jeweiligen Teilpopulation auch weitere Patient:innen in der entsprechenden Studie untersucht wurden, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation muss jedoch klar abgegrenzt und identifizierbar sein oder zumindest 80 % der Gesamt-Studienpopulation abdecken, andernfalls wird die Studie ausgeschlossen.

Intervention

Anwendung von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant (FUL) gemäß Fachinformation [4]:

Die empfohlene Dosierung von Capivasertib beträgt 400 mg (zwei 200-mg-Tabletten), die 4 Tage lang jeweils zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden (Tagesgesamtdosis von 800 mg) eingenommen werden. Danach folgt eine Einnahmepause von 3 Tagen.

Capivasertib sollte zusammen mit Fulvestrant angewendet werden. Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg an den Tagen 1, 15, und 29 und danach einmal monatlich.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte Capivasertib plus Fulvestrant mit einem LHRH- Agonisten kombiniert werden.

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

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

Vergleichstherapie

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ist für [5]:

Teilpopulation a1: Prä-/perimenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

- Tamoxifen (TAM) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (nur für Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben)

oder

- Letrozol in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion

oder

- Exemestan in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)

oder

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten

oder

- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten

oder

- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten

oder

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten

oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten.

Teilpopulation a2: Postmenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

- Anastrozol

oder

- Letrozol

oder

- Fulvestrant

oder

- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

oder

- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)

oder

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant.

Teilpopulation a3: Männer 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

- Tamoxifen

oder

- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Teilpopulation b1: Prä-/perimenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

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

- Tamoxifen
- Letrozol
- Exemestan
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und einem LHRH-Agonisten
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und einem LHRH-Agonisten.

Teilpopulation b2: Postmenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

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

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

Teilpopulation b3: Männer 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

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

- Tamoxifen
- Aromatasehemmer in Kombination mit einem *Gonadotropin-Releasing-Hormon* (GnRH)-Analogon

- Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol).

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA vorliegen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit [6].

Studientyp

RCT und systematische Übersichten von RCTs haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) [6].

Studiendauer

Die Behandlungsdauer wurde nicht eingeschränkt.

Studienstatus

Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, wurden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

Sprache

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigelegt werden [7].

Publikationstyp

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-*Abstracts* und Errata. Übersichtsartikel ohne relevante Zusatzinformationen werden ausgeschlossen. Dies entspricht den Anforderungen des Methodenpapiers des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [8].

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen

werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische, bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt. Für jede Datenbank wurde jeweils eine individuell auf die Suchoberfläche zugeschnittene Suchstrategie entwickelt.

Es wurde nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Capivasertib gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention verwendet und in MEDLINE und EMBASE der Studientyp mittels validiertem Filter auf RCT eingeschränkt [9]. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die Suche wurde nicht getrennt nach Teilpopulationen durchgeführt, da die Suchbegriffe für alle Teilpopulationen gültig sind. Details der verwendeten Suchstrategien mit dem Datum der Suche sind in Anhang 4-A dargestellt.

Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-3 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien jeweils pro Teilpopulation (a1, a2, a3, b1, b2, b3) selektiert, um relevante RCT zu identifizieren. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR,

www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche wurde gemäß Dossiervorlage in folgenden Datenbanken

- [clinicaltrials.gov](https://classic.clinicaltrials.gov/) (<https://classic.clinicaltrials.gov/>)
- EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>)
- *Clinical Trials Information System* (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>)
- ICTRP (WHO) (<https://trialsearch.who.int/Default.aspx>)

mit einer auf die jeweilige Web-Oberfläche individuell adaptierten Suchstrategie und entsprechenden Syntax durchgeführt. Durch die verwendeten Suchstrategien wurden keine allgemeinen Einschränkungen vorgenommen.

Es wurde nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Capivasertib gesucht. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl befindet

sich in Anhang 4-B. Die Suche wurde nicht getrennt nach Teilpopulationen durchgeführt, da die Suchbegriffe für alle Teilpopulationen gültig sind. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern ist in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die ausgeschlossenen Registereinträge sind im Anhang 4-D aufgeführt.

Ergänzend wurde nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im *Clinical Data* Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) (<https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu den bereits identifizierten Studien in die Bewertung einfließen.

Es wurde kein relevantes Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu Capivasertib im Anwendungsgebiet Mammakarzinom identifiziert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 0, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen bzw. Einträge wurden zunächst um Dubletten bereinigt und anschließend in zwei Schritten bewertet. Zunächst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und sofern vorhanden des *Abstracts* beurteilt. Treffer, die aufgrund der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft wurden, wurden ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt wurden potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet, anhand der Ein- und Ausschlusskriterien jeweils pro Teilpopulation (a1, a2, a3, b1, b2, b3) bewertet und entsprechend dem Studienpool zugewiesen, oder unter Angabe eines Ausschlussgrunds verworfen. Ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Selektionsprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die Selektion wurde für jede Teilpopulation getrennt durchgeführt.

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden um Dubletten bereinigt und anschließend unabhängig von zwei Reviewern anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt. Bei Diskrepanzen wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert. Die Selektion wurde für jede Teilpopulation getrennt durchgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der in diesem Dossier vorliegenden RCTs CAPItello-291 und FAKTION wird das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch untersucht. Die Bewertung der Studie CAPItello-291 erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den statistischen Analyseplänen (*Statistical Analysis Plan*, SAPs) [10, 11], den CSPs [12, 13] sowie den CSRs [14, 15] zu den primären PFS-Datenschnitten der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte. Für die globale Kohorte der Studie CAPItello-291 liegen zudem Dokumente für einen zusätzlichen Sicherheitsdatenschnitt [16] sowie zwei Studienpublikationen vor [17, 18]. Für FAKTION stehen AstraZeneca hingegen keine umfassenden Studiendokumente zur Verfügung. Da es sich hierbei um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat, basieren die dargestellten Daten vornehmlich auf der aktuellsten Studienpublikation zum sekundären Datenschnitt [3]. Mit dieser Publikation wurde auch der entsprechende SAP veröffentlicht, welcher zur Informationsbeschaffung, Darstellung und Bewertung der Studie im vorliegenden Dossier genutzt wird. Das mit der ersten Studienpublikation zur Primäranalyse veröffentlichte Studienprotokoll [19] sowie der Studienregistereintrag [2] werden zu diesem Zweck ebenfalls verwendet.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene richtet sich nach den Angaben der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Somit werden folgende Verzerrungsaspekte untersucht:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient:innen sowie der behandelnden Ärzt:innen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber:innen
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wird tabellarisch zusammengefasst. Gemäß VerFO des G-BA wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ wird in der Bewertung des Ergebnisses für den jeweiligen Endpunkt berücksichtigt. Die Klassifizierung dient zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der für die Fragestellung relevanten Studie CAPItello-291 werden basierend auf den SAPs [10, 11], den CSPs [12, 13] sowie den CSRs [14, 15] zu den primären PFS-Datenschnitten der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte extrahiert. Für die globale Kohorte der Studie CAPItello-291 liegen zudem Dokumente für einen zusätzlichen Sicherheitsdatenschnitt [16] sowie zwei Studienpublikationen vor [17, 18].

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Für die FAKTION-Studie werden die relevanten Informationen der aktuellsten Studienpublikation zum sekundären Datenschnitt [3], dem damit veröffentlichten SAP, dem mit der ersten Studienpublikation zur Primäranalyse veröffentlichten Studienprotokoll [19] sowie dem Studienregistereintrag [2] entnommen. Die extrahierten Informationen der RCTs sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 unter „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ beschrieben und gemäß den Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements in Anhang 4-E aufgeführt. Der Patientenfluss wird dort gemäß CONSORT-*Flow-Chart* dargestellt.

Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien werden zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen, da mit den Studien CAPItello-291 und FAKTION zwei direkt vergleichende RCTs vorliegen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

CAPItello-291

Folgende Patientencharakteristika werden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Patient:innen der CAPItello-291-Studie herangezogen:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Ethnizität
- Körpergröße
- Gewicht
- *Body-Mass-Index* (BMI)

Stratifizierungsfaktoren

- Stratifizierungsfaktoren (Lebermetastasen, Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren, Geographische Region)

Krankheitscharakteristika

- Primäre Tumorlokalisation
- Stadium der Erkrankung
- Aktivitätsstatus: *World Health Organisation/Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS)
- Histologischer Typ
- Tumorgrad
- *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) Stadium
- Ausmaß der Erkrankung während des Screenings (lokal fortgeschritten, metastasiert inklusive Lokalisation von Metastasen)
- Menopausenstatus
- Östrogenrezeptor-Status
- Progesteronrezeptor-Status
- Rezeptorstatus
- HER2-Rezeptor-Status

- Historischer *BRCA*-Status
- Art der endokrinen Resistenz
- Diabetes mellitus Status
- *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationsstatus

Vorangegangene Anti-Tumorthérapien

- Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren, ausschließlich im (neo-)adjuvanten Setting oder für aBC
- Vorangegangene Chemotherapie, ausschließlich im (neo-)adjuvanten Setting oder für aBC
- Vorangegangene (neo-)adjuvante Chemotherapie
- Zahl der vorangegangenen endokrinen Therapien für aBC
- Zahl der vorangegangenen endokrinen Therapien mit AIs für aBC

Für Patientencharakteristika werden stetige Merkmale anhand des Mittelwertes (MW) und der zugehörigen Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) sowie des Medians und der Angabe von Minimum (Min) und Maximum (Max) dargestellt. Kategoriale Merkmale werden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Die Patientencharakteristika der Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen, endokrine Vortherapie aBC) der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie sowie der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der FAKTION-Studie werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) erfolgt die Darstellung der Patientencharakteristika in Anhang 4-G. Die Patientencharakteristika der gesamten *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen der CAPItello-291-Studie können für beide Kohorten den jeweiligen CSRs entnommen werden [14, 15].

FAKTION

Folgende Patientencharakteristika werden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Patient:innen in der FAKTION-Studie herangezogen:

- Alter
- ECOG-PS (körperliche Untersuchung)
- Histopathologischer Subtyp
- Stadium der Erkrankung

- Anzahl der erkrankten Stellen
- Metastasierte Stellen
- Viszerale Erkrankung
- Messbare Erkrankung (*Randomisierungsminimierungsfaktor*)
- Primäre oder sekundäre AI-Resistenz (*Randomisierungsminimierungsfaktor*)
- Vorherige Brustoperation
- Vorherige adjuvante endokrine Therapie
- Vorherige adjuvante Chemotherapie
- Vorherige endokrine Behandlung (metastasiert oder lokal fortgeschritten)
- Chemotherapie zur Metastasenbehandlung bei fortgeschrittenem Mammakarzinom (aBC)

Das Alter sowie die Anzahl der erkrankten Stellen werden anhand des Medians, des zugehörigen Interquartilsabstands (*Interquartile Range*; IQR) und der Angabe von Min und Max dargestellt. Kategoriale Merkmale werden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berichtet.

CAPItello-291

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der CAPItello-291-Studie erhoben und werden im vorliegenden Dossier berücksichtigt:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Symptomatik und Gesundheitszustand
 - EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome

- EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen
- EQ-5D-5L VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
- EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen

Sicherheit

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE):
 - UE
 - SUE
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Häufige UE; Auswertungen nach SOC und PT gemäß MedDRA:
 - Häufige UE nach SOC und PT
 - Häufige SUE nach SOC und PT
 - Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
- UESI nach Kategorie (GT):
 - UESI nach Kategorie (GT)
 - SUESI nach Kategorie (GT)
 - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT)

In der CAPItello-291-Studie wurden zudem die patientenrelevanten Endpunkte TFSC, PGI-C, PGI-S, PGI-TT und *Patient Reported Outcomes-Common Terminology Criteria for Adverse Events* (PRO-CTCAE) erhoben. Diese Endpunkte werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, sodass sie lediglich supportiv in Anhang 4-G dargestellt werden.

FAKTION

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der FAKTION-Studie für die bewertungsrelevante *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation und im vorliegenden Dossier berücksichtigt:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)

Da es sich bei der RCT FAKTION um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat, basieren die im Dossier dargestellten Analyseergebnisse auf der aktuellsten Studienpublikation zum letzten, dem sekundären, Datenschnitt vom 25. November 2021 [3]. Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation wurden hierin nicht berichtet und liegen AstraZeneca nicht vor. Patientenberichtete Endpunkte wurden im Rahmen der Studie nicht erhoben.

Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Patientenrelevanz und die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte sowie die Validierung der Messinstrumente werden im Folgenden dargestellt.

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität

In der CAPItello-291-Studie wurde der sekundäre Endpunkt OS als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund operationalisiert. Die Interpretation dieses Endpunktes ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunktes ist gegeben.

In der FAKTION-Studie wurde der sekundäre Endpunkt OS operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, zu dem sie noch am Leben waren, zensiert. Die Interpretation dieses Endpunktes ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunktes ist gegeben.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des OS ist ein herausragendes Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patient:innen [20, 21]. Aufgrund der eindeutigen Definition, der objektiven Erhebung sowie der guten Messbarkeit wird das OS häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen [22]. Somit ist das OS unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und ist als solcher explizit in der VerFO des G-BA definiert [6].

Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung und Validität

Das PFS wurde in der CAPItello-291-Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, egal ob der:die Patient:in vor der Progression die Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt, je nachdem, welches Ereignis früher aufgetreten ist. Die Beurteilung, ob eine Progression stattgefunden hat, erfolgte durch den:die Prüfärzt:in anhand einer aktuellen Computertomographie (CT)/ Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildgebung entsprechend der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien Version 1.1 [23].

In der FAKTION-Studie wurde das PFS operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis entweder zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 - unabhängig davon, ob ein:e Patient:in die Studie abbrach - oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression der Erkrankung erhielt - oder bis zum Tod jeglicher Ursache.

Das PFS ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar und erfasst das Fortschreiten der Tumorerkrankung, wodurch es häufig als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet wird [24]. Nach Einschätzung von Vertretern des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist das PFS selbst ohne belastbare Daten zum OS als klinisch relevanter Endpunkt einzustufen, der sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit eines Arzneimittels abbildet [25]. Weiterhin erachtet auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) das PFS als klinisch relevanten Endpunkt, da dieser auch bei kleinen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht [26]. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, welche die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell verzerren, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des PFS ist insbesondere darin begründet, dass eine Verzögerung der Krankheitsprogression sowohl eine Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität bedeuten kann, als auch mit reduzierten Folgebehandlungen einhergeht [25, 27, 28]. So wurde im Rahmen einer Präferenzstudie ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Verlängerung des PFS und einer verbesserten Lebensqualität bestätigt [29], welcher sich gemäß der Stellungnahme A17-45 der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Dossierbewertung Ribociclib auch mit den Erfahrungen *in praxi* bei der Behandlung von Patient:innen mit metastasiertem Mammakarzinom deckt [30]. Gleichartig geht aus Daten des deutschen PRAEGNANT-Registers hervor, dass die Lebensqualität der Patient:innen durch eine Krankheitsprogression massiv abnimmt [31]. Eine Krankheitsprogression vergegenwärtigt den Patient:innen das Scheitern ihrer bisherigen Therapie und die damit einhergehende Verschlechterung ihrer Prognose. Gemäß einer Sonderauswertung für das Nutzendossier D-574 Alpelisib zeigen Daten des prospektiven

Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) einen sukzessiven Anstieg der Mortalität mit fortschreitenden Therapielinien von 14,2 % vor Beginn der zweiten Therapielinie auf 40,6 % vor Beginn der fünften Therapielinie [32]. Insgesamt stellt die Angst vor dem Fortschreiten des Tumors eine bedeutende psychosoziale Belastung für die Patient:innen dar [27, 33]. Der Beginn einer Folgebehandlung hat dabei für die betroffenen Patientinnen mitunter vielfältige negative körperliche und psychosoziale Auswirkungen, da diese beim Versagen der endokrinen Therapie in Anbetracht der limitierten Behandlungsoptionen im Regelfall aus einer Chemotherapie besteht. Jedes Fortschreiten der Erkrankung wird von den betroffenen Patient:innen als eine psychische Belastung erlebt, wodurch eine verlängerte Zeit bis zur Progression als bedeutsamer und für die betroffenen Patient:innen relevanter Vorteil einzustufen ist [34]. Darüber hinaus deuten weitere Untersuchungen darauf hin, dass bereits das Wissen um eine drohende Krankheitsprogression zu Ängsten und Depressionen führen kann [33, 35].

Eine Verlängerung des PFS entspricht demnach den Therapiezielen in palliativen Behandlungssituationen wie dem aBC, welche sich auf eine Verlängerung des OS, auf die Symptomkontrolle und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fokussieren [36, 37]. Zur adäquaten Beurteilung der Therapieziele ist es unabdingbar, dass eine regelmäßige Kontrolle des Therapieansprechens zur Ableitung des weiteren Vorgehens stattfindet. Die Kontrolle des Therapieansprechens erfolgt in der Regel mittels bildgebender Verfahren (z.B. CT oder MRT), wobei dem PFS als häufigstem primären Endpunkt onkologischer Studien in der palliativen Situation eine besondere Bedeutung zukommt [26]. Aufgrund der Vorteile einer Verlängerung des PFS für die Patient:innen, ist das PFS auch aus Sicht der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) ein patientenrelevanter primärer Endpunkt für klinische Studien in der Onkologie, welcher in Kombination mit dem OS als wichtiger Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels erachtet wird [20, 28, 38].

Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand/ Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Operationalisierung und Validität

In der CAPItello-291-Studie wurde die patientenberichtete Symptomatik anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) und QLQ-BR23 (Symptomskalen), die von der EORTC entwickelt wurden, ermittelt. Die Messung des Gesundheitszustandes erfolgte über die VAS des validierten Fragebogens EQ-5D-5L der internationalen Forschungsgruppe EuroQol. Die gesundheitsbezogene patientenberichtete Lebensqualität wurde anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und QLQ-BR23 (Funktionsskalen) bewertet.

Patientenrelevanz

Wie oben bereits ausgeführt, fokussieren sich die Therapieziele in palliativen Behandlungssituationen wie dem aBC neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens auf die Symptomkontrolle und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [9, 10]. Die Kontrolle der Symptome geht hierbei Hand in Hand mit der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität, welche einen Sammelbegriff für den von den Patient:innen wahrgenommenen Einfluss der Erkrankung und ihrer Therapie auf physische, psychische und soziale Funktionen sowie das Wohlbefinden darstellt [39]. So stufen sowohl das IQWiG als auch der G-BA die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität explizit als direkt patientenrelevante Maße für die Progression einer Erkrankung ein [6, 21].

Die Symptomatik der Erkrankung, der Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen werden in klinischen Studien regelhaft standardisiert anhand von Fragebögen erfasst. Über diese können entsprechend der AM-NutzenV und der VerFO des G-BA patientenrelevante therapeutische Effekte erhoben werden, da PROs unmittelbar das subjektive Empfinden der Patient:innen widerspiegeln und somit Verbesserungen der Symptomatik, des Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfassen [6, 40].

EORTC QLQ-C30 & EORTC QLQ-BR23 – Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in Studien zur Erfassung der Symptomatik und Lebensqualität onkologischer Patient:innen [41]. Er ist ein Instrument mit erwiesener inhaltlicher Validität und psychometrischen Eigenschaften zur Anwendung in klinischen Studien [42]. In der CAPItello-291-Studie wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet [43].

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, welche die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Dabei setzt sich der Fragebogen wie folgt zusammen:

- Fünf Funktionsskalen: physische Funktion (fünf Items), Rollenfunktion (zwei Items), emotionale Funktion (vier Items), kognitive Funktion (zwei Items), soziale Funktion (zwei Items)
- Drei Symptomskalen: Erschöpfung (drei Items), Schmerzen (zwei Items), Übelkeit und Erbrechen (zwei Items)
- Fünf Einzelsymptome: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö (je ein Item)
- Globaler Gesundheitsstatus (zwei Items)
- Finanzielle Schwierigkeiten (ein Item)

Im Rahmen der Symptomatik wurden die Symptomskalen und die Einzelsymptome betrachtet, im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik, für die Funktionsskalen und den globalen

Gesundheitsstatus bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Der EORTC QLQ-BR23 ist ein validiertes Brustkrebs-spezifisches Modul, das zusammen mit dem EORTC QLQ-C30 Anwendung findet [44-46]. Das Modul besteht insgesamt aus 23 Fragen, welche die Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Der Fragebogen ist wie folgt gegliedert:

- Vier Symptomskalen: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (sieben Items), Symptome im Brustbereich (vier Items), Symptome im Armbereich (drei Items), Belastung durch Haarausfall (ein Item)
- Vier Funktionsskalen: Körperbild (vier Items), sexuelle Aktivität (zwei Items), Freude an Sex, Zukunftsperspektive (je ein Item).

Die Auswertung der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-BR23 erfolgt jeweils durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen [43]. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert wird für beide Fragebögen als klinisch relevant angesehen (Minimale klinisch relevante Veränderung [*Minimal Important Difference, MID*]) [47, 48].

EQ-5D-5L VAS – Gesundheitszustand

Der EQ-5D ist ein generischer Fragebogen, welcher als valides Instrument zur Messung des patientenberichteten Gesundheitszustands in onkologischen Studien breite Anwendung findet [49-54]. In der CAPItello-291-Studie wurde die Version EQ-5D-5L herangezogen, die aus einer VAS und einem deskriptiven System besteht [50]. Anhand der VAS beurteilen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Im vorliegenden Dossier werden entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 Analysen basierend auf einer MID von 15 % der Skalenweite (= 15 Punkte) dargestellt [8]. Das deskriptive System des EQ-5D-5L beinhaltet fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus, welche zusammengefasst als Nutzwert für gesundheitsökonomische Analysen herangezogen werden können. Da nur die VAS in der Nutzenbewertung regelhaft anerkannt wird, erfolgt keine Darstellung des deskriptiven Systems.

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

In der CAPItello-291-Studie wurden alle UE erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach Abbruch der Studienbehandlung oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder bis zum Tod auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 25.0. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde anhand der CTCAE Version 5.0 eingestuft. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der CAPItello-291-Studie nach

internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können. Die Darstellung unerwünschter Ereignisse erfolgt sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner SOC und -PT gemäß MedDRA bzw. auf Kategorieebene:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE):
 - UE
 - SUE
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Häufige UE; Auswertungen nach SOC und PT:
 - Häufige UE nach SOC und PT
 - Häufige SUE nach SOC und PT
 - Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
- UESI nach Kategorie (*Grouped Term*, GT)
 - UESI nach Kategorie (GT)
 - SUESI nach Kategorie (GT)
 - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT)

Als UESI waren in der Studie CAPItello-291 folgende Ereignisse definiert:

- Ausschlag
- Harnwegsinfektion
- Hyperglykämie
- Infektiöse Lungenentzündung
- Nicht-infektiöse Diarrhoe
- Verlängerung des QT-Intervalls
- Stomatitis

Patientenrelevanz

Die Relevanz der Erhebung von UE wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) unterstrichen [55-57]. Aufgrund des direkten Einflusses von potenziellen Nebenwirkungen auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient:innen, ist eine detaillierte Erfassung von UE sowie die Erstellung des Toxizitätsprofils eines Arzneimittels unerlässlich. Demnach sehen sowohl der G-BA als auch das IQWiG UE als unmittelbar patientenrelevant an [6, 8]. Dabei ist hervorzuheben, dass die Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse jedoch auch immer in der Gesamtschau nach dem erzielten klinischen Nutzen differenziert beurteilt werden müssen.

Statistische Methoden

Analysepopulationen

CAPitello-291

Grundlage für die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte ist die jeweilige *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation des *Full Analysis Set* (FAS; entspricht der ITT-Population) der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte (aFAS). Das aFAS umfasst alle randomisierten Patient:innen des FAS mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Der Anteil des aFAS an der ITT-Population beträgt in der globalen Kohorte 41 % (289/708 Patient:innen) und in der China-Erweiterungskohorte 34 % (46/134 Patient:innen).

Die Analyse der UE basiert auf der jeweiligen *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation des Sicherheitsanalysesets (*Safety Analysis Set*, SAS) der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte (aSAS). Die beiden aSAS umfassen sowohl für die globale Kohorte als auch für die China-Erweiterungskohorte alle randomisierten Patient:innen der alterierten Studienpopulation, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der globalen Kohorte separat zu denen der China-Erweiterungskohorte dargestellt und anschließend meta-analytisch zusammengefasst.

Die Bestimmung des Zusatznutzens von Capivasertib in Kombination mit FUL erfolgt für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen a2 (postmenopausale 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, Abschnitt 3.1).

Die Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen, endokrine Vortherapie aBC) der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte umfasst 117 Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und 87 Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm. Somit sind 204 der 289 Patient:innen (70,6 %) in der aFAS-Studienpopulation der

globalen Kohorte postmenopausale Frauen, die im aBC bereits mindestens eine endokrine Therapie erhalten haben. In der China-Erweiterungskohorte umfasst die Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation 11 Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und 6 Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm, sodass 17 der 37 Patient:innen (45,9 %) in der aFAS-Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte postmenopausale Frauen sind, die im aBC bereits mindestens eine endokrine Therapie erhalten haben. Für die Teilpopulation b2 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 und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für alle weiteren Endpunkte, für die keine Ergebnisse mit den Vollpublikationen zur Studie FAKTION vorlagen, wurden Meta-Analysen zwischen der globalen und der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie präsentiert, sofern Ergebnisse für die China-Erweiterungskohorte berechnet werden konnten.

Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) im Vergleich zur zVT FUL können aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation (10,7 % des aFAS der globalen Kohorte und 21,6 % des aFAS der China-Erweiterungskohorte) 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 adjuvanten Behandlungsstadium (Teilpopulation a2) jedoch nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation 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 Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) sind demnach aus klinischer Sicht auf die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) übertragbar. Um dem zu begegnen, wurde eine Meta-Analyse der Ergebnisse für die Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION (Teilpopulation a2 und b2) als ergänzende Analyse für die Endpunkte OS und PFS durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.4.2). 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 Teilpopulation a2 zulässt.

Für die Teilpopulation b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) 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.

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

Zudem werden in Anhang 4-G Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die zusammengefasste Population funktionell postmenopausaler Patient:innen der Teilpopulationen b1 und b2 sowie Subgruppenanalysen hinsichtlich der Gründe für den postmenopausalen Status der Patient:innen dargestellt, wobei neben natürlichen Ursachen und bilateraler Ovariectomie auch eine medikamentös induzierte Menopause durch die Gabe von LHRH-Agonisten unterschieden wird.

FAKTION

Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS in der FAKTION-Studie basieren auf allen randomisierten Patient:innen in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation. Die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation umfasst 76 (54 %) der 140 Patient:innen in der ITT-Population, für welche im Rahmen einer Sekundäranalyse in einem erweiterten Testpanel, *PIK3CA*-, *AKT1*- und *PTEN*-Alterationen in den Tumoren identifiziert wurden (*expanded pathway-altered subgroup*).

Für FAKTION ist eine separate Betrachtung der eingeschlossenen Teilpopulationen a2 und b2 nicht möglich, da es sich bei FAKTION um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat. Es können daher ausschließlich die publizierten Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts vom 25. November 2021 verwendet werden [3]. Die nutzenbewertungsrelevante *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation (*expanded pathway-altered subgroup*) besteht zu fast 90 % (68 von 76 Patient:innen; 89,5 %) aus Patient:innen, die eine vorherige endokrine Behandlung im aBC-Setting erhalten haben und somit der Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) angehören. Die restliche Studienpopulation (10,5 %; 8 von 76 Patient:innen) hatte die endokrine Vortherapie im adjuvanten Stadium erhalten und zählt damit zur Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie). Somit entspricht die Studienpopulation der Patient:innen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alteration in der FAKTION-Studie zu weniger als 20 % der Teilpopulation a2, sodass die verfügbaren Ergebnisse der Studie FAKTION im vorliegenden Dossier gesamthaft als Ergebnisse der Teilpopulation b2 dargestellt werden.

Datenschnitte

CAPItello-291

Alle Analysen basieren auf dem jeweils aktuellsten Datenschnitt. Für die Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität entspricht dies dem primären PFS-Datenschnitt der globalen Kohorte vom 15. August 2022 sowie dem primären PFS-Datenschnitt der China-Erweiterungskohorte vom 08. Mai 2023. Für die Endpunktdimension

Sicherheit liegt für die globale Kohorte ein aktuellerer Sicherheitsdatenschnitt vom 27. März 2023 vor. Andere Endpunktdimensionen wurden bei diesem Datenschnitt nicht ausgewertet.

FAKTION

Da es sich bei FAKTION um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat, werden die im Dossier dargestellten Analyseergebnisse der aktuellsten Studienpublikation zum sekundären Datenschnitt am 25. November 2021 entnommen [3].

Darstellung der Analysen

CAPItello-291

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten (zwischen den Studienarmen, Kohorten der CAPItello-291-Studie sowie der beiden RCTs CAPItello-291 und FAKTION) für alle herangezogenen Endpunkte Ereigniszeitanalysen (*Time-to-Event-Analysen*) verwendet.

Für die Ereigniszeitanalysen der Wirksamkeitsendpunkte werden die HR und das dazugehörige 95%-KI mithilfe eines stratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modells (Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Die statistische Signifikanz wird mit Hilfe eines zweiseitigen stratifizierten *Log-Rank*-Tests (Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt.

Für die Ereigniszeitanalysen der unerwünschten Ereignisse werden die HR und das dazugehörige 95%-KI mittels U- und V-Statistik unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Die statistische Signifikanz wird mit Hilfe eines zweiseitigen unstratifizierten *Log-Rank*-Tests zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt.

Darüber hinaus wird für jeden Studienarm die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis und die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für die PROs zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt. Für die PROs, die UE nach SOC und PT sowie für die UESI nach Kategorie (GT) werden die Kaplan-Meier-Kurven, in denen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen zeigen, aus Gründen der Übersichtlichkeit in Anhang 4-G abgelegt.

FAKTION

Ereigniszeitanalysen (*Time-to-Event-Analysen*) wurden in der Studie jeweils mittels der Kaplan-Meier-Methode evaluiert. Zur Bewertung des Therapieeffektes wurden die HR und das

dazugehörige 95%-KI sowie der p-Wert mithilfe einer multivariablen Cox-Regression berechnet. Die HRs wurden an den bei der Randomisierung ermittelten Alterationsstatus, die primäre oder sekundäre AI-Resistenz und die messbare oder nicht messbare Erkrankung adjustiert. Die Beurteilung erfolgte zum Signifikanzniveau von 0,05. Darüber hinaus wurde für jeden Studienarm die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Detaillierte Angaben zu den verwendeten statistischen Modellen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier für die Teilpopulation b2 in den entsprechend verfügbaren Endpunkten beider Studien (OS und PFS) anhand einer Meta-Analyse auf Basis der Ergebnisse der Studienpopulationen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie sowie der Studienpopulation der RCT FAKTION. Für Endpunkte, für welche für die bewertungsrelevante Studienpopulation keine Ergebnisse aus der FAKTION-Studie vorlagen, aufgrund von Nicht-Erhebung (PROs) oder Nicht-Verfügbarkeit (UE) in den Vollpublikationen, wurde der Zusatznutzen anhand der Meta-Analyse der Ergebnisse für die beiden Kohorten der CAPItello-291-Studie abgeleitet. Für Endpunkte, bei denen zusätzlich aufgrund einer geringen Zahl an Ereignissen in der China-Erweiterungskohorte keine Ergebnisse generiert werden konnten bzw. nicht interpretierbar waren, wurde allein auf die Ergebnisse der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie abgestellt.

Da für die Teilpopulation a2 aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen keine aussagekräftigen Effektschätzer vorlagen und keine Meta-Analysen erfolgen konnten, jedoch therapeutisch keine wesentlichen Unterschiede zwischen Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im (neo-)adjuvanten (Teilpopulation a2) oder im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation b2) bestehen, wurde zudem eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Endpunkte OS und PFS für die zusammengefasste Population postmenopausaler Frauen der Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

(Teilpopulation a2/b2) durchgeführt und für die Ableitung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 herangezogen. Die Ergebnisse dieser Analyse liefern Evidenz für die Wirksamkeit von Capivasertib für die Studienpopulation der postmenopausalen Frauen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen insgesamt, was bei nicht vorliegender Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Kohorten die Ableitung eines Zusatznutzens für die Teilpopulation a2 ermöglicht.

Zur Interpretation der Ergebnisse der Meta-Analyse werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität herangezogen. Dies erfolgt mithilfe von statistischen Heterogenitätstests, wobei gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 zur Feststellung statistischer Heterogenität ein Signifikanzlevel von 0,05 verwendet wird [8]. Liegt keine statistisch signifikante Heterogenität vor, wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanten Ergebnissen in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Kohorten bzw. Einzelstudien wird, sofern die Kohorten bzw. Einzelstudien ein Gesamtgewicht von mindestens 80 % am Gesamtschätzer haben, auch bei statistisch signifikanter Heterogenität der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen. Ansonsten werden bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Heterogenität lediglich die Ergebnisse der beiden Kohorten bzw. Einzelstudien dargestellt. Die zusammenfassende Darstellung der Effektschätzer und Konfidenzintervalle der beiden Kohorten bzw. Einzelstudien sowie eine Veranschaulichung Heterogenität erfolgt mittels Forest-Plots.

Die Meta-Analyse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie für die Teilpopulation b2 sowie der FAKTION-Studie für die Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS basiert auf einem *Random-Effects-Modell* (REM) nach der Knapp-Hartung-Methode unter Verwendung des Paule-Mandel-Schätzers zur Berechnung der Heterogenität. Für diese Meta-Analysen wurden ergänzend Sensitivitätsanalysen unter Verwendung eines *Fixed-Effects-Modell* (FEM) mittels DerSimonian-Laird Methode in Anhang 4-G dargestellt. Wenn das 95%-KI der Knapp-Hartung-Methode enger ist als das der DerSimonian-Laird Methode, wird die Knapp-Hartung-Methode mit Ad-hoc-Varianzkorrektur angewendet. Für die weiteren Endpunkte für Teilpopulation b2 basiert die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie auf einem FEM. Für Endpunkte, bei denen aufgrund einer geringen Zahl an Ereignissen in der China-Erweiterungskohorte keine Ergebnisse generiert werden können bzw. nicht interpretierbar sind, werden nur Daten für die globale Kohorte in Anhang 4-G dargestellt. Die Meta-Analyse für die zusammengefasste Population postmenopausaler Frauen der Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION (Teilpopulation a2/b2) für die Endpunkte OS und PFS basiert auf einem FEM nach der DerSimonian-Laird Methode unter Verwendung des Paule-Mandel-Schätzers zur Berechnung der Heterogenität. Die Berechnung der 95%-KI der CAPItello-291-Studie erfolgt mittels Wald-Test. Da die 95%-KI der beiden Kohorten (mit Ausnahme der Sicherheitsanalysen) mittels eines *Profile-Likelihood-Ansatzes* berechnet werden, sind die 95%-KI der Meta-Analyse und der beiden Kohorten nicht deckungsgleich. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Meta-Analyse, da

hierbei jeweils das HR und der Standardfehler herangezogen werden. Darüber hinaus liegen aus der Studienpublikation zur RCT FAKTION keine Angaben zu Standardfehlern vor, sodass diese auf Basis der angegebenen 95-%-KI berechnet werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der darauf basierenden Schlussfolgerungen bei einer Variation methodischer Faktoren. Solche Analysen ergeben sich z. B. bezüglich des gewählten statistischen Modells, hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation.

CAPItello-291

Für das vorliegende Dossier wurde für die CAPItello-291-Studie die folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

Als Kompensation für die fehlerhafte Erhebung des EQ-5D-5L VAS bei 12 polnischen Patient:innen, welche insgesamt 39 Fragebögen betraf, wird eine Sensitivitätsanalyse des aFAS in der gepoolten Kohorte ohne diese 12 Patient:innen durchgeführt. Zudem wird die Verteilung der Patient:innen mit falschen Werten unter den spezifizierten Teilpopulationen dargestellt.

Die Sensitivitätsanalyse ist in Anhang 4-G dargestellt.

FAKTION

Da es sich bei FAKTION um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat, basieren die im Dossier dargestellten Analyseergebnisse auf der aktuellsten Studienpublikation zum sekundären Datenschnitt am 25. November 2021 [3]. Ergebnisse zu Sensitivitätsanalysen für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation wurden hierin nicht berichtet und liegen AstraZeneca nicht vor.

Meta-Analyse

Für die Teilpopulation b2 sind für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) in Ergänzung zu den in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Meta-Analysen für die globale Kohorte und die China-Erweiterungskohorte sowie die Studie FAKTION, basierend auf einem REM nach der Knapp-Hartung-Methode unter Verwendung des Paule-Mandel-Schätzers zur Berechnung der Heterogenität, Meta-Analysen unter Verwendung eines FEM mittels DerSimonian-Laird Methode durchgeführt und in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die

Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse der Studien CAPItello-291 und FAKTION werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, welche die Effekte der Studienmedikation beeinflussen, untersucht. Potenzielle Effektmodifikationen werden mittels Interaktionstests ermittelt.

CAPItello-291

Für die Nutzenbewertung werden für die CAPItello-291-Studie folgende präspezifizierte Subgruppen der aFAS der globalen Kohorte und China-Erweiterungskohorte für das PFS und das OS betrachtet, deren Zuteilung basierend auf den Baseline-Charakteristika erfolgt:

- Stratifizierungsfaktoren
 - Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein)
 - Lebermetastasen (ja vs. nein)
 - Region (Region 1: Asien vs. Region 2: USA, Kanada, Westeuropa, Australien und Israel vs. Region 3: Lateinamerika, Osteuropa und Russland)
- Weitere präspezifizierte Subgruppen
 - Alter bei Randomisierung (Jahre) (<65 vs. ≥65 Jahre)
 - Ethnie (Asiatisch vs. Weiß vs. Andere [einschließlich Afroamerikaner, Ureinwohner Hawaiis, anderer pazifischer Inseln oder Alaskas und *Native Americans*])
 - Metastasenlokalisierung (nur Knochen vs. viszeral vs. andere)
 - Krankheitsstadium bei Studieneintritt (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)
 - Vorherige Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen (inoperablen) oder metastasierten Setting (ja vs. nein)
 - Menopausenstatus (prä-/peri- vs. post-menopausal; Ausschluss von Männern)
 - Endokrine Resistenz (primär vs. sekundär)
 - Vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)
 - Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (0 vs. 1 vs. 2 oder mehr)

- Vorherige Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (einschließlich endokriner und Chemotherapie Vorherige Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting [Endo. oder Chemo.]) (0 vs. 1 vs. 2 oder mehr)
- Hormonrezeptor-Status (ER+/ Progesteronrezeptor[PR]+ vs. ER+/PR- vs. ER+/PR unbekannt)
- Raucherstatus (ja vs. nein)
- Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse
 - Grund für die Klassifizierung als postmenopausal (natürliche Ursachen vs. bilaterale Ovariectomie)

Gemäß VerfO sollen neben den präspezifizierten Subgruppenanalysen auch die Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte berücksichtigt werden. Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium wird die im SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet. Anstelle der durch die VerfO vorgeschriebenen Subgruppen Länder und Zentren wird aufgrund der großen Anzahl an Zentren und Ländern die im CSP präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Region dargestellt.

Weiterhin werden post-hoc Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Bestimmung des Zusatznutzens von Capivasertib in Kombination mit FUL erfolgt für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen a2, b2 und b3 im Vergleich zu einer Monotherapie mit FUL als zVT (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1). Dennoch möchte AstraZeneca hervorheben, dass entsprechend den Ausführungen in Modul 3, Abschnitt 3.1.2, prä-/perimenopausale Frauen mit Ovarialsuppression aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften definitionsgemäß, funktionell und laborchemisch mit postmenopausalen Frauen gleichzusetzen sind. Zudem ist im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet davon auszugehen, dass nur in zu vernachlässigbaren Einzelfällen bei prä-/perimenopausalen Frauen noch eine Funktion der Ovarien bestehen könnte. Entgegen der Festlegung durch den G-BA ist eine Differenzierung der Zielpopulation auf Basis des Menopausenstatus demnach aus Sicht von AstraZeneca nicht zielführend, sodass die Teilpopulation a1 als Bestandteil der Teilpopulation a2 sowie die Teilpopulation b1 als Bestandteil der Teilpopulation b2 betrachtet werden sollte. Daher werden für die zusammengefassten Teilpopulationen b1 und b2 in Anhang 4-G weitere Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS hinsichtlich der Gründe für den postmenopausalen Status der Patient:innen dargestellt, wobei neben natürlichen Ursachen und bilateraler Ovariectomie auch nach LHRH-Agonisten unterschieden wird.

Generelles Vorgehen bei Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden nur bei ausreichend großer Patienten- und Fallzahl durchgeführt. Dazu muss gemäß des IQWiG-Methodenpapiers 7.0 jede der Subgruppen mindestens 10 Patient:innen umfassen und es müssen mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen

auftreten [8]. Andernfalls werden keine p-Werte aus Interaktionstests dargestellt und auf eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppe verzichtet.

Die Subgruppenanalysen basieren auf der durchgeführten meta-analytischen Zusammenfassung der globalen Kohorte und China-Erweiterungskohorte der CAPitello-291-Studie sowie der FAKTION-Studie, falls möglich. Zusätzlich werden Ergebnisse der einzelnen Kohorten bzw. Einzelstudien bei vorliegender Heterogenität dargestellt. Es werden ausschließlich Ergebnisse der einzelnen Kohorten bzw. Einzelstudien dargestellt, sofern nur in einer Kohorte bzw. Studie ausreichend große Patientenzahlen für eine statistische Analyse vorliegen.

Sofern ein p-Wert $< 0,05$ bei einem Interaktionstest vorliegt, wird von einem unterschiedlichen Effekt zwischen den Subgruppen ausgegangen, sodass eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppen erfolgt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Hinblick auf ihre Validität bewertet und interpretiert (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion). Es erfolgt keine Adjustierung der p-Werte für das multiple Testen, da alle Subgruppenanalysen als explorativ angesehen werden. Falls keine Effektmodifikation zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal besteht, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert. Im Falle von Effektmodifikationen werden die Einzelergebnisse separat für alle Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert und deren Relevanz diskutiert. Eine Effektmodifikation wird nicht als fazitrelevant eingestuft, wenn entgegengerichtete Effekte in den einzelnen Subgruppen vorliegen, aber diese nur teilweise statistisch signifikant sind.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden, da ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen vermehrt zu zufälligen statistisch signifikanten Ergebnissen führen kann [8]. Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische und klinische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Für alle Ereigniszeitanalysen basieren die p-Werte der Interaktionstests auf einem *Likelihood-Ratio*-Test aus einem unstratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppenmerkmal* als Kovariablen. Für die Analyse binärer Daten mittels logistischer Regression basieren die p-Werte der Interaktionstests auf einem *Likelihood-Ratio*-Test, der ein Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppenmerkmal* als Kovariablen zu einem reduzierten Modell ohne Interaktionsterm vergleicht.

FAKTION

Da es sich bei FAKTION um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat, basieren die im Dossier dargestellten

Analyseergebnisse auf der aktuellsten Studienpublikation zum sekundären Datenschnitt am 25. November 2021 [3]. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation werden hierin nicht berichtet. Auch konnten aufgrund des fehlenden Zugriffs auf die Studiendaten keine Analysen für die, gemäß VerFO zu berücksichtigenden, Subgruppen durchgeführt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CAPItello-291	ja	ja	laufend	Bis zur Progression 1. Datenschnitt Globale Kohorte: 15. August 2022 (Primäranalyse PFS) 2. Datenschnitt Globale Kohorte: 27. März 2023 ^a (Sicherheitsdatenschnitt) 3. Datenschnitt Globale Kohorte: Interimanalyse OS 4. Datenschnitt Globale Kohorte: Finale Analyse OS 5. Datenschnitt China-Erweiterungskohorte: 08. Mai 2023	<u>Studienarm 1:</u> Capivasertib + Fulvestrant <u>Studienarm 2:</u> Placebo + Fulvestrant

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
FAKTION	ja	nein (wird als ESR unterstützt ^{b)})	abgeschlossen ^c	Bis zur Progression 1. Datenschnitt: 04. Juni 2019 (Interimanalyse) 2. Datenschnitt: 25. November 2023 ^b (Sekundäranalyse)	Phase II (RCT-Teil) <u>Studienarm 1:</u> Capivasertib + Fulvestrant <u>Studienarm 2:</u> Placebo + Fulvestrant
<p>a: Nicht-präspezifizierter Datenschnitt der Endpunkt-Dimension Sicherheit, welcher im Rahmen der Zulassungsprozesse durch FDA und EMA herangezogen wurde.</p> <p>b: AstraZeneca hat nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten.</p> <p>c: Studienstatus gemäß clinicaltrials.gov „unbekannt“ (NCT01992952; Stand 08.08.2024). Geschätztes Datum des Studienendes gemäß clinicaltrials.gov: Dezember 2023. Unklar, ob es sich beim Datenschnitt vom 25. November 2023 um den finalen Datenschnitt handelt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-4 haben den Stand vom 08.08.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

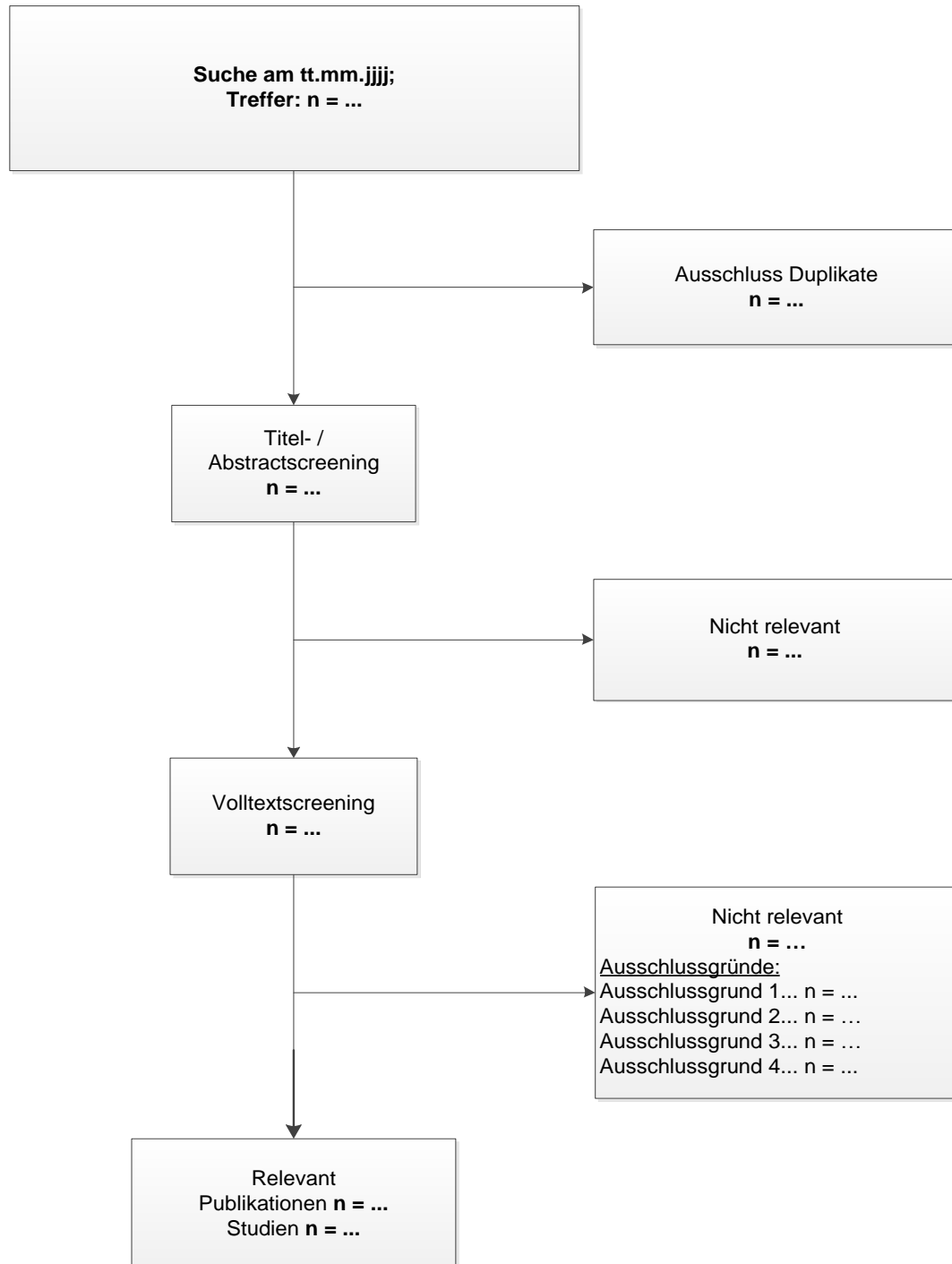


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde zuletzt am 31.07.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* unter Verwendung der in Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategien durchgeführt. Die Suche wurde für alle Teilpopulationen mit denselben Suchkriterien vorgenommen, da die verwendeten Suchbegriffe für

alle Teilpopulationen gültig sind. Die Suche ergab insgesamt 252 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und *Abstracts* der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die Selektion wurde für jede Teilpopulation getrennt durchgeführt. Anschließend wurden 28 potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3). Die im Volltext bewerteten und ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C1 mit Ausschlussgrund aufgelistet. In Abbildung 2 bis Abbildung 7 sind die Auswertungen in Form von Flussdiagrammen zusammengefasst.

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche konnte die Vollpublikation zur RCT CAPItello-291 [17] sowie ein Registereintrag mit berichteten Ergebnissen [58] für die Teilpopulationen a2, b2 und b3 identifiziert werden. Darüber hinaus konnten zwei für die Nutzenbewertung relevante Vollpublikationen zur RCT FAKTION [3, 19] für die Teilpopulationen a2 und b2 identifiziert werden.

Teilpopulation a1: Prä-/perimenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

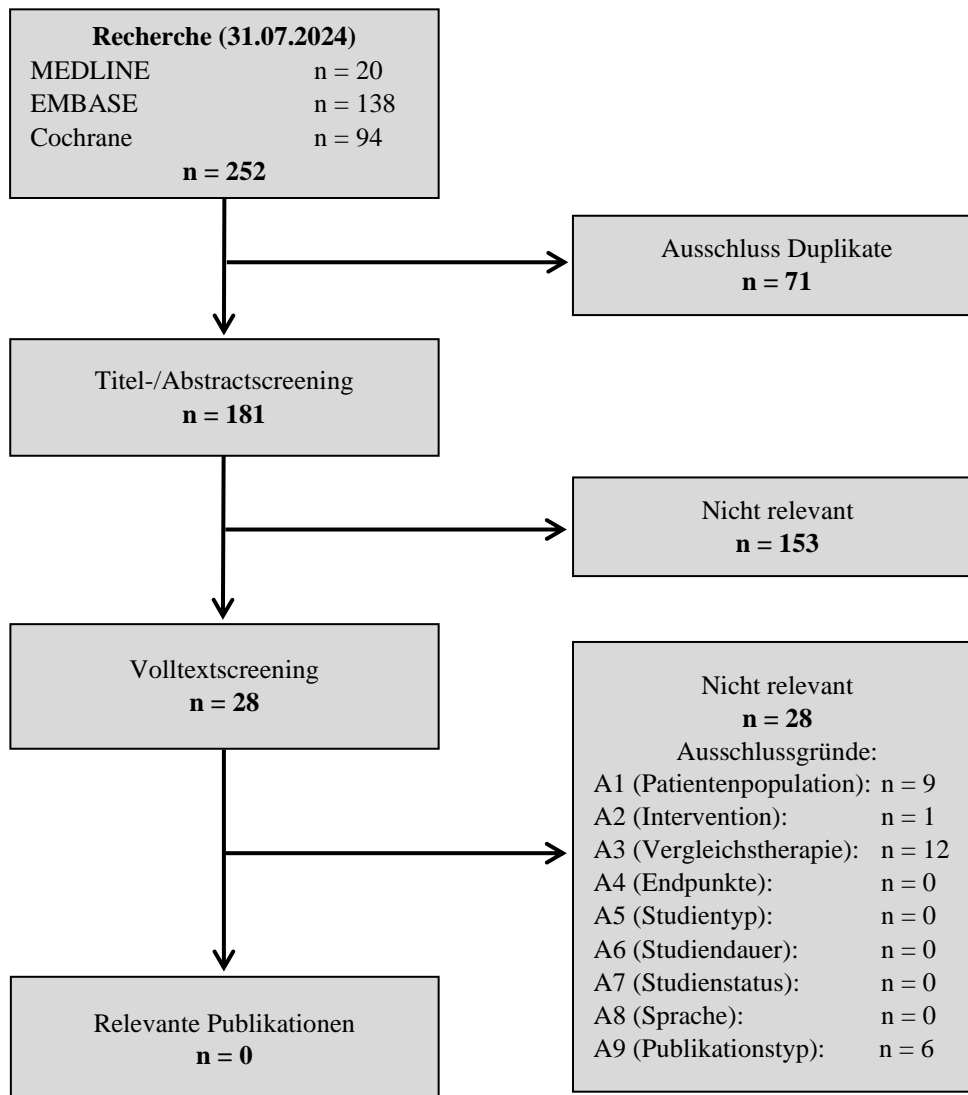


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Teilpopulation a1

Teilpopulation a2: Postmenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

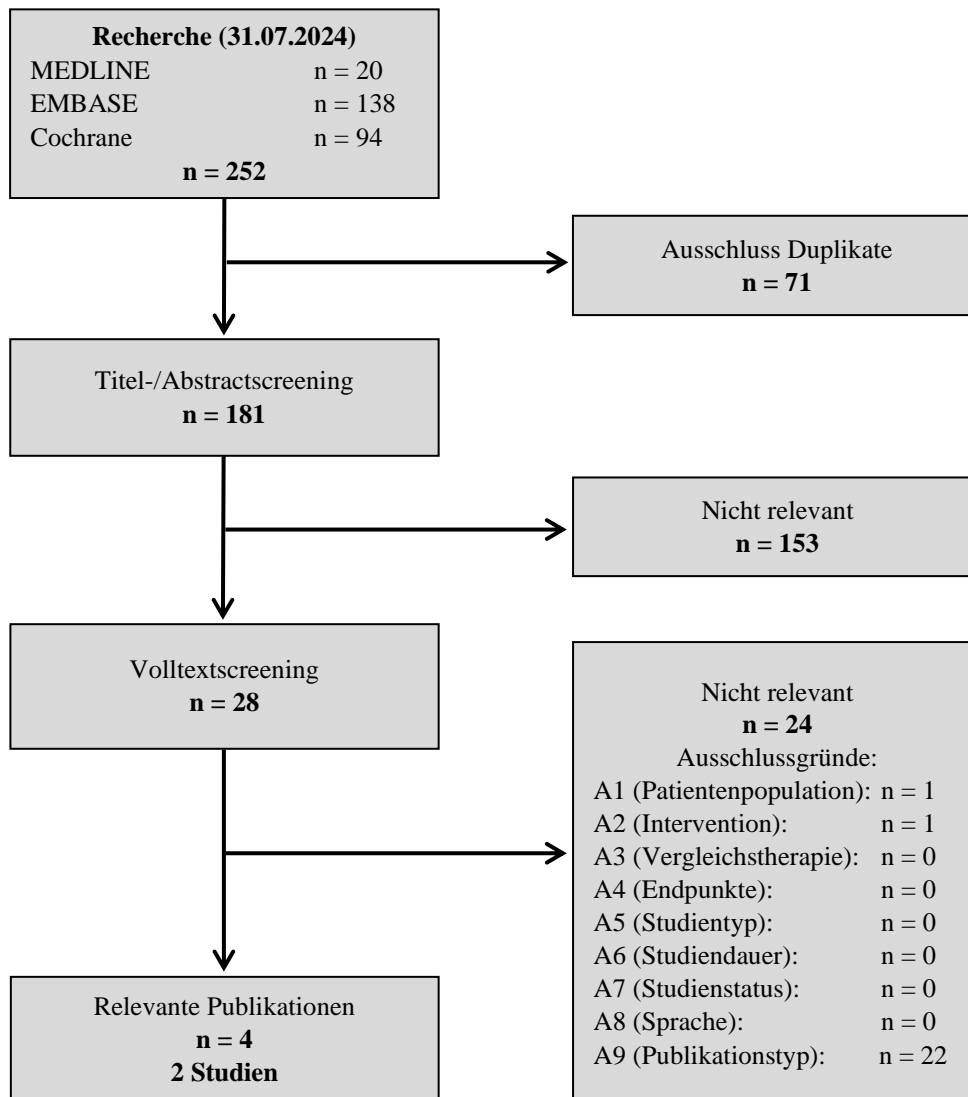


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Teilpopulation a2

Teilpopulation a3: Männer 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

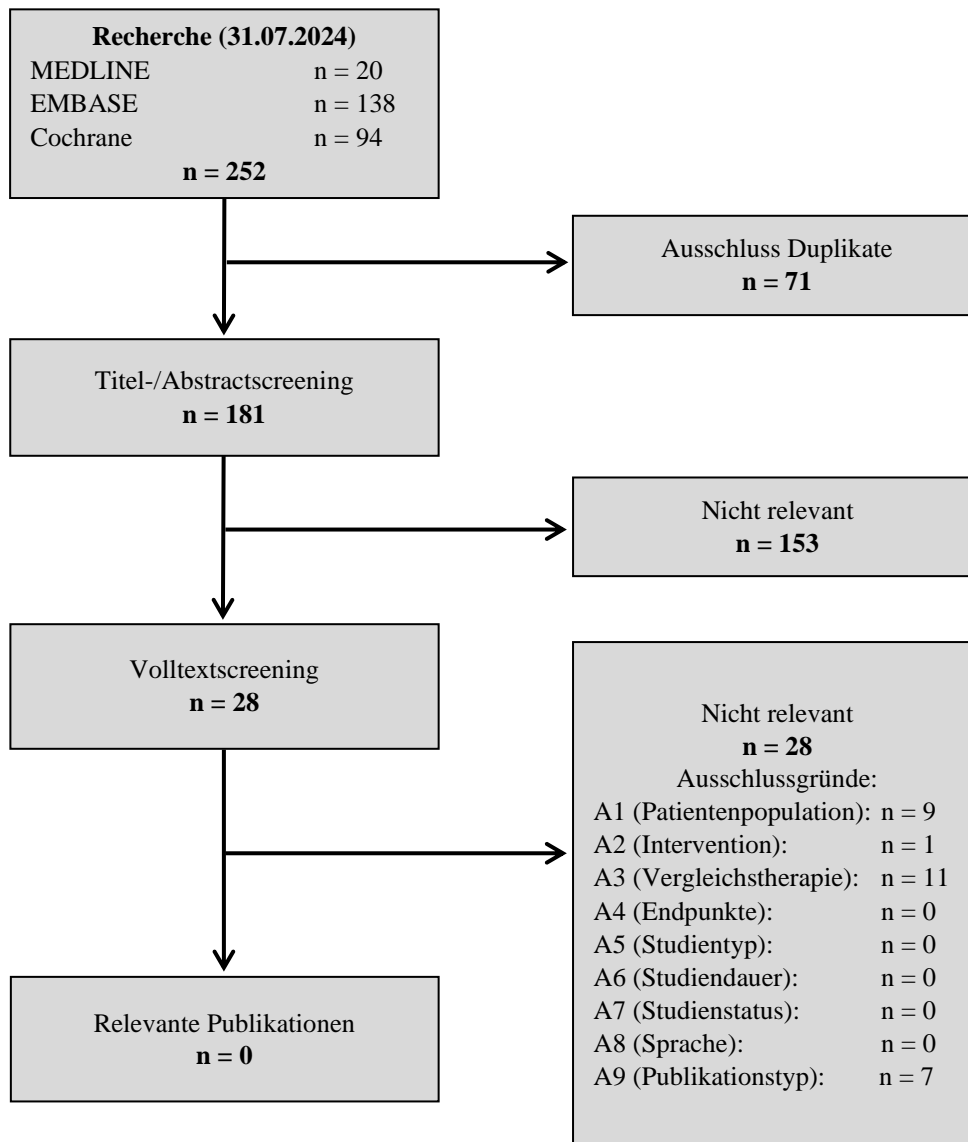


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Teilpopulation a3

Teilpopulation b1: Prä-/perimenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

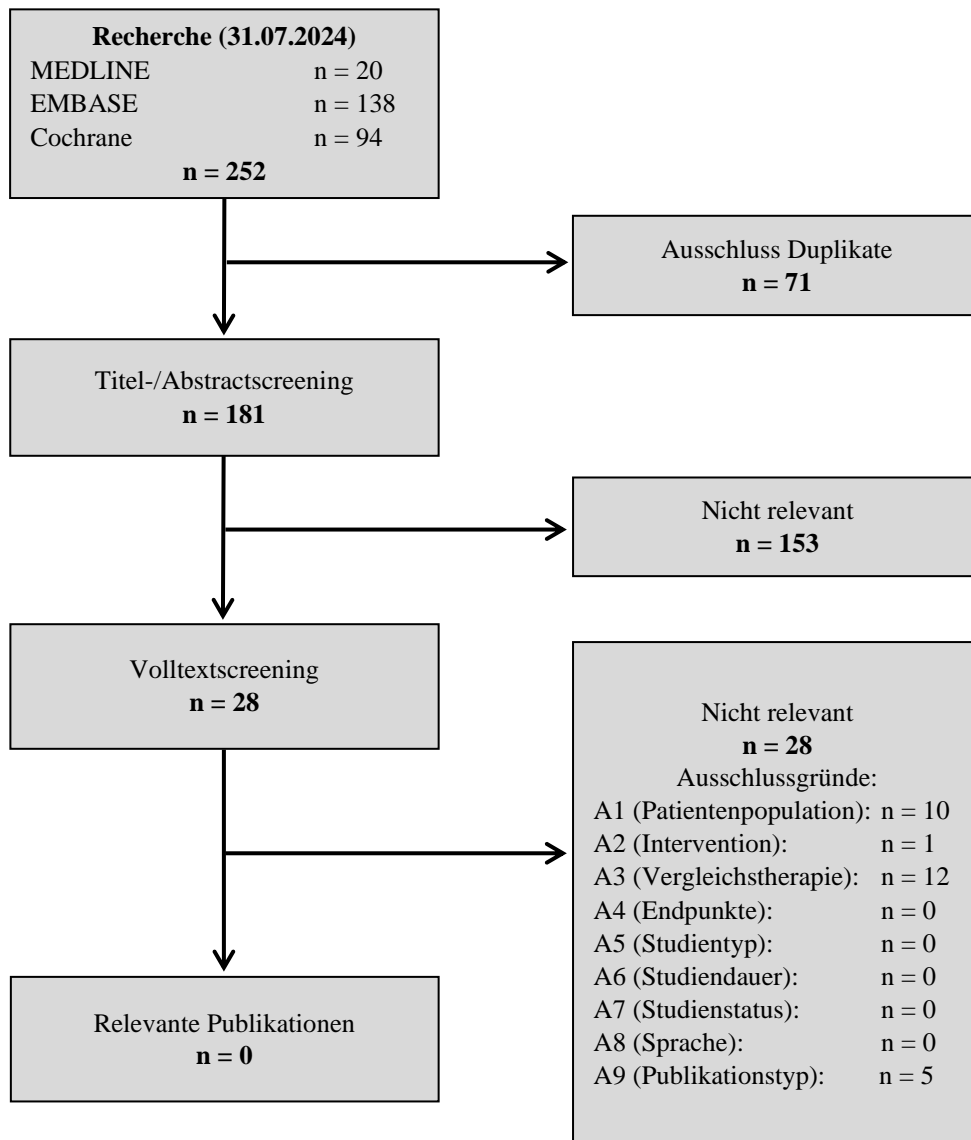


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Teilpopulation b1

Teilpopulation b2: Postmenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte.

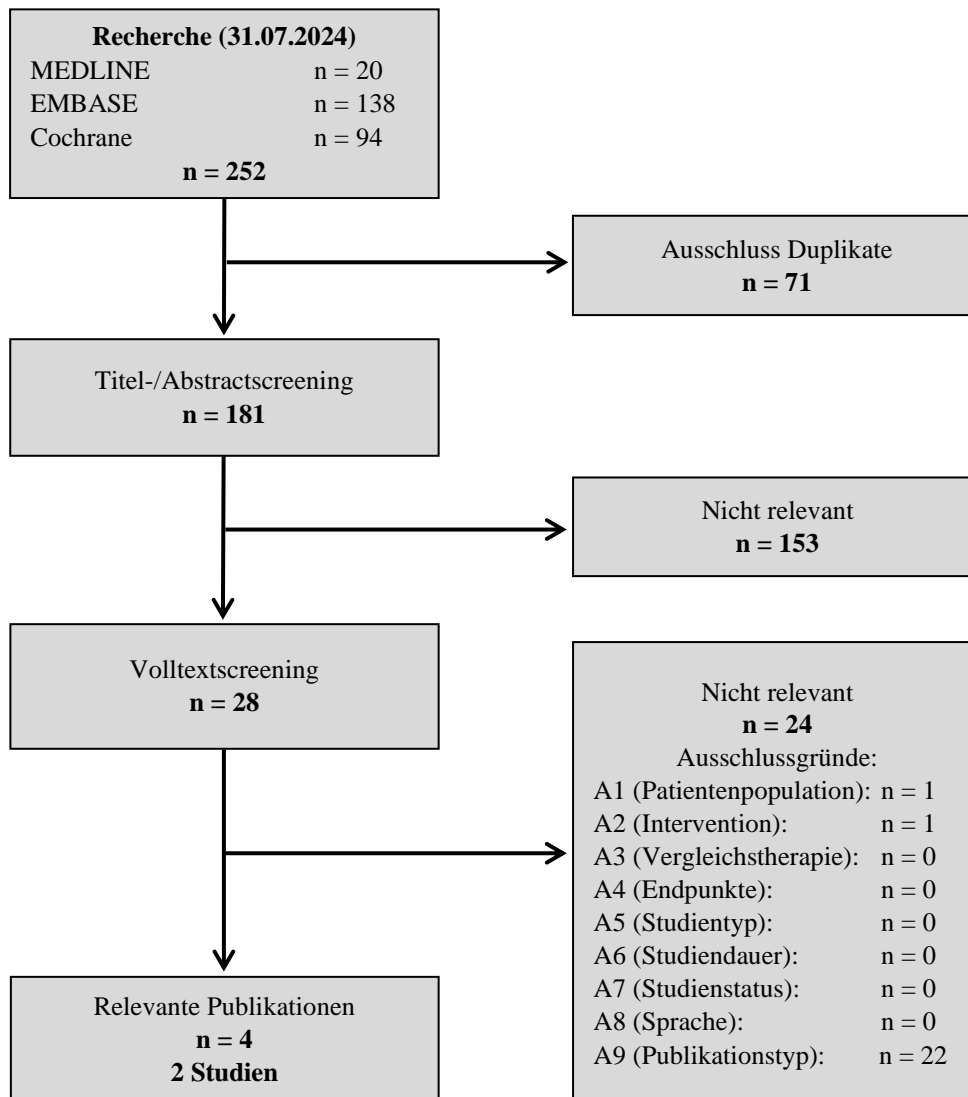


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Teilpopulation b2

Teilpopulation b3: Männer 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

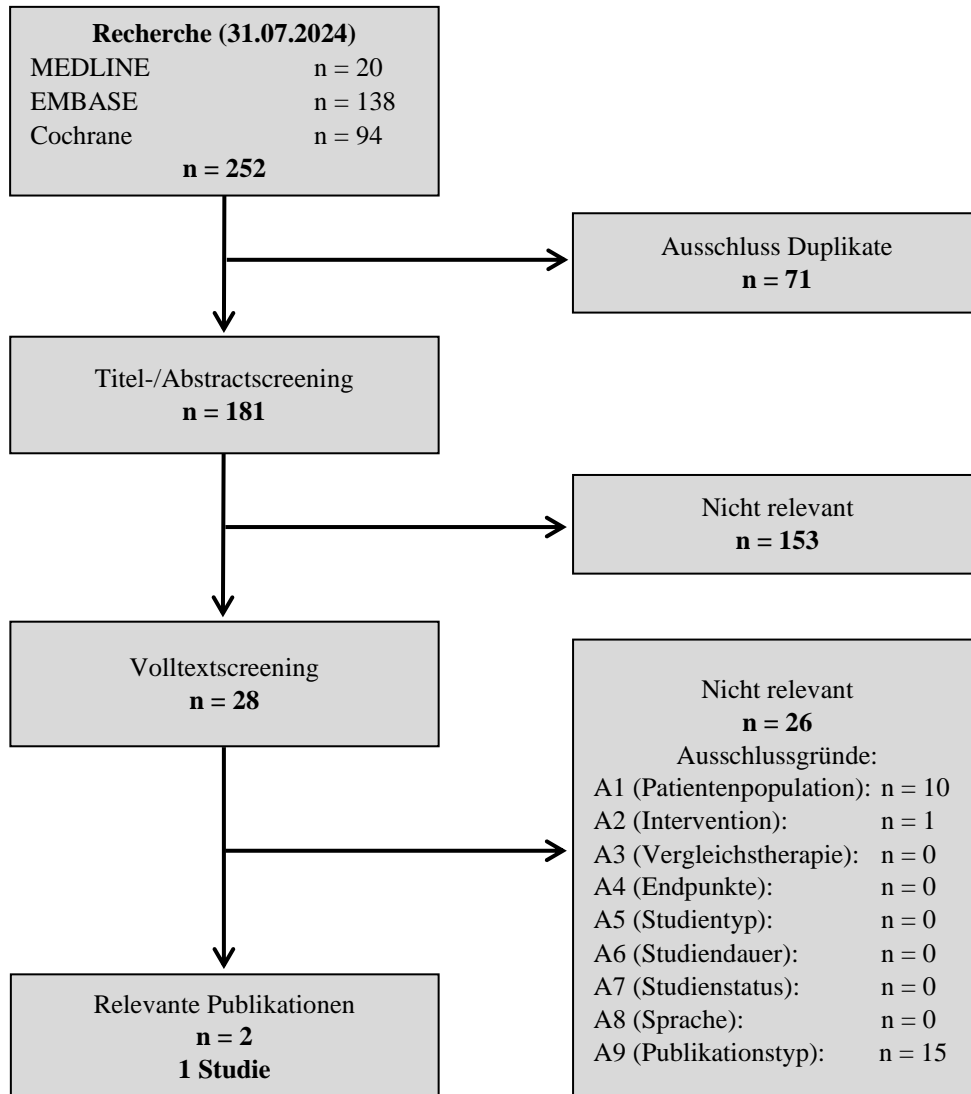


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Teilpopulation b3

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über

Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Teilpopulation a1: Prä-/perimenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium				
Keine				
Teilpopulation a2: Postmenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium				
CAPItello-291	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT04305496 [1, 59] ^b <u>EU-CTR:</u> 2019-003629-78[60] <u>CTIS:</u> CTIS2023-505042-25-00 [61] <u>WHO ICTRP:</u> EUCTR2019-003629-78-GB [62] CTIS2023-505042-25-00 [63] JPRN-jRCT2080225182 [64] NCT04305496 [65] PER-015-20 [66]	ja	ja	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FAKTION	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT01992952 [2] <u>EU-CTR</u> : 2013-000898-68 [67] <u>WHO ICTRP</u> : EUCTR2013-000898-68-GB [68] NCT01992952 [69]	ja	ja	abgeschlossen ^c
Teilpopulation a3: Männer 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium				
Keine				
Teilpopulation b1: Prä-/perimenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte				
Keine				
Teilpopulation b2: Postmenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte				
CAPitello-291	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT04305496 [1, 59] ^b <u>EU-CTR</u> : 2019-003629-78[60] <u>CTIS</u> : CTIS2023-505042-25-00 [61] <u>WHO ICTRP</u> : EUCTR2019-003629-78-GB [62] CTIS2023-505042-25-00 [63] JPRN-jRCT2080225182 [64] NCT04305496 [65] PER-015-20 [66]	ja	ja	laufend

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FAKTION	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT01992952 [2] <u>EU-CTR</u> : 2013-000898-68 [67] <u>WHO ICTRP</u> : EUCTR2013-000898-68-GB [68] NCT01992952 [69]	ja	ja	abgeschlossen ^c
Teilpopulation b3: Männer 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte				
CAPItello-291	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT04305496 [1, 59] ^b <u>EU-CTR</u> : 2019-003629-78[60] <u>CTIS</u> : CTIS2023-505042-25-00 [61] <u>WHO ICTRP</u> : EUCTR2019-003629-78-GB [62] CTIS2023-505042-25-00 [63] JPRN-jRCT2080225182 [64] NCT04305496 [65] PER-015-20 [66]	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Beide Referenzen beziehen sich auf denselben einmal identifizierten Studienregistereintrag auf clinicaltrials.gov (NCT04305496). Referenz [59] beinhaltet die dort veröffentlichten Studienergebnisse.</p> <p>c: Studienstatus gemäß clinicaltrials.gov „unbekannt (NCT01992952; Stand 08.08.2024). Geschätztes Datum des Studienendes gemäß clinicaltrials.gov: Dezember 2023.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-6 bildet den Stand der Studienregister am 31.07.2024 ab.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR, CTIS und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 152 Registereinträge für 50 Studien identifiziert. Die Studien wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 aufgeführt.

Dabei konnten die RCT CAPItello-291 für die Teilpopulationen a2, b2 und b3 und die RCT FAKTION für die Teilpopulationen a2 und b2 identifiziert werden.

Nach Identifikation der Studien FAKTION und CAPItello-291 wurde in den Suchportalen *Clinical Data* der EMA und AMIS nach weiteren Studienunterlagen gesucht. Dabei konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterlagen identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Teilpopulation a1: Prä-/perimenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium				
Keine				
Teilpopulation a2: Postmenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium				
Keine				
Teilpopulation a3: Männer 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium				
Keine				
Teilpopulation b1: Prä-/perimenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte				
Keine				
Teilpopulation b2: Postmenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte				
Keine				
Teilpopulation b3: Männer 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte				

Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-7 bildet den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 07.08.2024 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
CAPItello-291	ja	ja	nein	ja [14, 15]	ja [1, 58-66] ^e	ja [17]
FAKTION	ja	nein (ESR ^f)	ja	nein	ja [2, 67-69]	ja [3, 19]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: Die Referenzen [1] und [59] beziehen sich auf denselben einmal identifizierten Studienregistereintrag auf clinicaltrials.gov (NCT04305496). Referenz [59] beinhaltet die dort veröffentlichten Studienergebnisse.

f: AstraZeneca hat nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CAPItello-291	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1	Erwachsene Patient:innen (≥18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem (inoperabel) oder metastasiertem HR+/HER2-Mammakarzinom und Rezidiv oder Progression während oder nach einer Therapie mit einem AI, mit oder ohne vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie	<p>FAS (ITT-Population) ^a</p> <p><u>Globale Kohorte:</u> Capiasertib + FUL: n = 355 Placebo + FUL n = 353</p> <p><u>China-Erweiterungskohorte:</u> Capiasertib + FUL: n = 71 Placebo + FUL: n = 63</p> <p>aFAS</p> <p><u>Globale Kohorte:</u> Capiasertib + FUL: n = 155 Placebo + FUL: n = 134</p> <p><u>China-Erweiterungskohorte:</u> Capiasertib + FUL: n = 24 Placebo + FUL: n = 22</p>	<p><u>Screening-Phase:</u> 4 Wochen</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> Die Patient:innen erhielten die Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis die Behandlung auf Patient:innenwunsch abgebrochen wurde.</p>	<p><u>Globale Kohorte:</u> Es wurden in das FAS insgesamt 708 Patient:innen aus 181 Prüfzentren in 19 Ländern weltweit randomisiert (Region 1 – 112 Zentren in den Vereinigten Staaten, Kanada, Westeuropa, Australien und Israel: 395 Patient:innen; 30 davon in Deutschland; Region 2 – 23 Zentren in Lateinamerika, Osteuropa und Russland: 136 Patient:innen; Region 3 – 46 Zentren in Asien: 177 Patient:innen)</p> <p>• Erste:r Patient:in randomisiert: 02. Juni 2020</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • TFSC • EORTC QLQ-C30 • EORTC QLQ-BR23 • PGI-C • PGI-S • PGI-TT • PRO-CTCAE • Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p><u>Follow-up:</u> Patient:innen, welche die Behandlung abbrechen (unabhängig vom Grund) wurden in das <i>Follow-up</i> eingeschlossen. Alle Patient:innen wurden bis zum Studienende hinsichtlich des Überlebens nachverfolgt. UE wurden bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach Abbruch der Studienbehandlung nachverfolgt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Letzte:r Patient:in randomisiert: 13. Oktober 2021 	
				<p><u>Datenschnitte</u> <u>Globale Kohorte:</u> 15. August 2022 (primärer PFS-Datenschnitt) 27. März 2023 (Sicherheitsdatenschnitt; Endpunktdimension Sicherheit)</p>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p><u>China- Erweiterungskohorte:</u> 08. Mai 2023 (primärer PFS- Datenschnitt)</p>	<p><u>China- Erweiterungskohorte:</u> Es wurden in das FAS insgesamt 134 Patient:innen in zertifizierten Einrichtungen der NMPA randomisiert, davon 118 Patient:innen in China und 16 Patient:innen in Taiwan. Patient:innen, die vor dem LPFV der globalen Kohorte in die China- Erweiterungskohorte randomisiert wurden, sind sowohl Bestandteil der globalen Kohorte als auch der China- Erweiterungskohorte. Von diesen Patient:innen wurden 8 Patient:innen in China und 16 Patient:innen in Taiwan randomisiert.</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					<ul style="list-style-type: none"> • Erste:r Patient:in randomisiert: 13. Oktober 2020 • Letzte:r Patient:in randomisiert: 03. Januar 2023 	
FAKTION	Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1	Postmenopausale, erwachsene Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, metastasierten oder lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom	<u>PIK3CA/AKT1/PTEN</u> <u>-alterierte</u> <u>Studienpopulation:</u> Capiwasertib + FUL (n=39) Placebo + FUL (n=37)	Behandlung: 28 Tage je Behandlungszyklus <u>Mediane Nach-</u> <u>beobachtungszeit</u> <u>PIK3CA/AKT1/PTEN</u> <u>-alterierte</u> <u>Studienpopulation</u> <u>(Sekundäranalyse):</u> Capiwasertib + FUL: 54,3 Monate Placebo + FUL: 62,3 Monate <u>Datenschnitt</u> <u>Primäranalyse:</u> 30.01.2019 ^b <u>Datenschnitt</u> <u>Sekundäranalyse:</u> 25.11.2021	Vereinigtes Königreich 05/2014–12/2023 ^c	<u>Primärer Endpunkt^d:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) <u>Sekundärer Endpunkt^c:</u> Gesamtüberleben (OS), Aktualisierte Daten zu den Auswirkungen des <i>PIK3CA</i> -Alterationsstatus und der PTEN-Expression auf PFS und OS (ursprüngliches Testpanel) ^e , Explorative Biomarker ^e , Sicherheit ^e ,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Wirkung von Capivasertib auf die Pharmakokinetik von FUL ^{f, g} Verträglichkeit von Capivasertib plus FUL ^{f, g} ORR gemäß RECIST v1.1 ^{f, g} CBR ^{f, g}
<p>a: Das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) entspricht der ITT-Population. Gemäß Zulassung werden ausschließlich Daten der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation (alteriertes FAS, aFAS) dargestellt. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ergebnisse für die Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) präsentiert. Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Zudem wird aufgrund der klinischen Vergleichbarkeit der Teilpopulationen a2 und b2 eine Meta-Analyse der zusammengefassten Teilpopulationen a2 und b2 aus der Studie CAPitello-291 und der Studie FAKTION für die Endpunkte OS und PFS dargestellt (vgl. Abschnitt 4.4.2) und ein Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>b: Im folgenden Ergebnisteil wird lediglich der Datenschnitt der Sekundäranalyse betrachtet, da im Gegensatz zum ersten Datenschnitt die Analyse einer Studienpopulation erfolgte, die vor dem Hintergrund des AWG hinreichend genau hinsichtlich des Alterationsstatus getestet wurde (<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation; <i>expanded pathway-altered subgroup</i>).</p> <p>c: Studienstatus gemäß clinicaltrials.gov unbekannt (NCT01992952; Stand 08.08.2024). Geschätztes Datum des Studienendes gemäß clinicaltrials.gov: Dezember 2023 [2].</p> <p>d: Im Rahmen der Sekundäranalyse wurden für die relevante Studienpopulation (<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation) ausschließlich Ergebnisse für diese Endpunkte analysiert und in der Studienpublikation dargestellt. Da es sich bei FAKTION um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat, können nur verfügbare Datensätze aus der letzten Studienpublikation von Howell et al. abgebildet werden [3].</p> <p>e: Ergebnisse dieser Endpunkte sind nur aus Analysen der ITT-Studienpopulation (ursprüngliches Testpanel) verfügbar. Im Dossier dargestellt werden nur die Ergebnisse der relevanten Studienpopulation (<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation; <i>expanded pathway-altered subgroup</i>).</p> <p>f: Präspezifizierte sekundäre Endpunkte, die im Rahmen der Sekundäranalyse nicht nochmal analysiert wurden.</p> <p>g: Klinischer Nutzen (definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem objektives Ansprechen oder stabiler Erkrankung, die ≥ 24 Wochen anhält)</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quellen: [2, 3, 10-16, 19]</p>						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Capiasertib + FUL	Placebo + FUL	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CAPItello-291 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Capiasertib oral 400 mg zweimal täglich (<i>bis in die</i>, BD) (jeweils 2 Filmtabletten à 200 mg = Tagesgesamtdosis 800 mg) an den Tagen 1 bis 4 in jeder Woche eines 28-tägigen Behandlungszyklus • FUL intramuskulär (i. m.) 500 mg (2 Injektionen) am Tag 1 der Wochen 1 und 3 des Zyklus 1 und anschließend am Tag 1 der Woche 1 jedes weiteren Zyklus • Die Patient:innen erhielten die Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis die Nachbeobachtung nicht mehr möglich war oder die Einwilligung widerrufen wurde. 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo oral BD (jeweils 2 Filmtabletten) an den Tagen 1 bis 4 in jeder Woche eines 28-tägigen Behandlungszyklus • FUL i. m. 500 mg (2 Injektionen) am Tag 1 der Wochen 1 und 3 des Zyklus 1 und anschließend am Tag 1 der Woche 1 jedes weiteren Zyklus • Die Patient:innen erhielten die Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis die Nachbeobachtung nicht mehr möglich war oder die Einwilligung widerrufen wurde. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisreduktionen von Capiasertib waren zulässig, ein Wechsel von Placebo zu Capiasertib hingegen nicht. Weiterhin waren keine Dosisreduktionen von FUL zulässig. • Die Patient:innen erhielten die Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis die Nachbeobachtung nicht mehr möglich war oder die Einwilligung widerrufen wurde. • Wenn Capiasertib/Placebo aus anderen Gründen als einer Progression der Erkrankung abgesetzt wurde, konnten die Patient:innen nach Ermessen des:r Prüfarztes:Prüfärztin mit FUL allein fortfahren. Die Patient:innen mussten während der ersten 18 Monate weiterhin alle 8 Wochen (± 7 Tage) und danach alle 12 Wochen (± 7 Tage) nach RECIST v1.1 beurteilt werden, bis zu einer objektiven Krankheitsprogression (RECIST v1.1), der Verabreichung einer weiteren Tumorthherapie, der Rücknahme der Einwilligung oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.

Studie	Capiasertib + FUL	Placebo + FUL	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> • Wenn FUL aus anderen Gründen als einem Progress der Erkrankung abgesetzt wurde, konnten die Patient:innen nach Ermessen des:r Prüfarztes:Prüfärztin mit Capiasertib/ Placebo allein fortfahren. Die Patient:innen mussten während der ersten 18 Monate weiterhin alle 8 Wochen (± 7 Tage) und danach alle 12 Wochen (± 7 Tage) nach RECIST v1.1 beurteilt werden, bis zu einer objektiven Krankheitsprogression (auch wenn eine weitere Tumortherapie verabreicht wurde). • Falls injektionsbedingte Symptome auftraten, sollten die Patient:innen gemäß der besten medizinischen Praxis behandelt werden, und bis zum angemessenen Abklingen der Anzeichen und Symptome überwacht werden. <p><u>Die folgenden vorherigen und begleitenden Therapien waren nicht erlaubt:</u></p>

Studie	Capiasertib + FUL	Placebo + FUL	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> • Mehr als zwei Linien endokriner Therapie bei inoperabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung HINWEIS: Wurde ein lokal fortgeschrittener Tumor in Abwesenheit eines metastasierten Mammakarzinoms (neoadjuvant) versucht, mit einer endokrinen Therapie in ein niedrigeres Stadium zu bringen, und wurde der Tumor anschließend operiert, so zählt dies nicht als eine Therapielinie für aBC. Blieb der Tumor hingegen inoperabel, sollte diese Behandlung als Therapielinie für aBC berücksichtigt werden. Eine adjuvante endokrine Therapie galt nicht als Therapielinie für aBC. Außerdem galt der Wechsel von Wirkstoffen innerhalb einer Therapielinie zur Behandlung von Toxizitäten bei Abwesenheit einer progressiven Erkrankung nicht als eine neue Therapielinie. • Mehr als eine Chemotherapielinie bei inoperabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapien galten nicht als Chemotherapielinien für aBC. • Vorherige Behandlung mit einer der folgenden Substanzen: <ul style="list-style-type: none"> ○ AKT-, PI3K- und Mammalian Target of Rapamycin(mTOR)-Inhibitoren ○ FUL und andere <i>Selective Estrogen Receptor Degradier</i> (SERDs)

Studie	Capivasertib + FUL	Placebo + FUL	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> ○ Nitrosoharnstoff oder Mitomycin C innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung ○ Jede andere Chemotherapie, Immuntherapie, immunsuppressive Medikation (außer Kortikosteroiden) oder Krebsmedikamente innerhalb von 3 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Bei Wirkstoffen mit langer Halbwertszeit (z. B. Biologika) konnte in Absprache mit dem Sponsor (AstraZeneca) ein längerer Auswaschzeitraum erforderlich sein. ○ Starke Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450(CYP)3A4 innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (3 Wochen bei Echtem Johanniskraut) oder Wirkstoffen, die empfindlich auf CYP3A4-Hemmung reagieren, innerhalb von 1 Woche vor Beginn der Studienbehandlung. ○ Jegliche Begleitmedikation, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von FUL beeinträchtigen hätte können, basierend auf den Fachinformationen von FUL und lokalen klinischen Leitlinien.

Studie	Capivasertib + FUL	Placebo + FUL	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
FAKTION	<ul style="list-style-type: none"> • Capivasertib oral 400 mg BD (jeweils 2 Filmtabletten à 200 mg = Tagesgesamtdosis 800 mg) an den Tagen 1 bis 4 in jeder Woche eines 28-tägigen Behandlungszyklus, beginnend an Tag 15 des ersten Zyklus • FUL i. m. 500 mg (2 Injektionen) am Tag 1 der Wochen 1 und 3 des Zyklus 1 und anschließend am Tag 1 der Woche 1 jedes weiteren Zyklus • Die Patient:innen erhielten die Studienbehandlung, bis zum Fortschreiten der Erkrankung, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität bis die Nachbeobachtung nicht mehr möglich war oder die Einwilligung widerrufen wurde. 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo oral BD (jeweils 2 Filmtabletten) an den Tagen 1 bis 4 in jeder Woche eines 28-tägigen Behandlungszyklus, beginnend an Tag 15 des ersten Zyklus • FUL i. m. 500 mg (2 Injektionen) am Tag 1 der Wochen 1 und 3 des Zyklus 1 und anschließend am Tag 1 der Woche 1 jedes weiteren Zyklus • Die Patient:innen erhielten die Studienbehandlung, bis zum Fortschreiten der Erkrankung, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität bis die Nachbeobachtung nicht mehr möglich war oder die Einwilligung widerrufen wurde. 	<p>Jede im Verlauf der Studie beobachtete Toxizität, bei der ein Zusammenhang mit Capivasertib/Placebo vermutet wurde, konnte nach Ermessen des:der Prüfarztes:Prüfärztin durch eine Dosisunterbrechung oder eine Dosisreduktion behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Reduktion: 320 mg BD • 2. Reduktion: 240 mg BD <p>Wiederholte Dosisunterbrechungen waren nach Bedarf zulässig, jedoch mussten Reduktionen, welche über den zweiten Reduktionsschritt hinausgingen, zunächst mit dem <i>Chief Investigator</i> (CI) diskutiert werden.</p> <p>Bei Unfähigkeit die Filmtablette zu schlucken, aufgrund von Toxizität, konnte die Behandlung mit Capivasertib/ Placebo temporär unterbrochen werden bis zur Auflösung der Toxizität. Falls die Einnahme über mehr als 28 aufeinanderfolgende Tage unterbrochen wurde, sollte der:die Patient:in alle Studienbehandlungen abbrechen.</p> <p>Falls die Behandlung mit FUL unterbrochen werden musste, sollte auch die Behandlung mit Capivasertib/ Placebo unterbrochen werden. Alle <i>Follow-Up</i>-Untersuchungen sollten weiterhin gemäß Untersuchungsplan wahrgenommen werden.</p> <p>Falls die Behandlung mit Capivasertib/ Placebo aus anderen Gründen als einem Fortschreiten der Erkrankung unterbrochen wurde, konnte der:die Patient:in gemäß Einschätzung des:der Prüfarztes:Prüfärztin weiter mit FUL behandelt werden. Die Untersuchung gemäß RECIST-v1.1 sollte dann weiterhin gemäß Untersuchungsplan bis zur objektiven Krankheitsprogression oder dem Absetzen von FUL erfolgen; die Untersuchung auf</p>

Studie	Capivasertib + FUL	Placebo + FUL	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>Hyperglykämie oder Proteinurie und somit auch Glukose-Untersuchungen und Urin-Dispersionsstick-Untersuchungen brauchten nicht mehr zu erfolgen. Bis zur Krankheitsprogression sollten keine weiteren Anti-Tumorthérapien zusätzlich zu FUL erfolgen, um die unterbrochene Therapie zu kompensieren.</p> <p>Falls ein:e Patient:in soweit ansprach, dass er:sie für eine chirurgische Behandlung zur Entfernung des Primärtumors oder von Metastasen in Frage kam, war der Eingriff und/oder die adjuvante Behandlung mit FUL/ Capivasertib/ Placebo erlaubt. Der:die Patient:in sollte nach dem Eingriff bis zur Krankheitsprogression weiter untersucht werden gemäß RECIST-v1.1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Behandlung mit Cumarinen wie Warfarin war in der Studie nicht erlaubt. Eine therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin war zulässig.
<p>a: Es gab keine Unterschiede zwischen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte in Hinblick auf die Charakterisierung der Interventionen.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [3, 10-16, 19]</p>			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Teilpopulation b2
(postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-
alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte der RCT CAPItello-291 mit dem zu
bewertenden Arzneimittel

Studie	CAPItello-291	
	Capivasertib + FUL N = 117	Placebo + FUL N = 87
Studienarm Globale Kohorte		
Demografische Charakteristika – Teilpopulation b2^a der aFAS-Population^b		
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	60,5 (9,36)	62,5 (10,03)
Median (Minimum; Maximum)	61,0 (36; 84)	62,0 (39; 90)
Altersgruppen		
< 50 Jahre	11 (9,4)	9 (10,3)
≥ 50 – < 65 Jahre	67 (57,3)	44 (50,6)
≥ 65 – < 75 Jahre	33 (28,2)	23 (26,4)
≥ 75 Jahre	6 (5,1)	11 (12,6)
Geschlecht		
Männlich	0	0
Weiblich	117 (100,0)	87 (100,0)
Ethnie		
Weiß	61 (52,1)	49 (56,3)
Asiatisch	33 (28,2)	20 (23,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (0,9)	1 (1,1)
Indigene Bevölkerung Amerikas oder Alaskas	1 (0,9)	1 (1,1)
Andere ^c	21 (17,9)	16 (18,4)
Ethnizität		
Nicht hispanisch oder Latino	107 (91,5)	81 (93,1)
Hispanisch oder Latino	10 (8,5)	6 (6,9)
Fehlend	0	0
Körpergröße (cm)		
Mittelwert (SD)	160,0 (6,66)	161,0 (6,86)
Median (Minimum; Maximum)	159,5 (147; 180)	161,0 (146; 175)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	67,5 (13,97)	69,8 (15,73)
Median (Minimum; Maximum)	65,3 (44; 115)	68,4 (41; 110)

Studie			CAPItello-291	
Studienarm Globale Kohorte			Capivasertib + FUL N = 117	Placebo + FUL N = 87
Gewichtsgruppen				
< 50 kg			9 (7,8)	6 (7,0)
≥ 50 – < 70 kg			63 (54,3)	39 (45,3)
≥ 70 – < 90 kg			36 (31,0)	32 (37,2)
≥ 90 kg			8 (6,9)	9 (10,5)
BMI (kg/m²)				
Mittelwert (SD)			26,3 (4,72)	26,9 (5,69)
Median (Minimum; Maximum)			25,7 (17,1; 42,2)	26,2 (17,7; 45,9)
BMI-Gruppen				
Untergewichtig (< 18,5 kg/m ²)			2 (1,7)	2 (2,3)
Normal (18,5 – < 25,0 kg/m ²)			51 (44,0)	33 (38,4)
Übergewichtig (25,0 – < 30,0 kg/m ²)			38 (32,8)	31 (36,0)
Adipositas (≥ 30 kg/m ²)			25 (21,6)	20 (23,3)
Stratifizierungsfaktoren – Teilpopulation b2^a der aFAS-Population^a				
Leber- metastasen	Vortherapie mit CDK4/6- Inhibitoren	Region		
Ja	Ja	1	30 (25,6)	24 (27,6)
Ja	Ja	2	5 (4,3)	5 (5,7)
Ja	Ja	3	7 (6,0)	6 (6,9)
Ja	Nein	1	1 (0,9)	1 (1,1)
Ja	Nein	2	7 (6,0)	0
Ja	Nein	3	3 (2,6)	1 (1,1)
Nein	Ja	1	30 (25,6)	24 (27,6)
Nein	Ja	2	9 (7,7)	5 (5,7)
Nein	Ja	3	12 (10,3)	8 (9,2)
Nein	Nein	1	2 (1,7)	4 (4,6)
Nein	Nein	2	2 (1,7)	5 (5,7)
Nein	Nein	3	9 (7,7)	4 (4,6)
Krankheitscharakteristika – Teilpopulation b2^a der aFAS-Population^b				
Primäre Tumorlokalisation				
Brust			117 (100,0)	87 (100,0)

Studie	CAPItello-291	
	Capivasertib + FUL N = 117	Placebo + FUL N = 87
Studienarm Globale Kohorte		
Stadium der Erkrankung^d		
Lokal fortgeschritten (inoperabel) ^e	0	2 (2,3)
Metastasiert ^f	117 (100,0)	85 (97,7)
Fehlend	0	0
Aktivitätsstatus: ECOG-PS^g		
Normale Aktivität (0)	68 (58,1)	61 (70,1)
Eingeschränkte Aktivität (1)	49 (41,9)	25 (28,7)
≤50% der Zeit im Bett (2)	0	1 (1,1)
Histologischer Typ		
Duktales Karzinom in situ	6 (5,1)	7 (8,0)
Lobuläres Karzinom in situ	1 (0,9)	4 (4,6)
Invasives Karzinom (nicht weiter spezifiziert)	22 (18,8)	13 (14,9)
Invasiv duktal	51 (43,6)	42 (48,3)
Invasives duktales Karzinom mit ausgedehnter intraduktaler Komponente	3 (2,6)	0
Invasiv lobulär	11 (9,4)	11 (12,6)
Tubulär	0	1 (1,1)
Kribriform	0	1 (1,1)
Inflammatorisch	0	1 (1,1)
Nicht-invasives Karzinom (nicht weiter spezifiziert)	4 (3,4)	1 (1,1)
Andere	19 (16,2)	6 (6,9)
Tumorgrad		
Gut differenziert (G1)	13 (11,1)	8 (9,2)
Mäßig differenziert (G2)	53 (45,3)	43 (49,4)
Schlecht differenziert (G3)	32 (27,4)	19 (21,8)
Nicht differenziert (G4)	0	0
Nicht beurteilbar (GX)	14 (12,0)	12 (13,8)
Hoher Grad	3 (2,6)	3 (3,4)
Niedriger Grad	1 (0,9)	0
Fehlend	1 (0,9)	2 (2,3)
AJCC-Stadium^h		
Stadium 0	1 (0,9)	1 (1,1)
Stadium IA	13 (11,1)	9 (10,3)
Stadium IB	1 (0,9)	1 (1,1)
Stadium IIA	21 (17,9)	12 (13,8)

Studie	CAPItello-291	
	Capivasertib + FUL N = 117	Placebo + FUL N = 87
Studienarm		
Globale Kohorte		
Stadium IIB	13 (11,1)	11 (12,6)
Stadium IIIA	19 (16,2)	7 (8,0)
Stadium IIIB	1 (0,9)	2 (2,3)
Stadium IIIC	5 (4,3)	6 (6,9)
Stadium IV	38 (32,5)	31 (35,6)
Fehlend	5 (4,3)	7 (8,0)
Ausmaß der Erkrankung während des Screenings		
Lokal fortgeschrittenⁱ	0	2 (2,3)
Lymphknoten (regional)	0	2 (2,3)
Metastasiert^j	117 (100)	85 (97,7)
Aszites	1 (0,9)	2 (2,3)
Atemwege	1 (0,9)	0
Bauchfell	5 (4,3)	5 (5,7)
Blase	0	2 (2,3)
Brust	8 (6,8)	3 (3,4)
Dickdarm	0	2 (2,3)
Gastrointestinal	1 (0,9)	2 (2,3)
Haut	1 (0,9)	0
Haut/Weichgewebe	5 (4,3)	5 (5,7)
Knochen und Bewegungsapparat	95 (81,2)	64 (73,6)
Leber	54 (46,2)	36 (41,4)
Lunge	42 (35,9)	26 (29,9)
Lymphknoten	10 (8,5)	9 (10,3)
Lymphknoten (regional)	13 (11,1)	5 (5,7)
Lymphknoten (nicht-regional)	17 (14,5)	17 (19,5)
Milz	0	3 (3,4)
Omentum	0	3 (3,4)
Pankreas	1 (0,9)	0
Pleuraerguss	6 (5,1)	6 (6,9)
Urogenital	0	1 (1,1)
Andere Metastasen	13 (11,1)	15 (17,2)
Menopausenstatus		
Prä-/perimenopausal	0	0
Postmenopausal	117 (100,0)	87 (100,0)

Studie	CAPItello-291	
	Capivasertib + FUL N = 117	Placebo + FUL N = 87
Studienarm Globale Kohorte		
Östrogenrezeptor Status		
Positiv	117 (100,0)	87 (100,0)
Negativ	0	0
Progesteronrezeptor-Status		
Positiv	88 (75,2)	65 (74,7)
Negativ	26 (22,2)	22 (25,3)
Unbekannt	3 (2,6)	0
Rezeptorstatus		
ER+/PR+	88 (75,2)	65 (74,7)
ER+/PR-	26 (22,2)	22 (25,3)
ER+/ PR unbekannt	3 (2,6)	0
ER- ^k	0	0
HER2-Rezeptor-Status		
Negativ	117 (100,0)	87 (100,0)
Historischer BRCA-Status		
BRCA2	3 (2,6)	1 (1,1)
BRCA1 und BRCA2	1 (0,9)	0
Unbekannt	113 (96,6)	86 (98,9)
Art der endokrinen Resistenz		
Primär	42 (35,9)	36 (41,4)
Sekundär	75 (64,1)	51 (58,6)
Diabetes mellitus Status		
Diabetes	15 (12,8)	4 (4,6)
Kein Diabetes	102 (87,2)	83 (95,4)
PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationsstatus		
Nur PIK3CA ^{l,m}	82 (70,1)	59 (67,8)
Nur AKT1 ^{l,m}	14 (12,0)	14 (16,1)
Nur PTEN ^{l,m}	16 (13,7)	9 (10,3)
PIK3CA und AKT1 ^{l,n}	2 (1,7)	0
PIK3CA und PTEN ^{l,n}	3 (2,6)	5 (5,7)
AKT1 und PTEN ^{l,n}	0	0
PIK3CA und AKT1 und PTEN ^l	0	0

Studie	CAPItello-291	
	Capivasertib + FUL N = 117	Placebo + FUL N = 87
Studienarm Globale Kohorte		
Vorangegangene Anti-Tumorthérapien – Teilpopulation b2^a der aFAS-Population^b		
Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren^o		
Ja	92 (78,6)	71 (81,6)
Nur (neo-)adjuvant	0	0
Lokal fortgeschrittenes (inoperabel) oder metastasiertes Stadium	92 (78,6)	71 (81,6)
Nein	25 (21,4)	16 (18,4)
Therapie nicht zugelassen	4 (16,0)	3 (18,8)
Therapie nicht bezahlbar oder nicht erstattungsfähig	8 (32,0)	3 (18,8)
Bedenken hinsichtlich Verträglichkeit	0	0
Hämatologisch	0	0
Nicht-hämatologisch	0	0
Patientenpräferenz	5 (20,0)	3 (18,8)
Präferenz des behandelnden Prüfarztes:der Prüfarztin	7 (28,0)	7 (43,8)
Andere	1 (4,0)	0
Vorangegangene Chemotherapie		
Nur (neo-)adjuvant	43 (36,8)	33 (37,9)
Lokal fortgeschrittenes (inoperabel) oder metastasiertes Stadium	26 (22,2)	19 (21,8)
Vorangegangene (neo-)adjuvante Chemotherapie		
Ja	58 (49,6)	39 (44,8)
Nein	59 (50,4)	48 (55,2)
Vorangegangene Linien endokriner Therapie für das lokal fortgeschrittene (inoperabel) oder metastasierte Stadium^p		
0 Linien	0	0
1 Linien	109 (93,2)	74 (85,1)
2 Linien	8 (6,8)	13 (14,9)
Vorangegangene Linien endokriner Therapie für das lokal fortgeschrittene (inoperabel) oder metastasierte Stadium – mit AIs		
0 Linien	2 (1,7)	1 (1,1)
1 Linien	111 (94,9)	76 (87,4)
2 Linien	4 (3,4)	10 (11,5)

Studie	CAPItello-291	
	Capivasertib + FUL N = 117	Placebo + FUL N = 87
Studienarm Globale Kohorte		
Vorangegangene Linien Therapielinien für das lokal fortgeschrittene (inoperabel) oder metastasierte Stadium (einschließlich endokriner Therapie und Chemotherapie)		
0 Linien	0	0
1 Linien	87 (74,4)	60 (69,0)
2 Linien	25 (21,4)	22 (25,3)
3 Linien	5 (4,3)	5 (5,7)
<p>Alle Daten in n (%), sofern nicht anders angegeben.</p> <p>a: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse und Patient:innencharakteristika für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>b: Das aFAS umfasst alle randomisierten Patient:innen der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten und wurde gemäß ITT-Prinzip ausgewertet.</p> <p>c: Die Ethnie durfte in Frankreich, Ungarn und Belgien aufgrund lokaler Restriktionen nicht erfasst werden und wurde daher als „andere“ gezählt.</p> <p>d: Krankheitsstadium zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses</p> <p>e: Patient:innen mit ausschließlich lokal fortgeschrittenen Krankheitsherden</p> <p>f: Patient:innen mit beliebigen Metastasen</p> <p>g: Erhoben zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses</p> <p>h: Stadieneinteilung gemäß der 7. Edition des <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> basierend auf der <i>Tumor-Node-Metastasis (TNM)</i>-Klassifikation</p> <p>i: Patient:innen mit jeglicher lokal fortgeschrittener Erkrankung.</p> <p>j: Patient:innen mit jeglicher metastasierender Erkrankung. Patient:innen können auch eine mehrfache Lokalisation von Metastasen aufweisen.</p> <p>k: Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patient:innen wurden Patient:innen unabhängig vom PR-Status zusammengefasst.</p> <p>l: Sich gegenseitig ausschließende Gruppen</p> <p>m: Patient:innen mit Ko-Alterationen sind von der Kategorisierung als Träger:innen einzelner Mutationen ausgeschlossen.</p> <p>n: Kombinationen enthalten nicht den dritten Biomarker.</p> <p>o: Randomisierungsminimierungsfaktor</p> <p>p: Eine endokrine Erhaltungstherapie wurde als eigene Therapielinie gezählt. Für nähere Informationen, welche Therapien als eigene Therapielinien gewertet wurden, siehe auch Tabelle 4-10.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabellen 5.1.1, 5.2.1, 5.3.1, 5.4.1, 5.5.1 und 5.6.1</p>		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Teilpopulation b2
(postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-
alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte der RCT CAPItello-291 mit
dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CAPItello-291	
	Capivasertib + FUL N = 11	Placebo + FUL N = 6
Studienarm China-Erweiterungskohorte		
Demografische Charakteristika – Teilpopulation b2^a der aFAS-Population^b		
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	56,0 (7,47)	59,3 (11,89)
Median (Minimum; Maximum)	56,0 (45; 73)	60,0 (46; 71)
Altersgruppen		
< 50 Jahre	2 (18,2)	2 (33,3)
≥ 50 – < 65 Jahre	8 (72,7)	1 (16,7)
≥ 65 – < 75 Jahre	1 (9,1)	3 (50,0)
≥ 75 Jahre	0	0
Geschlecht		
Männlich	0	0
Weiblich	11 (100)	6 (100)
Ethnie		
Asiatisch	11 (100)	6 (100)
Ethnizität		
Nicht hispanisch oder Latino	11 (100)	6 (100)
Fehlend	0	0
Körpergröße (cm)		
Mittelwert (SD)	155,8 (5,88)	155,6 (7,37)
Median (Minimum; Maximum)	157,5 (145; 164)	155,0 (150; 168)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	55,5 (7,30)	60,5 (9,64)
Median (Minimum; Maximum)	56,4 (39; 65)	63,0 (44; 69)
Gewichtsgruppen		
< 50 kg	1 (10,0)	1 (20,0)
≥ 50 – < 70 kg	9 (90,0)	4 (80,0)
≥ 70 – < 90 kg	0	0
≥ 90 kg	0	0
BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	22,9 (3,35)	25,2 (4,98)
Median (Minimum; Maximum)	22,8 (16,9; 29,0)	25,6 (18,3; 30,7)

Studie			CAPItello-291	
Studienarm China-Erweiterungskohorte			Capivasertib + FUL N = 11	Placebo + FUL N = 6
BMI-Gruppen				
Untergewicht (< 18,5 kg/m ²)			1 (10,0)	1 (20,0)
Normal (18,5 – < 25,0 kg/m ²)			6 (60,0)	1 (20,0)
Übergewichtig (25,0 – < 30,0 kg/m ²)			3 (30,0)	2 (40,0)
Adipositas (≥30,0 kg/m ²)			0	1 (20,0)
Stratifizierungsfaktoren – aFAS-Population^b				
Leber- metastasen	Vortherapie mit CDK4/6- Inhibitoren	Region		
Ja	Ja	3	4 (36,4)	2 (33,3)
Ja	Nein	3	3 (27,3)	1 (16,7)
Nein	Ja	3	2 (18,2)	1 (16,7)
Nein	Nein	3	2 (18,2)	2 (33,3)
Krankheitscharakteristika – Teilpopulation b2^a der aFAS-Population^b				
Primäre Tumorlokalisation				
Brust			11 (100,0)	6 (100,0)
Stadium der Erkrankung^c				
Lokal fortgeschritten (inoperabel) ^d			0	0
Metastasiert ^e			11 (100)	6 (100)
Fehlend			0	0
Aktivitätsstatus: ECOG-PS^f				
Normale Aktivität (0)			5 (45,5)	1 (16,7)
Eingeschränkte Aktivität (1)			6 (54,5)	5 (83,3)
≤50% der Zeit im Bett (2)			0	0
Histologischer Typ				
Invasives Karzinom (nicht weiter spezifiziert)			9 (81,8)	4 (66,7)
Invasiv duktal			1 (9,1)	2 (33,3)
Morbus Paget der Brustwarze mit invasivem Karzinom			1 (9,1)	0
Tumorgrad				
Mäßig differenziert (G2)			7 (63,3)	1 (16,7)
Schlecht differenziert (G3)			1 (9,1)	0
Nicht beurteilbar (GX)			3 (27,3)	4 (66,7)
Fehlend			0	1 (16,7)

Studie	CAPItello-291	
	Capivasertib + FUL N = 11	Placebo + FUL N = 6
Studienarm China-Erweiterungskohorte		
AJCC-Stadium^g		
Stadium IA	2 (18,2)	2 (33,3)
Stadium IB	0	0
Stadium IIA	3 (27,3)	1 (16,7)
Stadium IIB	0	1 (16,7)
Stadium IIIA	1 (9,1)	0
Stadium IIIC	2 (18,2)	1 (16,7)
Stadium IV	3 (27,3)	1 (16,7)
Fehlend	0	0
Ausmaß der Erkrankung während des Screenings		
Metastasiert^h	11 (100)	6 (100)
Brust	1 (9,1)	0
Gebärmutterhals	1 (9,1)	0
Haut/Weichgewebe	0	2 (33,3)
Knochen und Bewegungsapparat	10 (90,9)	5 (83,3)
Leber	7 (63,6)	2 (33,3)
Lunge	6 (54,5)	4 (66,7)
Lymphknoten (regional)	1 (9,1)	0
Lymphknoten (nicht-regional)	2 (18,2)	0
Pleuraerguss	3 (27,3)	1 (16,7)
Andere Metastasen	2 (18,2)	2 (33,3)
Menopausenstatus		
Prä-/perimenopausal	0	0
Postmenopausal	11 (100)	6 (100)
Östrogenrezeptor Status		
Positiv	11 (100,0)	6 (100,0)
Negativ	0	0
Progesteronrezeptor Status		
Positiv	8 (72,7)	1 (66,7)
Negativ	3 (27,3)	2 (33,3)
Unbekannt	0	0

Studie	CAPItello-291	
	Capivasertib + FUL N = 11	Placebo + FUL N = 6
Studienarm China-Erweiterungskohorte		
Rezeptorstatus		
ER+/PR+	8 (72,7)	4 (66,7)
ER+/PR-	3 (27,3)	2 (33,3)
ER+/ PR unbekannt	0	0
ER- ⁱ	0	0
HER2-Rezeptorstatus		
Positiv	0	0
Negativ	11 (100,0)	6 (100,0)
Historischer BRCA-Status		
BRCA2	0	0
BRCA1 und BRCA2	0	0
Unbekannt	11 (100,0)	6 (100,0)
Art der endokrinen Resistenz		
Primär	3 (27,3)	3 (50,0)
Sekundär	8 (72,7)	3 (50,0)
Diabetes mellitus Status		
Diabetes	0	0
Kein Diabetes	11 (100)	6 (100)
PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationsstatus		
Nur PIK3CA ^{j,k}	7 (63,6)	3 (50,0)
Nur AKT1 ^{j,k}	2 (18,2)	0
Nur PTEN ^{j,k}	1 (9,1)	2 (33,3)
PIK3CA und AKT1 ^{j,l}	0	0
PIK3CA und PTEN ^{j,l}	1 (9,1)	1 (16,7)
AKT1 und PTEN ^{ii,l}		
PIK3CA und AKT1 und PTEN ^j		
Vorangegangene Anti-Tumortherapien – Teilpopulation b2^a der aFAS-Population^a		
Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren^m		
Ja	6 (54,5)	3 (50,0)
Nur (neo-)adjuvant	0	0
Lokal fortgeschrittenes (inoperabel) oder metastasiertes Stadium	6 (54,5)	3 (50,0)
Nein	5 (45,5)	3 (50,0)
Therapie nicht zugelassen	0	2 (66,7)
Therapie nicht bezahlbar oder nicht erstattungsfähig	5 (100)	1 (33,3)

Studie	CAPItello-291	
	Capivasertib + FUL N = 11	Placebo + FUL N = 6
Studienarm China-Erweiterungskohorte		
Bedenken hinsichtlich Verträglichkeit	0	0
Hämatologisch	0	0
Nicht-hämatologisch	0	0
Patientenpräferenz	0	0
Präferenz des behandelnden Prüfarztes:der Prüfarztin	0	0
Andere	0	0
Vorangegangene Chemotherapie		
Nur (neo-)adjuvant	5 (45,5)	5 (83,3)
Lokal fortgeschrittenes (inoperabel) oder metastasiertes Stadium	5 (45,5)	1 (16,7)
Vorangegangene (neo-)adjuvante Chemotherapie		
Ja	7 (63,6)	6 (100,0)
Nein	4 (36,4)	0
Vorangegangene Linien endokriner Therapie für das lokal fortgeschrittene (inoperabel) oder metastasierte Stadium ⁿ		
0 Linien	0	0
1 Linien	10 (90,9)	5 (83,3)
2 Linien	1 (9,1)	1 (16,7)
Vorangegangene Linien endokriner Therapie für das lokal fortgeschrittene (inoperabel) oder metastasierte Stadium – mit AIs		
0 Linien	0	0
1 Linien	10 (90,9)	5 (83,3)
2 Linien	1 (9,1)	1 (16,7)
Vorangegangene Therapielinien für das lokal fortgeschrittene (inoperabel) oder metastasierte Stadium (einschließlich endokriner Therapie und Chemotherapie)		
0 Linien	0	0
1 Linien	6 (54,5)	4 (66,7)
2 Linien	4 (36,4)	2 (33,3)
3 Linien	1 (9,1)	0
<p>Alle Daten in n (%), sofern nicht anders angegeben.</p> <p>a: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse und Patient:innencharakteristika für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>b: Das aFAS umfasst alle randomisierten Patient:innen der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten und wurde gemäß ITT-Prinzip ausgewertet.</p>		

Studie	CAPItello-291	
Studienarm China-Erweiterungskohorte	Capivasertib + FUL N = 11	Placebo + FUL N = 6
<p>c: Krankheitsstadium zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.</p> <p>d: Patient:innen mit ausschließlich lokal fortgeschrittenen Krankheitsherden.</p> <p>e: Patient:innen mit beliebigen Metastasen.</p> <p>f: Erhoben zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.</p> <p>g: Stadieneinteilung gemäß der 7. Edition des <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> basierend auf der <i>Tumor-Node-Metastasis (TNM)</i>-Klassifikation</p> <p>h: Patient:innen mit jeglicher metastasierender Erkrankung. Patient:innen können auch eine mehrfache Lokalisation von Metastasen aufweisen.</p> <p>i: Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patient:innen, wurden Patient:innen unabhängig vom PR-Status zusammengefasst.</p> <p>j: Sich gegenseitig ausschließende Gruppen.</p> <p>k: Patient:innen mit Ko-Alterationen sind von der Kategorisierung als Träger:innen einzelner Mutationen ausgeschlossen.</p> <p>l: Kombinationen enthalten nicht den dritten Biomarker.</p> <p>m: Randomisierungsminimierungsfaktor</p> <p>n: Eine endokrine Erhaltungstherapie wurde als eigene Therapielinie gezählt. Für nähere Informationen, welche Therapien als eigene Therapielinien gewertet wurden, siehe auch Tabelle 4-10.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabellen 5.1.2, 5.2.2, 5.3.2, 5.4.2, 5.5.2 und 5.6.2</p>		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Teilpopulation b2
(postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) der PIK3CA/AKT1/PTEN-
alterierten Studienpopulation der RCT FAKTION mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	FAKTION	
	Capivasertib + FUL N = 39	Placebo + FUL N = 37
Gruppe <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -alterierte Studienpopulation		
Medianes Alter, Jahre (IQR), Spanne	60 (55–69); 46–81	62 (56–68); 47–73
ECOG-PS (körperliche Untersuchung)		
0	25 (64)	25 (68)
1	14 (36)	9 (24)
2	0	1 (3)
Keine Daten	0	2 (5)
Histopathologischer Subtyp		
Invasives duktales Karzinom	33 (85)	31 (84)
Invasives lobuläres Karzinom	2 (5)	5 (14)
Gemischt invasives duktales Karzinom und invasives lobuläres Karzinom	3 (8)	0
Andere	1 (3)	1 (3)
Stadium der Erkrankung		
III inoperabel	0	1 (3)
IV	38 (97)	35 (95)
Keine Angabe	1 (3)	1 (3)
Anzahl der erkrankten Stellen		
Median (IQR); Spanne	2 (2–3); 1–5	2 (1–3); 1–5
1	8 (21)	11 (30)
2	31 (79)	26 (70)
Metastasierte Stellen^a		
Hirn	1 (3)	1 (3)
Leber	22 (56)	12 (32)
Lunge	17 (44)	17 (46)
Knochen	34 (87)	28 (76)
Lymphnen	14 (36)	19 (51)
Perikardial oder pleural	2 (5)	0
Thoraxwand oder Haut	0	2 (5)
Andere viszerale Organe	2 (5)	0
Viszerale Erkrankung	30 (77)	24 (65)
Messbare Erkrankung^b	27 (69)	26 (70)

Studie	FAKTION	
	Capivasertib + FUL N = 39	Placebo + FUL N = 37
Gruppe PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Studienpopulation		
Primäre oder sekundäre AI-Resistenz^b		
Primär	15 (38)	10 (27)
Sekundär	24 (62)	27 (73)
Vorherige Brustoperation	34 (87)	32 (86)
Vorherige adjuvante endokrine Therapie	34 (87)	35 (95)
Jegliches Tamoxifen	23 (59)	23 (62)
Jegliche AI	22 (56)	21 (57)
Jegliche GnRH-Analoga	2 (5)	0
Andere	1 (3)	0
Keine Angabe	0	0
Vorherige adjuvante Chemotherapie	20 (51)	21 (57)
Anthrazyklin-basiert	7 (18)	10 (27)
Taxan-basiert	1 (3)	4 (11)
Anthrazyklin plus Taxan	8 (21)	2 (5)
Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil oder Capecitabin	2 (5)	4 (11)
Andere	1 (3)	1 (3)
Keine Angabe	1 (3)	0
Vorherige endokrine Behandlung (metastasiert oder lokal fortgeschritten)		
0 Linien	6 (15)	2 (5)
1 Linie	22 (56)	26 (70)
≥ 2 Linien	11 (28)	9 (24)
Keine Angabe	0	0
Metastasenchemotherapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom (aBC)	9 (23)	9 (24)
Capecitabin-basiert	0	1 (3)
Taxan-basiert	5 (13)	5 (14)
Anthrazyklin-basiert	2 (5)	3 (8)
Anthrazyklin und Taxan kombiniert	1 (3)	0
Andere	1 (3)	0
<p>Alle Daten in n (%), sofern nicht anders angegeben. Die gezeigten Anteile beinhalten fehlende Angaben. a: Mehrfachnennung möglich b: Randomisierungsminimierungsfaktor</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [3]</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

CAPItello-291

Die CAPItello-291-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Capivasertib in Kombination mit FUL gegenüber Placebo in Kombination mit FUL bei erwachsenen Patient:innen mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, welches nicht für eine Resektion mit kurativer Absicht geeignet war, mit Rezidiv oder Progression während einer (neo-)adjuvanten Behandlung mit einem AI oder innerhalb von 12 Monaten nach deren Ende, oder mit Progression während einer früheren AI-Behandlung.

Die Patient:innen durften bis zu zwei vorherige endokrine Therapielinien und bis zu einer Chemotherapielinie im metastasierten Setting erhalten haben. Weiterhin mussten mindestens 51 % der für die Studie rekrutierten Patient:innen zuvor mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt worden sein. Patient:innen, die zuvor mit FUL, anderen *Selective Estrogen Receptor Degradere* (SERDs) oder PI3K/AKT/*Mammalian Target of Rapamycin*(mTOR)-Inhibitoren behandelt wurden, wurden von der Studie ausgeschlossen. Zudem mussten die Patient:innen einen radiologischen Nachweis eines Rezidivs oder einer Progression, einen ECOG-PS von 0 oder 1 und mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST v1.1 oder, falls keine messbare Erkrankung vorlag, mindestens eine lytische oder gemischte (lytische + sklerotische) Knochenläsion aufweisen, die mittels CT oder MRT beurteilt werden konnte. Patienten mit viszeralem Metastasen konnten eingeschlossen werden, sofern dies nicht mit einer Organdysfunktion (d. h. einer viszeralem Krise) einherging.

Prä-/perimenopausale Frauen konnten bei Eignung für die Behandlung mit einem Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Agonisten eingeschlossen werden. Diese Patient:innen mussten vor oder an Tag 1 des Zyklus 1 mit der gleichzeitigen Behandlung mit einem LHRH-Agonisten begonnen haben und bereit gewesen sein, die Behandlung für die Dauer der Studie fortzusetzen. Weiterhin wurden Frauen <60 Jahre als postmenopausal definiert, sofern sie eine dokumentierte bilaterale Ovariectomie hatten oder nach Beendigung

aller exogenen Hormon-Behandlungen, Chemotherapien, Unterdrückung der Eierstockfunktion, Tamoxifen-Behandlung o. ä. seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch waren und die Serumwerte von Östradiol sowie follikelstimulierendem Hormon (FSH) innerhalb des Standard-Laborreferenzbereichs für postmenopausale Frauen lagen.

In die Studie wurden Patient:innen unabhängig von ihrem *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationsstatus eingeschlossen, sofern geeignetes Tumorgewebe für einen Alterationstest vorlag. Dabei wurde von allen Patient:innen ein kürzlich entnommener formalinfixierter, paraffineingebetteter (FFPE) Tumorgewebeblock (stark bevorzugt) oder 30 (mindestens 20) frisch geschnittene, ungefärbte, serielle Objektträger aus dem zuletzt entnommenen Tumorgewebe (Primär- oder Rezidivtumor) benötigt. Alternativ konnten die Studienzentren vor Beginn der Behandlung eine frische Probe entnehmen.

Das Ziel der Studie CAPItello-291 ist die Evaluation der Effektivität und Sicherheit von Capivasertib in Kombination FUL gegenüber Placebo in Kombination mit FUL in der Gesamtpopulation sowie in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation. Die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation entspricht der gemäß Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation, auf der die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen basieren.

Weiterhin teilt sich die CAPItello-291-Studie in eine globale Kohorte und eine China-Erweiterungskohorte. Aus der globalen Kohorte wurden insgesamt 708 Patient:innen und aus der China-Erweiterungskohorte insgesamt 134 Patient:innen in das *Full Analysis Set* (FAS) randomisiert. 289 Patient:innen der globalen Kohorte und 46 Patient:innen der China-Erweiterungskohorte wurden positiv auf mindestens eine qualifizierende Alteration in einem der drei Gene *PIK3CA*, *AKT1* oder *PTEN* getestet und somit dem *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten FAS (aFAS) zugeordnet.

Die China-Erweiterungskohorte wurde nach den Anforderungen der NMPA separat ausgewertet. Die Auswertung der beiden Kohorten erfolgte zudem in separaten CSRs und die Datenschnitte fanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt [15]. Daher werden die Analysedaten für beide Kohorten im Folgenden getrennt dargestellt. Die Ergebniszusammenfassung erfolgt anhand einer Meta-Analyse. Patient:innen, die vor dem *Last Patient First Visit* (LPFV) der globalen Kohorte in die China-Erweiterungskohorte randomisiert wurden, sind sowohl Bestandteil der globalen Kohorte als auch der China-Erweiterungskohorte. Diese werden im Rahmen der Analysen ausschließlich der globalen Kohorte zugeordnet, um eine doppelte Auswertung von Patient:innen im Rahmen der Meta-Analyse zu vermeiden.

Für die Ableitung eines Zusatznutzens wurde im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) herangezogen, welche mit einem Anteil von 67,8 % den Großteil der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation in der CAPItello-291-Studie darstellt. Für diese Teilpopulation 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 und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für alle weiteren Endpunkte, für die keine Ergebnisse mit den Vollpublikationen zur Studie FAKTION vorlagen, wurden Meta-Analysen zwischen der globalen und der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie präsentiert, sofern Ergebnisse für die China-Erweiterungskohorte berechnet werden konnten.

Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) 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 adjuvanten Behandlungsstadium (Teilpopulation a2) jedoch nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation 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 Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) sind demnach aus klinischer Sicht auf die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) übertragbar. Um dem zu begegnen, wurde eine Meta-Analyse der Ergebnisse für die Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION (Teilpopulation a2 und b2) als ergänzende Analyse für die Endpunkte OS und PFS durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.4.2). Die Ergebnisse dieser Analyse bieten somit Evidenz für die Wirksamkeit von Capivasertib anhand der verfügbaren Ergebnisse 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 Teilpopulation a2 zulässt.

Für die Teilpopulation b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) werden keine Daten dargestellt, da lediglich zwei Männer in die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation der globalen Kohorte und keine in die China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie eingeschlossen wurden und die Ergebnisse somit keine Aussagekraft besitzen. Gemäß Therapieempfehlungen evidenzbasierter medizinischer Leitlinien erfolgt die Behandlung von Männern analog zu postmenopausalen Frauen, wodurch aus klinischer Sicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse postmenopausaler Frauen auf Männer auszugehen ist.

FAKTION

FAKTION ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase II, welche die Gabe von FUL alleine und in Kombination mit Capivasertib bei postmenopausalen Frauen mit aBC untersuchte, die zuvor mit einem AI der dritten Generation behandelt worden waren [3, 19].

Die Studie untergliederte sich in eine anfängliche Dosisescalations-Studie der Phase Ib, und eine anschließende multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie.

In diesem Dossier wird lediglich die, für die Nutzenbewertung relevante, Phase-II-Studie dargestellt. In die randomisierte (1:1), multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie wurden postmenopausale, erwachsene Frauen im mit ER+, HER2- aBC und einem ECOG-PS von 0 – 2, die unter einem AI einen Rückfall oder eine Krankheitsprogression erlitten haben, aus 19 Studienzentren im Vereinigten Königreich eingeschlossen. Ziel der Primäranalyse der Phase-II-Studie war die Beurteilung der relativen Antitumoraktivität von Capivasertib in Kombination mit FUL versus FUL plus Placebo im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Frauen mit ER+ aBC [3, 19].

Eine Zwischenanalyse der Veränderung der Tumorgröße zur Prüfung der Einschlusskriterien und bewertet durch das unabhängige Datenüberwachungskomitee, erfolgte 8 Wochen nach der Randomisierung bei den ersten 40 Patient:innen ohne Mutation im Signalweg, um eine Anpassung der Rekrutierung entsprechend des Mutationsstatus der Patient:innen zu ermöglichen. Diese Analyse ergab, dass die Aktivität in der Gruppe ohne Mutation im Signalweg den vorgegebenen Schwellenwert überschritt, und das unabhängige Datenüberwachungskomitee entschied, dass die Rekrutierung allen Patienten offenbleiben sollte, unabhängig vom Mutationsstatus im Signalweg. Hierbei handelte es sich nicht um einen Datenschnitt [3, 19].

Darüber hinaus wurde zum zweiten Datenschnitt am 25.11.2021 eine Sekundäranalyse mit dem primären Ziel der Untersuchung des Gesamtüberlebens (OS) durchgeführt. Im Rahmen einer präspezifizierten explorativen Analyse erfolgte außerdem eine Analyse des PFS und des OS für Patient:innen, für welche die Testung des *PIK3CA/PTEN*-Mutationsstatus (ursprüngliches Testpanel) um die Testung von *AKT1* (erweitertes Testpanel) mit der bestehenden *droplet digital Polymerase Chain Reaction* (ddPCR)-Methode erweitert wurde (*PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation; *expanded pathway-altered subpopulation*). Zusätzlich wurden weitere Plasma- und Gewebeproben, sofern verfügbar, mittels hochsensitivem *Next Generation Sequencing* (NGS)-Assay von zirkulierender freier (cf)DNA auf Mutationen und Anomalien im PI3K/AKT-Signalweg untersucht, und OS und PFS für diese Subgruppe, die NGS-bestätigte *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation, ermittelt.

Patient:innen wurden der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation zugeordnet, wenn sie mit einem der neuen Assays positiv getestet wurden, auch wenn der Tumor ursprünglich aufgrund negativer *PIK3CA*-Pyrosequenzierung oder ddPCR- und *PTEN*-Immunhistochemie (IHC)-Ergebnisse als nicht alteriert angesehen worden war [3].

Über das erweiterte Testpanel, wurden *PIK3CA*-, *AKT1*- und *PTEN*-Alterationen in Tumoren von 76 (54 %) der 140 Patient:innen in der ITT-Studienpopulation (Capivasertib + FUL: 39; Capivasertib + Placebo: 37) der FAKTION-Studie identifiziert. Dabei handelt es zu fast 90 % (68 von 76 Patient:innen; 89,5 %) um Patient:innen, die eine vorherige endokrine Behandlung im aBC-Setting erhielten und somit der vom G-BA definierten Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) zugehören, während die verbleibenden 10,5 % (8 von 76 Patient:innen) der vom G-BA definierten Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) zugehören [3]. Da die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation der FAKTION-Studie demnach zu über

80 % der Teilpopulation b2 entspricht und keine separierten Daten für die Teilpopulationen verfügbar sind, werden im vorliegenden Dossier die Studienergebnisse der gesamten *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation (*expanded pathway-altered subpopulation*) zur Ableitung eines Zusatznutzens für die Teilpopulation b2 im Rahmen von Meta-Analysen dargestellt [3].

Randomisierung

CAPitello-291

Die Zuteilung der Patient:innen zu den Studienarmen erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels eines interaktiven Webdialogsystems (*Interactive Web Response System, IWRS*): Capivasertib + FUL [n = 355] vs. Placebo + FUL [n = 353] in der globalen Kohorte und Capivasertib + FUL [n = 71] vs. Placebo + FUL [n = 63] in der China-Erweiterungskohorte. Das Randomisierungsschema wurde durch einen Prozess namens AZRand (*AZ Global Randomisation Process*) generiert, welcher eine Standardprozedur zur Generierung zufälliger Nummern beinhaltet. Es wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt. Dabei griffen alle Zentren auf die gleiche Liste zurück, um ein Ungleichgewicht in der Anzahl der Patient:innen, die jedem Studienarm zugewiesen wurden, zu minimieren. Die Randomisierung war stratifiziert nach dem Vorliegen von Lebermetastasen (ja vs. nein), der Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein) und dem geografischen Standort (Region 1: Vereinigte Staaten, Kanada, Westeuropa, Australien und Israel; Region 2: Lateinamerika, Osteuropa und Russland; Region 3: Asien).

In der globalen Kohorte wurde der:die erste Patient:in am 02. Juni 2020 und der:die letzte Patient:in am 13. Oktober 2021 randomisiert. In der China-Erweiterungskohorte wurde der:die erste Patient:in am 13. Oktober 2020 und der:die letzte Patient:in am 03. Januar 2023 randomisiert.

FAKTION

Patient:innen wurden mittels eines IWRS im Verhältnis 1:1 einem von zwei Studienarmen zugeteilt: Capivasertib + FUL [n = 69] oder Placebo + FUL [n = 70]. Die Randomisierung erfolgte zentral mittels Minimierung mit einem Zufallselement von 20 % und war stratifiziert nach *PIK3CA*-Alterationsstatus (alteriert vs. Wildtyp), *PTEN*-Expressionsstatus (0/1+ in < 10 % der Tumorzellen vs. < 1+ oder 1+ in ≥ 10 % der Tumorzellen), messbare versus nicht messbare Erkrankung, und primäre versus sekundäre Resistenz gegen einen AI der dritten Generation.

Der:die erste Patient:in wurde am 16. März 2015 und der:die letzte am 06. März 2018 eingeschlossen [3, 19].

Intervention und Vergleichstherapie

CAPItello-291

In der CAPItello-291-Studie wurde Capivasertib in Kombination mit FUL gegenüber Placebo in Kombination mit FUL verglichen. Die Patient:innen erhielten die Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis die Nachbeobachtung nicht mehr möglich war oder die Einwilligung widerrufen wurde.

Capivasertib wurde oral zu 400 mg BD (2 Filmtabletten à 200 mg, die BD eingenommen wurden = Tagesgesamtdosis 800 mg) in einem intermittierenden wöchentlichen Dosierungsschema verabreicht. Die Patient:innen erhielten die Dosis an den Tagen 1 bis 4 in jeder Woche eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Placebo-Filmtabletten sahen identisch aus und wurden in der gleichen Verpackung angeboten, um die Verblindung der Capivasertib-Tablette zu gewährleisten. Die Dosis sollte, wenn möglich, ungefähr zur selben Tageszeit eingenommen werden, im nüchternen Zustand (lediglich mit Wasser zum Trinken) ab mindestens 2 Stunden vor der Dosis bis mindestens 1 Stunde nach der Dosis. Bei Erbrechen sollte keine zusätzliche Kapsel bzw. Filmtablette eingenommen werden, sondern lediglich die nächste anstehende Dosis. Sollte der:die Patient:in eine Dosis verpasst haben, durfte er:sie eine Dosis bis zu 2 Stunden später noch nachholen. Bei mehr als 2 Stunden seit dem geplanten Einnahmezeitpunkt sollte die Dosis nicht mehr nachgeholt und erst die nächste anstehende Dosis wieder eingenommen werden. Falls notwendig, konnte eine Dosis bis zu 2 Stunden früher als geplant eingenommen werden. Dosisreduktionen von Capivasertib waren zulässig, ein Wechsel von Placebo zu Capivasertib hingegen nicht. Wenn Capivasertib/Placebo aus anderen Gründen als einer Progression der Erkrankung abgesetzt wurde, konnten die Patient:innen nach Ermessen des:r Prüfarztes:Prüfärztin mit FUL allein fortfahren. Die Patient:innen mussten während der ersten 18 Monate weiterhin alle 8 Wochen (± 7 Tage) und danach alle 12 Wochen (± 7 Tage) nach RECIST v1.1 beurteilt werden, bis zu einer objektiven Krankheitsprogression (RECIST v1.1), der Verabreichung einer weiteren Tumorthherapie, der Rücknahme der Einwilligung oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.

FUL wurde i. m. zu 500 mg (2 Injektionen) am Tag 1 der Wochen 1 und 3 des Zyklus 1 und anschließend am Tag 1 der Woche 1 jedes weiteren Zyklus verabreicht. Dosisreduktionen von FUL waren nicht zulässig. Wenn FUL aus anderen Gründen als einem Progress der Erkrankung abgesetzt wurde, konnten die Patient:innen nach Ermessen des:r Prüfarztes:Prüfärztin mit Capivasertib/ Placebo allein fortfahren. Die Patient:innen mussten während der ersten 18 Monate weiterhin alle 8 Wochen (± 7 Tage) und danach alle 12 Wochen (± 7 Tage) nach RECIST v1.1 beurteilt werden, bis zu einer objektiven Krankheitsprogression (auch wenn eine weitere Tumorthherapie verabreicht wurde). Falls injektionsbedingte Symptome auftraten, sollten die Patient:innen gemäß der besten medizinischen Praxis behandelt werden, und bis zum angemessenen Abklingen der Anzeichen und Symptome überwacht werden.

FAKTION

FUL 500 mg wurde an Tag 1 jedes Zyklus als zwei intramuskuläre Injektionen, eine in jedes Gesäß, verabreicht, und eine zusätzliche Aufsättigungsdosis wurde an Zyklus 1 Tag 15 verabreicht.

Capivasertib 400 mg oder ein entsprechendes Placebo wurden BD oral in einem intermittierenden wöchentlichen Rhythmus mit vier Behandlungstagen und drei Einnahmefreien Tagen verabreicht, beginnend an Tag 15 von Zyklus 1 (um die ursprünglichen Biomarkertests vor der Randomisierung zu erleichtern).

Die Dosis sollte, wenn möglich, ungefähr zur selben Tageszeit eingenommen werden, im nüchternen Zustand (lediglich mit Wasser zum Trinken) ab mindestens 2 Stunden vor der Dosis bis mindestens 1 Stunde nach der Dosis.

Bei Erbrechen sollte keine zusätzliche Kapsel bzw. Filmtablette eingenommen werden, sondern lediglich die nächste anstehende Dosis.

Sollte der:die Patient:in eine Dosis verpasst haben, durfte er:sie eine Dosis bis zu 2 Stunden später noch nachholen. Bei mehr als 2 Stunden seit dem geplanten Einnahmezeitpunkt sollte die Dosis nicht mehr nachgeholt und erst die nächste anstehende Dosis wieder eingenommen werden. Falls notwendig, konnte eine Dosis bis zu 2 Stunden früher als geplant eingenommen werden. Die Dosen sollten jedoch generell bestmöglich zur ungefähr selben Tageszeit eingenommen werden, wofür eine Tagebuchkarte zur Verfügung gestellt wurde.

Jede im Verlauf der Studie beobachtete Toxizität, bei der ein Zusammenhang mit Capivasertib/ Placebo vermutet wurde, konnte nach Ermessen des:der Prüfarztes:Prüfärztin durch eine Dosisunterbrechung oder eine Dosisreduktion behandelt werden:

- 1. Reduktion: 320 mg BD
- 2. Reduktion: 240 mg BD

Wiederholte Dosisunterbrechungen waren nach Bedarf zulässig, jedoch mussten Reduktionen, welche über den zweiten Reduktionsschritt hinausgingen, zunächst mit dem *Chief Investigator* (CI) diskutiert werden.

Bei Unfähigkeit die Filmtablette zu schlucken aufgrund von Toxizität, konnte die Behandlung mit Capivasertib/ Placebo temporär unterbrochen werden bis zur Auflösung der Toxizität. Falls die Einnahme über mehr als 28 aufeinanderfolgende Tage unterbrochen wurde, sollte der:die Patient:in alle Studienbehandlungen abbrechen.

Falls die Behandlung mit FUL unterbrochen werden musste, sollte auch die Behandlung mit Capivasertib/ Placebo unterbrochen werden. Alle *Follow-Up*-Untersuchungen sollten weiterhin gemäß Untersuchungsplan wahrgenommen werden.

Falls die Behandlung mit Capivasertib/ Placebo aus anderen Gründen als einem Fortschreiten der Erkrankung unterbrochen wurde, konnte der:die Patient:in gemäß Einschätzung des:der Prüfarzt:in weiter mit FUL behandelt werden. Die Untersuchung gemäß RECIST-v1.1 sollte dann weiterhin gemäß Untersuchungsplan bis zur objektiven Krankheitsprogression oder dem Absetzen von FUL erfolgen; die Untersuchung auf Hyperglykämie oder Proteinurie und somit auch Glukose-Untersuchungen und Urin-Dispensionsstick-Untersuchungen brauchten nicht mehr zu erfolgen. Bis zur Krankheitsprogression sollten keine zusätzlichen Anti-Tumortherapien zusätzlich zu FUL erfolgen, um die unterbrochene Therapie zu kompensieren.

Falls ein:e Patient:in soweit ansprach, dass er:sie für eine chirurgische Behandlung zur Entfernung des Primärtumors oder von Metastasen in Frage kam, war der Eingriff und/oder die adjuvante Behandlung mit FUL/ Capivasertib/ Placebo erlaubt. Der:die Patient:in sollte nach dem Eingriff bis zur Krankheitsprogression weiter untersucht werden gemäß RECIST-v1.1.

Die Patient:innen erhielten die Studienbehandlung, bis zum Fortschreiten der Erkrankung, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis die Nachbeobachtung nicht mehr möglich war oder die Einwilligung widerrufen wurde [3, 19].

Studienpopulation

CAPItello-291 – Globale Kohorte

In der globalen Kohorte wurden in das *Full Analysis Set* (FAS) insgesamt 708 Patient:innen aus 181 Prüfzentren in 19 Ländern weltweit randomisiert (Region 1 - 112 Zentren in den Vereinigten Staaten, Kanada, Westeuropa, Australien und Israel: 395 Patient:innen; 30 davon in Deutschland; Region 2 - 23 Zentren in Lateinamerika, Osteuropa und Russland: 136 Patient:innen; Region 3 - 46 Zentren in Asien: 177 Patient:innen, 24 davon in China und Taiwan). In der China-Erweiterungskohorte wurden in das FAS insgesamt 134 Patient:innen in zertifizierten Einrichtungen der NMPA randomisiert, davon 118 Patient:innen in China und 16 Patient:innen in Taiwan. 289 Patient:innen der globalen Kohorte und 46 Patient:innen der China-Erweiterungskohorte wurden positiv auf mindestens eine qualifizierende Alteration in einem der drei Gene *PIK3CA*, *AKT1* oder *PTEN* getestet und somit dem bewertungsrelevanten *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten FAS (aFAS) zugeordnet.

Die Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte, welche in Tabelle 4-11 und im Folgenden näher charakterisiert wird, umfasst 117 Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und 87 Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm. Somit sind 70,6 % der aFAS-Studienpopulation der globalen Kohorte, gemäß Definition der durch den G-BA festgelegten Teilpopulationen, ausschließlich postmenopausale Frauen, die im aBC bereits mindestens eine endokrine Therapie erhalten hatten. Die Charakteristika der Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind, analog zur Darstellung der Studienergebnisse (vgl. Abschnitt 4.3.1.3), in Anhang 4-G beigefügt.

Im Hinblick auf die Stratifizierungsfaktoren (Lebermetastasen, Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren, Geographische Region) waren die beiden Studienarme weitgehend ausgeglichen.

Das durchschnittliche Alter in Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte betrug 60,5 Jahre im Capivasertib + FUL-Studienarm und 62,5 Jahre im Placebo + FUL-Studienarm zum Zeitpunkt des Einschlusses. Ein Großteil der Patient:innen war kaukasischer Abstammung (Capivasertib + FUL: 52,1 % Weiß; Placebo + FUL: 56,3 % Weiß).

Insgesamt waren die Krankheitscharakteristika zwischen den Studienarmen der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte ausgewogen. Im Capivasertib + FUL-Studienarm waren mehr Patient:innen mit einem ECOG-PS von 1 eingestuft (Capivasertib + FUL: 41,9 %; Placebo + FUL: 28,7 %). Lediglich 1 Patient:in, im Placebo + FUL-Studienarm, wies einen ECOG-PS von 2 auf. Der häufigste histopathologische Subtyp mit 43,6 % im Capivasertib + FUL-Studienarm und 48,3 % im Placebo + FUL-Studienarm war das invasive duktales Karzinom, der häufigste Tumorgrad G2 (Capivasertib + FUL: 45,3 %; Placebo + FUL: 49,4 %). Die meisten Patient:innen in beiden Studienarmen befanden sich zu Studienbeginn im AJCC-Stadium IV (Capivasertib + FUL: 32,5 %; Placebo + FUL: 35,6 %). Metastasen traten in beiden Studienarmen am häufigsten im Knochen und Bewegungsapparat (Capivasertib + FUL: 81,2 %; Placebo + FUL: 73,6 %), in der Leber (Capivasertib + FUL: 46,2 %; Placebo + FUL: 41,4 %) sowie in der Lunge (Capivasertib + FUL: 35,9 %; Placebo + FUL: 29,9 %) auf.

Etwa drei Viertel der Patient:innen hatten einen ER+/PR+ Rezeptorstatus (Capivasertib + FUL: 75,2 %; Placebo + FUL: 74,7 %) und ungefähr ein Viertel einen ER+/PR- Rezeptorstatus (Capivasertib + FUL: 22,2 %; Placebo + FUL: 25,3 %). Bei lediglich 2,6 % der Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm lag ein ER+ Rezeptorstatus mit unbekanntem PR vor. Bei mehr als der Hälfte der Patient:innen in beiden Studienarmen lag eine sekundäre endokrine Resistenz vor (Capivasertib + FUL: 64,1 %; Placebo + FUL: 58,6 %).

Hinsichtlich des *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationsstatus wurde bei den meisten Patient:innen eine Alteration im *PIK3CA*-Gen festgestellt (Capivasertib + FUL: 70,1 %; Placebo + FUL: 67,8 %). *AKT1*-Alterationen lagen bei 12,0 % der Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und bei 16,1 % der Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm vor. Im Capivasertib + FUL-Studienarm hatten 13,7 % und im Placebo + FUL-Studienarm 10,3 % der Patient:innen eine *PTEN*-Alteration. Mehrfachalterationen traten bei weniger als 5 % der Patient:innen auf.

Auch hinsichtlich vorangegangener Therapien waren die Studienarme in der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte insgesamt ausgeglichen. Der Großteil der Patient:innen erhielt für das aBC bisher nur eine Linie endokriner Vortherapien (Capivasertib + FUL: 93,2 %; Placebo + FUL: 85,1 %). Die Mehrheit der Patient:innen wies in beiden Studienarmen eine Vortherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor auf (Capivasertib + FUL: 78,6 %; Placebo + FUL: 81,6 %). Gut die Hälfte der Patient:innen hatte mindestens eine vorangegangene Chemotherapie, 36,8 % der Patient:innen im

Capivasertib + FUL-Studienarm und 37,9 % der Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm erhielten ihre Chemotherapie nur im (neo-)adjuvanten Setting. 22,2 % der Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und 21,8 % der Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm hatten bereits eine Chemotherapie für das aBC. Angaben zu der jeweils nachfolgenden antineoplastischen Therapie nach dem Absetzen der Behandlung sind in Anhang 4-G beigefügt.

CAPitello-291 – China-Erweiterungskohorte

In der China-Erweiterungskohorte umfasst die Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) der im vorliegenden Dossier dargestellten *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation, welche in Tabelle 4-12 und im Folgenden näher charakterisiert wird, 11 Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und 6 Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm. Entsprechend der Definition der Teilpopulation waren demnach 77,7 % der Patient:innen postmenopausale Frauen, die im aBC bereits mindestens eine endokrine Therapie erhalten haben. Das durchschnittliche Alter betrug 56,0 Jahre im Capivasertib + FUL-Studienarm und 59,3 Jahre im Placebo + FUL-Studienarm. Die Patient:innen stammten aus China und Taiwan. Die Charakteristika der Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) werden, analog zur Darstellung der Studienergebnisse (vgl. Abschnitt 4.3.1.3), in Anhang 4-G beigefügt.

Die Stratifizierungsfaktoren (Lebermetastasen, Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren, Region) und Krankheitscharakteristika der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte zeigten ein Ungleichgewicht zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-12), was auf die Bildung einer Teilpopulation und die geringe absolute Patientenzahl zurückzuführen ist. Dies hat jedoch keine relevante Auswirkung auf die Aussagekraft der Meta-Analyse, da die Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte dementsprechend nur eine sehr kleine Gewichtung einnimmt.

Im Placebo + FUL-Studienarm wurden mehr Patient:innen mit einem ECOG-PS von 1 eingestuft (Capivasertib + FUL: 54,5 %; Placebo + FUL: 83,3 %). Der häufigste histopathologische Subtyp mit 81,8 % im Capivasertib + FUL-Studienarm und 66,7 % im Placebo + FUL-Studienarm war das invasive Karzinom (nicht weiter spezifiziert). Der häufigste Tumorgrad im Capivasertib + FUL-Studienarm war G2 (63,3 %), wohingegen der häufigste Tumorgrad im Placebo + FUL-Studienarm GX (66,7 %) war. Die meisten Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm befanden sich zu Studienbeginn im AJCC-Stadium IIA oder IV (jeweils 27,3 %). Im Placebo + FUL-Studienarm befanden sich die meisten Patient:innen zu Studienbeginn im AJCC-Stadium IA (33,3 %). Metastasen traten am häufigsten im Knochen und Bewegungsapparat (Capivasertib + FUL: 90,9 %; Placebo + FUL: 83,3 %), in der Lunge (Capivasertib + FUL: 54,5 %; Placebo + FUL: 66,7 %) sowie in der Leber (Capivasertib + FUL: 63,6 %; Placebo + FUL: 33,3 %) auf.

Ein Großteil der Patient:innen hatte einen ER+/PR+ Rezeptorstatus (Capivasertib + FUL: 72,7 %; Placebo + FUL: 66,7 %), wobei die restlichen Patient:innen einen ER+/PR- Rezeptorstatus aufwiesen. Bei mindestens der Hälfte der Patient:innen in beiden Studienarmen

lag eine sekundäre endokrine Resistenz vor (Capiwasertib + FUL: 72,7 %; Placebo + FUL: 50,0 %).

Hinsichtlich des *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationsstatus wurde bei den meisten Patient:innen eine Alteration im *PIK3CA*-Gen festgestellt (Capiwasertib + FUL: 63,6 %; Placebo + FUL: 50,0 %). *AKT1*-Alterationen lagen bei 18,2 % der Patient:innen im Capiwasertib + FUL-Studienarm und bei keiner Patientin bzw. keinem:r Patient:in im Placebo + FUL-Studienarm vor. Im Capiwasertib + FUL-Studienarm zeigten 9,1 % und im Placebo + FUL-Studienarm 33,3 % der Patient:innen eine *PTEN*-Alteration. Mehrfachalterationen traten in beiden Studienarmen lediglich bei jeweils einem:r Patient:in auf (Capiwasertib + FUL: 9,1 %; Placebo + FUL: 16,7 %).

Hinsichtlich vorangegangener Therapien waren die Studienarme in der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte weitestgehend ausgeglichen. Der Großteil der Patient:innen erhielt für das aBC bisher nur eine Linie einer endokrinen Vortherapie (Capiwasertib + FUL: 90,9 %; Placebo + FUL: 83,3 %). Ungefähr die Hälfte der Patient:innen hatte eine Vortherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (Capiwasertib + FUL: 54,5 %; Placebo + FUL: 50,0 %). Weiterhin hatten nahezu alle Patient:innen mindestens eine vorangegangene Chemotherapie. 45,5 % der Patient:innen im Capiwasertib + FUL-Studienarm und 83,3 % der Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm erhielten ihre Chemotherapie nur im (neo-)adjuvanten Setting. 45,5 % der Patient:innen im Capiwasertib + FUL-Studienarm und 16,7 % der Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm hatten bereits eine Chemotherapie für das aBC. Angaben zu der jeweils nachfolgenden antineoplastischen Therapie nach dem Absetzen der Behandlung sind in Anhang 4-G beigefügt.

FAKTION

In der Studie FAKTION wurden Patient:innen aus 19 Studienzentren im Vereinigten Königreich eingeschlossen. Die Studienpopulation umfasste in der ITT-Studienpopulation im Capiwasertib + FUL-Studienarm 69 Patient:innen und im Placebo + FUL-Studienarm 71 Patient:innen. Die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation, welche in Tabelle 4-13 und im Folgenden näher charakterisiert wird, umfasste 39 Patient:innen im Capiwasertib + FUL-Studienarm und 37 Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm. Die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation entspricht zu über 80 % der der vom G-BA definierten Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) [3].

Das durchschnittliche Alter in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation betrug 60 Jahre im Capiwasertib + FUL-Studienarm und 62 Jahre im Placebo + FUL-Studienarm. Alle Patient:innen waren Frauen. In der Studie wurden keine Daten zur Herkunft oder der Ethnie erhoben [3].

Insgesamt waren die Krankheitscharakteristika zwischen den Studienarmen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation ausgewogen. Der Großteil der Patient:innen in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation hatte einen ECOG-PS von 0 (64 % im Capiwasertib + FUL-Studienarm und 68 % im Placebo + FUL-Studienarm). Der häufigste histopathologische Subtyp mit 85 % im Capiwasertib + FUL-Studienarm und

84 % im Placebo + FUL-Studienarm war das invasive duktales Karzinom. Nahezu alle Patient:innen (97 % im Capivasertib + FUL-Studienarm und 95 % im Placebo + FUL-Studienarm) präsentierten sich mit einem Mammakarzinom im Stadium IV. Die mediane Anzahl erkrankter Stellen betrug in beiden Studienarmen zwei, wobei im Capivasertib + FUL-Studienarm Patient:innen häufiger zwei erkrankte Stellen aufwiesen als im Placebo + FUL-Studienarm (79 % vs. 70 %). Die häufigsten metastasierten Stellen waren hierbei Knochen (Capivasertib + FUL: 87 %; Placebo + FUL: 76%), Lunge (Capivasertib + FUL: 44%; Placebo + FUL: 46 %), Leber (Capivasertib + FUL: 56 %; Placebo + FUL: 32 %) und Lymphen (Capivasertib + FUL: 36 %; Placebo + FUL: 51 %). 77 % der Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm hatten eine viszerale Erkrankung, wobei der Anteil im Placebo + FUL-Studienarm leicht niedriger lag (65 %). Etwa 70 % aller Patient:innen in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation wiesen eine messbare Erkrankung zu Studieneinschluss auf (Capivasertib + FUL: 69 %; Placebo + FUL: 70 %). Bei mehr als der Hälfte der Patient:innen in beiden Studienarmen lag eine sekundäre AI-Resistenz vor (Capivasertib + FUL: 62 %; Placebo + FUL: 73 %).

Auch hinsichtlich vorangegangener Eingriffe und Therapien waren die Studienarme in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation insgesamt ausgeglichen. Mehr als 80 % der Patient:innen hatten eine vorhergehende Brustoperation (Capivasertib + FUL: 87%; Placebo + FUL: 86%). Nahezu alle Patienten hatten zudem eine vorhergehende adjuvante endokrine Therapie erhalten (Capivasertib + FUL: 87 %; Placebo + FUL: 95 %). Etwa die Hälfte der Patient:innen in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation hatte eine vorhergehende adjuvante Chemotherapie erhalten (Capivasertib + FUL: 51 %; Placebo + FUL: 57 %). Auch der Anteil an Patient:innen, welche zwei oder mehr vorhergehende endokrine Therapien im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Stadium erhalten hatten war mit 28 % im Capivasertib + FUL-Studienarm und 24 % im Placebo + FUL-Studienarm ausgewogen. 23 % der Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und 24 % der Patient:innen hatten eine Metastasenchemotherapie bei aBC erhalten (siehe Tabelle 4-13).

Endpunkte

CAPItello-291

In der Studie CAPItello-291 wurde das vom Prüfarzt beurteilte PFS gemäß RECIST v1.1 als primärer Endpunkt erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte umfassten das OS und die TFSC. Darüber hinaus wurden patientenberichtete Endpunkte in Form von Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D-5L VAS, PGI-S, PGI-C, PRO-CTCAE, PGI-TT) zu Gesundheitszustand, Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Sicherheit wurde durch die Evaluation von UEs, körperlichen Untersuchungen, Laboruntersuchungen, dem ECOG-PS, Elektrokardiogramm (EKG) und Vitalzeichen bewertet.

Im vorliegenden Dossier sind als Hauptanalysen für die Teilpopulation b2 die Endpunkte OS, PFS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D-5L VAS und die unerwünschten Ereignisse für die Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit

dargestellt. Die Endpunkte TFSC, PGI-C, PGI-S, PGI-TT und PRO-CTCAE sind darüber hinaus supportiv in Anhang 4-G dargestellt. Zudem sind für die Teilpopulation a2 die Ergebnisse für alle diese Endpunkte in Anhang 4-G dargestellt.

Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

FAKTION

In der Studie FAKTION war der primäre Endpunkt das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben gemäß RECIST Version 1.1.

Im Rahmen der Sekundäranalyse wurde die Analyse des PFS und des OS (sekundärer Endpunkt) in den Subgruppen, für welche die Testung des *PIK3CA/PTEN*-Alterationsstatus (ursprüngliches Testpanel) im Vergleich zum nicht alterierten Signalweg um die Testung von *AKT1* (erweitertes Testpanel: *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation) erweitert wurde, durchgeführt (präspezifizierter explorativer Endpunkt).

Sekundäre Endpunkte mit erneuter Erhebung in der Sekundäranalyse waren die Auswirkungen des *PIK3CA*-Alterationsstatus und der *PTEN*-Expression auf PFS und OS, explorative Biomarker und Sicherheit. Diese Endpunkte wurden ausschließlich für das ursprüngliche Testpanel (*PIK3CA/PTEN*-alterierte Studienpopulation im Vergleich zur nicht-alterierten Studienpopulation) erhoben und sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Wirkung von Capivasertib auf die Pharmakokinetik von FUL, Verträglichkeit von Capivasertib plus FUL, objektive Ansprechrates (*Objective Response Rate*, ORR) gemäß RECIST Version 1.1, Klinischer Nutzen (definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem objektiven Ansprechen oder stabiler Erkrankung, die ≥ 24 Wochen anhält) waren weitere sekundäre Endpunkte, welche im Rahmen der Sekundäranalyse **nicht** erneut erhoben wurden.

Für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation liegen entsprechend nur Daten zu den Endpunkten OS und PFS vor. Vergleichende Sicherheitsdaten sind für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation im Rahmen der Sekundäranalyse **nicht** gesondert analysiert worden bzw. die entsprechenden Ergebnisse **nicht** in der Studienpublikation verfügbar und können demnach nicht für die bewertungsrelevante Studienpublikation dargestellt werden [3].

Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Behandlungsdauer

CAPItello-291

Die mediane Behandlungsdauer für die Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte zum Datenschnitt am 15. August 2022 betrug für Capivasertib/Placebo 5,65 Monate

im Capivasertib + FUL-Studienarm und 2,66 Monate im Placebo + FUL-Studienarm. In der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte betrug die mediane Beobachtungsdauer zum Datenschnitt am 08. Mai 2023 für Capivasertib/Placebo 4,80 Monate im Capivasertib + FUL-Studienarm und 1,95 Monate im Placebo + FUL-Studienarm.

Die Differenz in der Behandlungszeit zwischen den Studienarmen ist jedoch ohne Einfluss auf die Ergebnissicherheit, da für die Auswertung der Endpunkte Ereigniszeitanalysen herangezogen wurden, welche die unterschiedliche mediane Behandlungsdauer berücksichtigen.

Tabelle 4-14: Mediane Behandlungsdauern in der RCT CAPItello-291

Studie: CAPItello-291 Kohorte Teilpopulation	Capivasertib + FUL		Placebo + FUL	
	N	Behandlungszeit in Monaten ^{a, b} [Min; Max]	N	Behandlungszeit in Monaten ^{a, b} [Min; Max]
CAPItello-291 – Globale Kohorte				
Teilpopulation b2 ^c	117	5,65 [0,3; 26,0]	86	2,66 [0,2; 18,2]
CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte				
Teilpopulation b2 ^c	11	4,80 [0,8; 12,2]	6	1,95 [1,5; 14,7]
a: Analysepopulation: aFAS; Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022; Datenschnitt CAPItello-291 - China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023 b: Tatsächliche Behandlungsdauer (gesamte Behandlungsdauer vom Datum der ersten bis zur letzten Dosis abzüglich Dosisunterbrechungen) mit Capivasertib/Placebo. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Behandlungsdauern für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabellen 5.7.1 und 5.7.2				

Beobachtungsdauer

CAPItello-291

Für das Gesamtüberleben lag die mediane Beobachtungsdauer für die Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte zum Datenschnitt am 15. August 2022 bei 14,00 Monaten im Capivasertib + FUL-Studienarm und bei 13,73 Monaten im Placebo + FUL-Studienarm. In der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte betrug die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben zum Datenschnitt am 08. Mai 2023 unter Capivasertib + FUL 10,28 Monate und unter Placebo + FUL 12,32 Monate.

Für das progressionsfreie Überleben lag die mediane Beobachtungsdauer für die Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte zum Datenschnitt am 15. August 2022 bei 6,08 Monaten im Capivasertib + FUL-Studienarm und bei 2,07 Monaten im Placebo + FUL-Studienarm. In der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte betrug die mediane Beobachtungsdauer für das progressionsfrei Überleben zum Datenschnitt am 08. Mai 2023 unter Capivasertib + FUL 5,42 Monate und unter Placebo + FUL 1,89 Monate.

Für die patientenberichteten Endpunkte lag die mediane Beobachtungsdauer für alle Fragebögen für die Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte zum Datenschnitt am 15. August 2022 bei 8,21 Monaten im Capivasertib + FUL-Studienarm und bei 2,83 Monaten im Placebo + FUL-Studienarm. In der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte betrug die entsprechende mediane Beobachtungsdauer zum Datenschnitt am 08. Mai 2023 ebenfalls 8,21 Monate unter Capivasertib + FUL, unter Placebo + FUL 5,59 Monate.

Für unerwünschte Ereignisse lag die mediane Beobachtungsdauer für die Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte zum Datenschnitt am 27. März 2023 bei 7,29 Monaten im Capivasertib + FUL-Studienarm und bei 3,88 Monaten im Placebo + FUL-Studienarm. In der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte betrug die mediane Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse zum Datenschnitt am 08. Mai 2023 unter Capivasertib + FUL 6,70 Monate und unter Placebo + FUL 3,19 Monate.

Die Differenz in der Nachbeobachtungszeit zwischen den Studienarmen ist jedoch ohne Einfluss auf die Ergebnissicherheit, da für die Auswertung der Endpunkte Ereigniszeitanalysen herangezogen wurden, welche die unterschiedliche mediane Beobachtungsdauer berücksichtigen.

Tabelle 4-15: Mediane Beobachtungsdauern für die Studienendpunkte in der RCT CAPItello-291

Studie: CAPItello-291 Endpunkt Kohorte Teilpopulation	Capivasertib + FUL		Placebo + FUL	
	N	Beobachtungszeit in Monaten [Min; Max]	N	Beobachtungszeit in Monaten [Min; Max]
Gesamtüberleben^{a, b}				
CAPItello-291 – Globale Kohorte				
Teilpopulation b2 ^c	117	14,00 [1,4; 26,4]	87	13,73 [0,5; 24,1]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: CAPItello-291 Endpunkt Kohorte Teilpopulation	Capivasertib + FUL		Placebo + FUL	
	N	Beobachtungszeit in Monaten [Min; Max]	N	Beobachtungszeit in Monaten [Min; Max]
CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte				
Teilpopulation b2 ^c	11	10,28 [4,6; 17,0]	6	12,32 [9,4; 15,0]
Progressionsfreies Überleben^{a, b,}				
CAPItello-291 – Globale Kohorte				
Teilpopulation b2 ^c	117	6,08 [0,0; 24,9]	87	2,07 [0,0; 16,6]
CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte				
Teilpopulation b2 ^c	11	5,42 [1,8; 11,0]	6	1,89 [1,6; 14,9]
Patientenberichtete Endpunkte^{a, d}				
EORTC QLQ-C30				
CAPItello-291 – Globale Kohorte				
Teilpopulation b2 ^c	117	8,21 [0,0; 25,8]	87	2,83 [0,0; 24,0]
CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte				
Teilpopulation b2 ^c	11	8,21 [3,7; 14,9]	6	5,59 [0,0; 14,9]
EORTC QLQ-BR23				
CAPItello-291 – Globale Kohorte				
Teilpopulation b2 ^c	117	8,21 [0,0; 25,8]	87	2,83 [0,0; 24,0]
CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte				
Teilpopulation b2 ^c	11	8,21 [2,8; 13,2]	6	5,59 [0,0; 14,9]
EQ-5D-5L VAS				
CAPItello-291 – Globale Kohorte				
Teilpopulation b2 ^c	117	8,21 [0,0; 25,8]	87	2,83 [0,0; 24,0]
CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte				
Teilpopulation b2 ^c	11	8,21 [1,8; 13,2]	6	5,59 [0,0; 14,9]

Studie: CAPItello-291 Endpunkt Kohorte Teilpopulation	Capivasertib + FUL		Placebo + FUL	
	N	Beobachtungszeit in Monaten [Min; Max]	N	Beobachtungszeit in Monaten [Min; Max]
Unerwünschte Ereignisse^{e, f}				
CAPItello-291 – Globale Kohorte				
Teilpopulation b2 ^c	117	7,29 [1,6; 33,7]	86	3,88 [0,5; 25,8]
CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte				
Teilpopulation b2 ^c	11	6,70 [3,0; 13,6]	6	3,19 [3,0; 15,0]
<p>a: Analysepopulation: aFAS; Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022; Datenschnitt CAPItello-291 - China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023</p> <p>b: Die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum entsprechenden Datenschnitt oder dem letzten Zeitpunkt der Datenerhebung für den jeweiligen Endpunkt, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p>c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Beobachtungsdauern für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>d: Die Beobachtungsdauer für die PRO ist definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen bis frühestens zum Datenschnitt und dem letzten Zeitpunkt der Datenerhebung für jeden Fragebogen.</p> <p>e: Analysepopulation: aSAS; Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023; Datenschnitt CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023</p> <p>f: Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis frühestens zum Datenschnitt, Abbruch der Studienmedikation (30 + 7 Tage) oder Tod.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabelle 1.1.1.1, Tabelle 1.1.1.2, Tabelle 1.1.2.1, Tabelle 1.1.2.2, Tabelle 2.1.1, Tabelle 2.1.2, Tabelle 3.1.1 und Tabelle 3.1.2</p>				

FAKTION

Zum Datenschnitt am 25. November 2021 betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 58,5 Monate im Capivasertib + FUL-Studienarm und 62,3 Monate für die Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm. Die mediane Nachbeobachtungszeit in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation betrug 54,3 Monate (IQR: 45,5 – 61,2 Monate) für die Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und 62,3 Monate (IQR: 62,1 – nicht erreicht) für die Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm. Die Differenz in der Nachbeobachtungszeit zwischen den Studienarmen ist jedoch ohne Einfluss auf die Ergebnissicherheit, da für die Auswertung der Endpunkte Ereigniszeitanalysen herangezogen wurden, welche die unterschiedliche mediane Beobachtungsdauer berücksichtigen [3].

Datenschnitte

CAPItello-291

Der primäre PFS-Datenschnitt der globalen Kohorte war präspezifiziert bei Erreichen von etwa 77 % PFS-Reife und erfolgte am 15. August 2022, ungefähr 10 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten (13. Oktober 2021). Ziel der Primäranalyse war die Beurteilung der Wirksamkeit von Capivasertib in Kombination mit FUL im Vergleich zu Placebo in Kombination mit FUL im Hinblick auf das PFS. Die PFS-Reife in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 81,7 % (236/289 Patient:innen)[14]. Dieser Datenschnitt bildet den aktuellsten Datenschnitt der globalen Kohorte aus CAPItello-291 für die Wirksamkeitsdaten ab und wird daher für die nachfolgend dargestellten Analysen zu Wirksamkeitsendpunkten und den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der globalen Kohorte herangezogen (vgl. Tabelle 4-16).

Weiterhin erfolgte am 27. März 2023 ein nicht-präspezifizierter Sicherheitsdatenschnitt, welcher im Rahmen der Zulassungsprozesse durch FDA und EMA herangezogen wurde. Hierbei handelt es sich um den aktuellsten Datenschnitt zu den Sicherheitsdaten der globalen Kohorte aus CAPItello-291. Andere Endpunktdimensionen wurden bei diesem Datenschnitt nicht ausgewertet. Für die nachfolgend dargestellten Sicherheitsdaten wird somit dieser Datenschnitt herangezogen (vgl. Tabelle 4-16).

Für die China-Erweiterungskohorte erfolgte der erste präspezifizierte primäre PFS-Datenschnitt am 08. Mai 2023. Die PFS-Reife in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 84,8 % (39/46 Patient:innen). Weitere Datenschnitte der China-Erweiterungskohorte liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht vor. Demnach wird dieser Datenschnitt im vorliegenden Dossier für die Analyse und Darstellung der Daten zu den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten der China-Erweiterungskohorte herangezogen (vgl. Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Im Dossier dargestellte Datenschnitte pro Endpunktdimension

CAPItello-291-Studie Endpunkte	Datenschnitt Globale Kohorte	Datenschnitt China-Erweiterungskohorte
Mortalität	15. August 2022	08. Mai 2023
Morbidität	15. August 2022	08. Mai 2023
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	15. August 2022	08. Mai 2023
Sicherheit	27. März 2023 ^a	08. Mai 2023
a: Der entsprechende Sicherheitsdatenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von EMA und FDA berücksichtigt. Andere Endpunktdimensionen wurden bei diesem Datenschnitt nicht ausgewertet.		
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

FAKTION

Der erste Datenschnitt (Primäranalyse) war präspezifiziert beim Erreichen von mindestens 98 PFS-Ereignissen in der gesamten Studienpopulation und einer Mindest-Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Der Datenschnitt erfolgte am 30. Januar 2019 als 112 PFS-Ereignisse in der ITT-Population [Capiwasertib + FUL: 49 Ereignisse bei 69 Patient:innen (71%); Capiwasertib + Placebo: 63 Ereignisse bei 71 Patient:innen (89%)] eingetreten waren. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das PFS betrug zum Datenschnitt 4,9 Monate. Ziel der Primäranalyse war die Beurteilung der relativen Antitumoraktivität von Capiwasertib in Kombination mit FUL versus FUL plus Placebo im Hinblick auf das PFS [19].

Der zweite Datenschnitt (Sekundäranalyse) war präspezifiziert beim Erreichen von 98 OS-Ereignissen in der ITT-Studienpopulation. Der Datenschnitt erfolgte am 25. November 2021. Zu diesem Zeitpunkt waren in der ITT-Population 108 OS-Ereignisse eingetreten [Capiwasertib + FUL: 49 (71%); Placebo + FUL: 59 (83%)]. Primäres Ziel der Sekundäranalyse war die Untersuchung des OS. Im Rahmen einer präspezifizierten explorativen Analyse erfolgte außerdem eine Analyse des PFS und des OS in Subgruppen an Patient:innen für welche der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationsstatus über ein erweitertes Testpanel bestimmt wurde (*expanded pathway-altered subpopulation*). Über das erweiterte Testpanel wurden *PIK3CA*-, *AKT1*- und *PTEN*-Alterationen in Tumoren von 76 (54 %) der 140 Patient:innen in der ITT-Population identifiziert. Diese 76 Patient:innen (Capiwasertib + FUL: 39; Placebo + FUL: 37) wurden der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation zugeordnet. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungszeit in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation 54,3 Monate (IQR: 45,5 – 61,2 Monate) für die Patient:innen im Capiwasertib + FUL-Studienarm und 62,3 Monate (IQR: 62,1 – nicht erreicht) für die Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm [3].

Die in diesem Dossier dargestellten Analysen für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation basieren auf dem aktuellsten Datenschnitt vom 25. November 2021 (Sekundäranalyse).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

CAPItello-291

Die Studienergebnisse der Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der CAPItello-291-Studie sind aufgrund der betreffenden Studienpopulation und der Intervention gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Gleiches gilt für die Ergebnisse der Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der CAPItello-291-Studie, welche in Anhang 4-G dargestellt sind.

Die Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation umfasste in der globalen Kohorte 117 Patient:innen im Capiwasertib + FUL-Studienarm und 87 Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm (siehe Tabelle 4-11). In der China-Erweiterungskohorte

umfasste die Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation 11 Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und 6 Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm (siehe Tabelle 4-12).

Das durchschnittliche Alter in der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte betrug 60,5 Jahre im Capivasertib + FUL-Studienarm und 62,5 Jahre im Placebo + FUL-Studienarm, mit einer Altersspanne von 36 bis 84 Jahren im Capivasertib + FUL-Studienarm und von 39 bis 90 Jahren im Placebo + FUL-Studienarm. In der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte betrug das durchschnittliche Alter 56,0 Jahre im Capivasertib + FUL-Studienarm und 59,3 Jahre im Placebo + FUL-Studienarm, mit einer Altersspanne von 45 bis 73 Jahren im Capivasertib + FUL-Studienarm und von 46 bis 71 Jahren im Placebo + FUL-Studienarm. Die überwiegende Mehrheit der Patient:innen in beiden Kohorten war 50 Jahre und älter. Dies entspricht somit der berichteten Altersverteilung des Mammakarzinoms: 83 % der Patient:innen erkranken erst nach dem 50. Lebensjahr, wobei das mediane Erkrankungsalter bei ungefähr 65 Jahren liegt (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2) [70].

Darüber hinaus entsprechen sowohl die Studienmedikation als auch die Vortherapien in den beiden Kohorten der CAPItello-291-Studie dem deutschen Versorgungskontext und den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie. Diese empfiehlt als Grundsäule der Behandlung von Patient:innen mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eine patientenindividuelle sequenzielle endokrine Therapie unter Berücksichtigung von AI, TAM, FUL und CDK4/6-Inhibitoren [36]. In Übereinstimmung mit dem deutschen Therapiestandard und der vom G-BA festgelegten zVT für die Teilpopulationen a2, b2 und b3 (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1) erhielten die Patient:innen in der CAPItello-291-Studie in beiden Studienarmen eine Therapie mit FUL. Alle in die CAPItello-291-Studie eingeschlossenen Patient:innen wurden mit einer oder mehreren endokrinen Therapien vorbehandelt, der Großteil bereits im aBC. Im Hinblick auf die eingesetzten Wirkstoffe wiesen alle Patient:innen, basierend auf den Einschlusskriterien, eine Vortherapie mit einem AI der dritten Generation auf. Zudem hatten etwa 80 % der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen der globalen Kohorte und gut die Hälfte der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen der China-Erweiterungskohorte eine Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren (siehe Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12).

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der CAPItello-291-Studie auf den deutschen Versorgungskontext durch den vorwiegenden Einschluss von Patient:innen kaukasischer Abstammung aus Region 1, einschließlich 30 Patient:innen aus Deutschland, gegeben. Dies zeigt sich auch in der Altersverteilung, welche die Population der Patient:innen mit Mammakarzinom widerspiegelt. Sowohl die Studienmedikation als auch die Vortherapien der Patient:innen entsprechen dem deutschen Therapiestandard und den Empfehlungen der evidenz- und konsensbasierten medizinischen Leitlinien. Es ist somit davon auszugehen, dass die Studie CAPItello-291 hinsichtlich der Studienpopulation und bezüglich der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext des ER+/HR- aBC gut übertragbar ist.

FAKTION

Die Studienergebnisse der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der FAKTION-Studie sind aufgrund der betreffenden Studienpopulation und der Intervention gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In die Studie wurden postmenopausale erwachsene Frauen mit ER+, HER2- aBC aus 19 Studienzentren im Vereinigten Königreich eingeschlossen [3, 19]. Insgesamt wurden somit ausschließlich Patient:innen aus Europa eingeschlossen, welche mit der deutschen Patientenpopulation vergleichbar sind. Somit ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Das durchschnittliche Alter in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation betrug 60 Jahre im Capivasertib + FUL-Studienarm und 62 Jahre im Placebo + FUL-Studienarm, wobei die Altersspanne 46 bis 81 Jahre betrug (siehe Tabelle 4-13). Dies entspricht somit der berichteten Altersverteilung des Mammakarzinoms: 83 % der Patient:innen erkrankten erst nach dem 50. Lebensjahr, wobei das mediane Erkrankungsalter bei ungefähr 65 Jahren liegt (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2) [70].

Etwa 90 % der Patient:innen in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation hatten eine oder mehrere vorherige endokrine Therapien im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Stadium erhalten und alle Patient:innen hatten gemäß Studieneinschlusskriterien eine Vortherapie mit einem AI der dritten Generation erhalten. Die häufigsten verabreichten vorherigen adjuvanten endokrinen Therapien, welche mehr als die Hälfte der Patient:innen in beiden Studienarmen erhalten hatten, waren TAM gefolgt von AIs. 59 % der Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm sowie 62 % im Placebo + FUL-Studienarm hatten eine vorherige adjuvante endokrine Therapie mit TAM erhalten. Eine vorherige adjuvante endokrine Therapie mit einem AI hatten 56 % der Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und 57 % der Patient:innen im Capivasertib + Placebo-Studienarm erhalten (siehe Tabelle 4-13). Die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation der Studie FAKTION entspricht somit hinsichtlich der endokrinen Vortherapie nicht nur der Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) im Anwendungsgebiet (AWG) von Capivasertib sondern auch den evidenzbasierten nationalen sowie europäischen Leitlinien. Diese empfehlen als Grundsäule der Behandlung von Patient:innen mit ER+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eine patientenindividuelle sequenzielle endokrine Therapie unter Berücksichtigung von AI, TAM und FUL [36, 71-75].

Die Patient:innen in der FAKTION-Studie erhielten in beiden Studienarmen eine Therapie mit FUL. Dies entspricht ebenfalls dem deutschen Versorgungskontext sowie den Leitlinienempfehlungen und der festgelegten zVT durch den G-BA für die Teilpopulationen postmenopausaler Frauen (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1).

Durch den ausschließlichen Einschluss von Patient:innen aus Europa ist die Übertragbarkeit der FAKTION-Studie auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Dies zeigt sich auch in der Altersverteilung, welche die Population der Patient:innen mit Mammakarzinom

widerspiegelt. Zudem entsprechen sowohl die Studienmedikation als auch die Vortherapie der Patient:innen dem deutschen Therapiestandard und den Empfehlungen der nationalen und europäischen Leitlinien. Es ist somit davon auszugehen, dass die Studie FAKTION hinsichtlich der Studienpopulation und insbesondere bezüglich der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext des ER+ HR- aBC gut übertragbar ist.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CAPItello-291	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAKTION	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CAPItello-291

Die CAPItello-291-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgte über ein IWRS im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach dem Vorliegen von Lebermetastasen (ja vs. nein), der Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein) und dem geografischen Standort (Region 1: Vereinigte Staaten, Kanada, Westeuropa, Australien und Israel; Region 2: Lateinamerika, Osteuropa und Russland; Region 3: Asien).

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt, wobei die Patient:innen, die Prüfärzt:innen und das Personal des Studienzentrums bezüglich der Zuteilung zu Capiwasertib in Kombination mit FUL bzw. Placebo in Kombination mit FUL über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Weiterhin wurden für die CAPItello-291-Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es gibt keine Unterschiede im Verzerrungspotenzial zwischen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene somit als **niedrig** eingestuft.

FAKTION

Bei der Phase II FAKTION-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat

beschrieben und durchgeführt. Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgte über ein IWRS im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach *PIK3CA*-Alterationsstatus (alteriert vs. Wildtyp), *PTEN*-Expressionsstatus (0/1+ in < 10 % der Tumorzellen vs. < 1+ oder 1+ in ≥ 10 % der Tumorzellen), messbarer versus nicht messbarer Erkrankung, und primärer versus sekundärer Resistenz gegen einen AI der dritten Generation. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Patient:innen, Prüfärzt:innen, Mitarbeiter:innen des Studienzentrums und Sponsor wurden bis zur Datenbanksperre für die Behandlungszuweisung maskiert. Im Rahmen der Sekundäranalyse wurden in einem erweiterten Testpanel, *PIK3CA*-, *AKT1*- und *PTEN*-Alterationen in Tumoren von 76 (54 %) der 140 Patient:innen in der ITT-Population (Capiwasertib + FUL: 39; Capiwasertib + Placebo: 37) identifiziert (*PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation). Die Behandlungsverteilung der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden, blieb jedoch ausgeglichen, sodass für diese Subpopulation nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen wird. Da für die FAKTION-Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als **niedrig** eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität ^a		Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Unerwünschte Ereignisse ^d
		Progressions- freies Überleben	Symptomatik und Gesundheits- zustand ^b		
CAPItello-291	ja	ja	ja	ja	ja
FAKTION	ja	ja	nein	nein	nein

a: Der Morbiditätsendpunkt TFSC ist supportiv in Anhang 4-G dargestellt.
b: Anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D-5L VAS (sowie ergänzend in Anhang 4-G dargestellt: PGI-C und PGI-S)
c: Anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
d: Zusätzliche Sicherheitsendpunkte anhand der Fragebögen PRO-CTCAE und PGI-TT sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu

vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Mortalität: Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
CAPItello-291	<p><u>Definition:</u> Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, zu dem sie noch am Leben waren, zensiert.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung erfolgte verblindet durch die Prüfer:in oder den Prüfer:in. Daten zum Gesamtüberleben wurden während der ersten 2 Jahre alle 8 Wochen bis zum objektiven Krankheitsprogress oder Therapieabbruch erhoben und danach alle 12 Wochen.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen, endokrine Vortherapie aBC) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte. Weiterhin sind Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Es gibt keine Unterschiede in der Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität: Gesamtüberleben“ zwischen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells (Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests (Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) berechnet. Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> Globale Kohorte: 15.08.2022 (primärer PFS-Datenschnitt) China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023 (primärer PFS-Datenschnitt)</p>
FAKTION	<p><u>Definition:</u> Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, zu dem sie noch am Leben waren, zensiert.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die klinischen Erhebungen erfolgten verblindet durch die Prüfer:in oder den Prüfer:in an Zyklus 1, Tag 1 und 15 und in den Wochen 4, 8, 16 und 24 sowie alle 12 Wochen im Anschluss bis Woche 104. Falls Patient:innen bis dahin keinen Progress erlitten haben, wurde das</p>

<p>Gesamtüberleben darüber hinaus alle 3 Monate bis zum Ende der Studie erhoben.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgt für die <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Ereigniszeitverteilungen wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zur Anpassung der Schätzungen für die Randomisierungsminimierungsvariablen wurde eine multivariable Cox-Regression verwendet, um die HRs mit Konfidenzintervallen und p-Werten zu schätzen. Die HRs wurden an den bei der Randomisierung ermittelten Mutationsstatus, die primäre oder sekundäre AI-Resistenz und die messbare oder nicht messbare Erkrankung adjustiert. Die Annahme proportionaler Gefahren wurde mithilfe von Cox-Snell-Residuen und dem globalen Schoenfeld-Test überprüft. Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 25.11.2021 (Sekundäranalyse)</p>
<p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAPitello-291	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAKTION	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CAPitello-291

Die Endpunktkategorie Mortalität wird durch das Gesamtüberleben (OS) abgebildet. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und ist objektiv messbar. Die Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf den Teilpopulationen b2 (postmenopausale Patient:innen,

endokrine Therapie aBC) und a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie; siehe Anhang 4-G) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Somit wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

FAKTION

Die Endpunktkategorie Mortalität wird durch das Gesamtüberleben abgebildet. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und ist objektiv messbar. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde nach dem ITT-Prinzip basierend auf allen Patient:innen in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation durchgeführt. Somit war das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: Gesamtüberleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus den RCTs CAPItello-291 und FAKTION mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^{b, c} ; p-Wert ^{d, e}
Gesamtüberleben							
CAPItello-291 – Globale Kohorte							
Teilpopulation b2 ^f	117	31 (26,5)	NE [NE; NE]	87	35 (40,2)	NE [NE; NE]	0,60 [0,36; 0,97] 0,0364
CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2 ^f	11	3 (27,3)	15,1 [6,9; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,82 [0,03; 20,82] 0,8864
FAKTION							
Postmenopausale Frauen	39	25 (64,1)	38,9 [23,3; 0,7]	37	32 (86,5)	20,0 [14,8; 31,4]	0,46 [0,27; 0,79] 0,0047

Analysepopulation: aFAS

Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022

Datenschnitt CAPItello-291 - China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023

Datenschnitt FAKTION: 25.11.2021

a: Kaplan-Meier-Methode

b: CAPItello-291 (Globale Kohorte und China-Erweiterungskohorte): Analyse mittels eines stratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modells (Adjustierung nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.

c: FAKTION: Zur Anpassung der Schätzungen für die Randomisierungsminimierungsvariablen wurde eine multivariable Cox-Regression verwendet, um die HRs mit Konfidenzintervallen und p-Werten zu schätzen. Die HRs wurden an den bei der Randomisierung ermittelten Mutationsstatus, die primäre oder sekundäre AI-Resistenz und die messbare oder nicht messbare Erkrankung adjustiert.

d: CAPItello-291 (Globale Kohorte und China-Erweiterungskohorte): Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten *Log-Rank*-Tests durchgeführt (Adjustierung nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein).

e: FAKTION: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten *Log-Rank*-Tests durchgeführt (Adjustierung nach ermitteltem Mutationsstatus, primärer oder sekundärer AI-Resistenz und messbarer oder nicht messbarer Erkrankung).

f: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.1 und Tabelle 1.2.1.2; [3]

CAPItello-291 – Globale Kohorte

In Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte der RCT CAPItello-291 war das Risiko zu versterben unter Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL statistisch signifikant um 40 % verringert (HR [95%-KI]: 0,60 [0,36; 0,97]; $p = 0,0364$). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2022 waren von der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation 26,5 % (31 von 117 Patient:innen) im Capivasertib + FUL-Studienarm im Vergleich zu 40,2 % (35 von 87 Patient:innen) im Placebo + FUL-Studienarm verstorben. Damit zeigt sich unter Capivasertib + FUL eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung beim Gesamtüberleben. Der Median war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte

In Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte der RCT CAPItello-291 zeigt sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Studienarmen ein numerischer Vorteil zugunsten von Capivasertib + FUL, der jedoch aufgrund des geringen Stichprobenumfangs keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95%-KI]: 0,82 [0,03; 20,82]; $p = 0,8864$). Die mediane Überlebenszeit in Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 08.05.2023 im Capivasertib + FUL-Studienarm 15,1 Monate und kann im Placebo + FUL-Studienarm nicht geschätzt werden.

FAKTION

In der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der RCT FAKTION war das Risiko zu versterben unter Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL statistisch signifikant

um 54 % verringert (HR [95%-KI]: 0,46 [0,27; 0,79]; $p = 0,0047$). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 25.11.2021 waren 64 % (25 von 39 Patient:innen) der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation im Capivasertib + FUL-Studienarm im Vergleich zu 86 % (32 von 37 Patient:innen) im Placebo + FUL-Studienarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation betrug zum Zeitpunkt der Auswertung im Capivasertib + FUL-Studienarm 38,9 Monate, im Placebo + FUL-Studienarm waren es 20,0 Monate. Damit ist das mediane Überleben im Capivasertib + FUL-Studienarm um 18,9 Monate verlängert im Vergleich zum Placebo + FUL-Studienarm. So zeigt sich unter Capivasertib + FUL eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung beim Gesamtüberleben.

In Abbildung 8 – Abbildung 10 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte der RCT CAPItello-291 und der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der RCT FAKTION dargestellt.

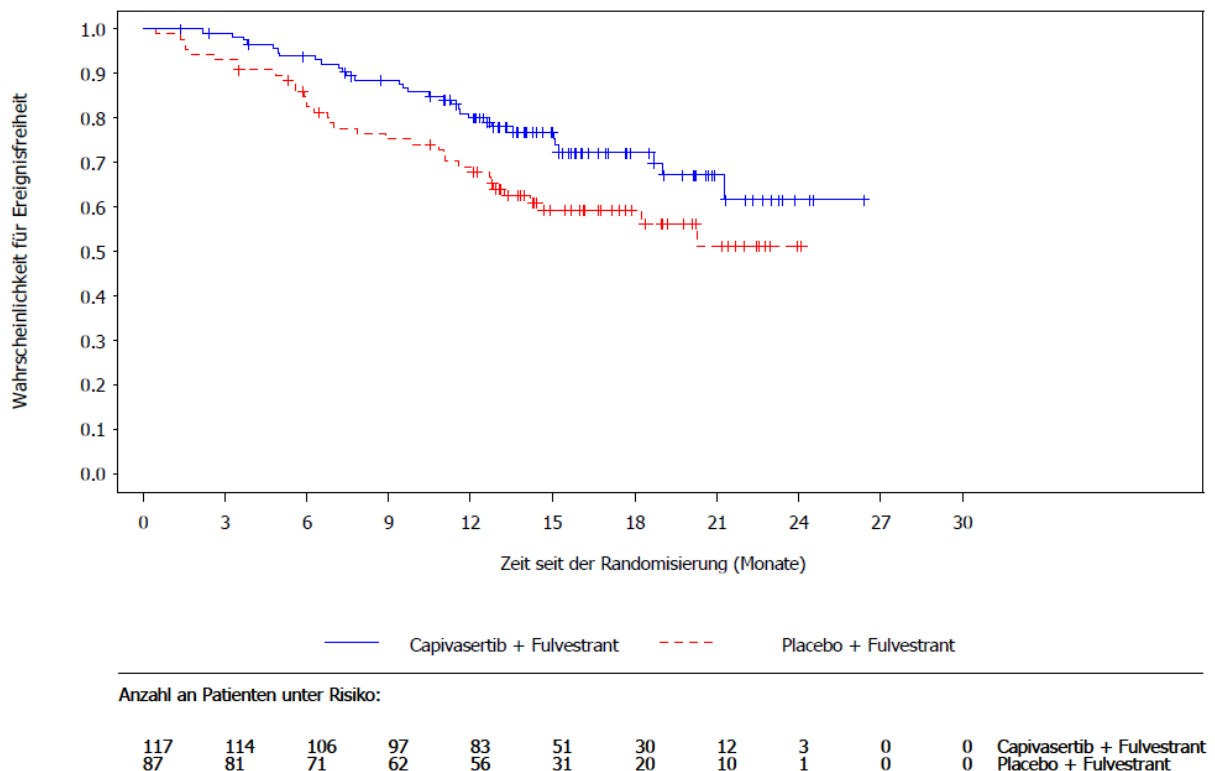


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.3.1.1

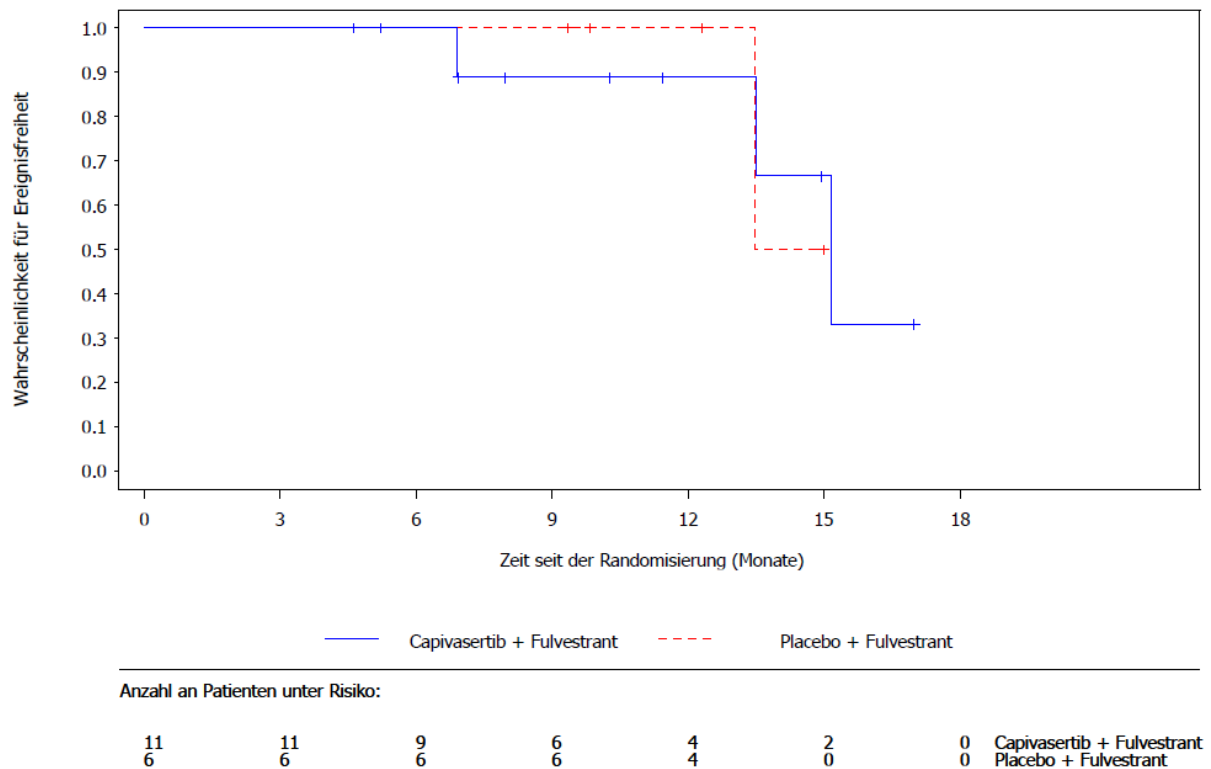
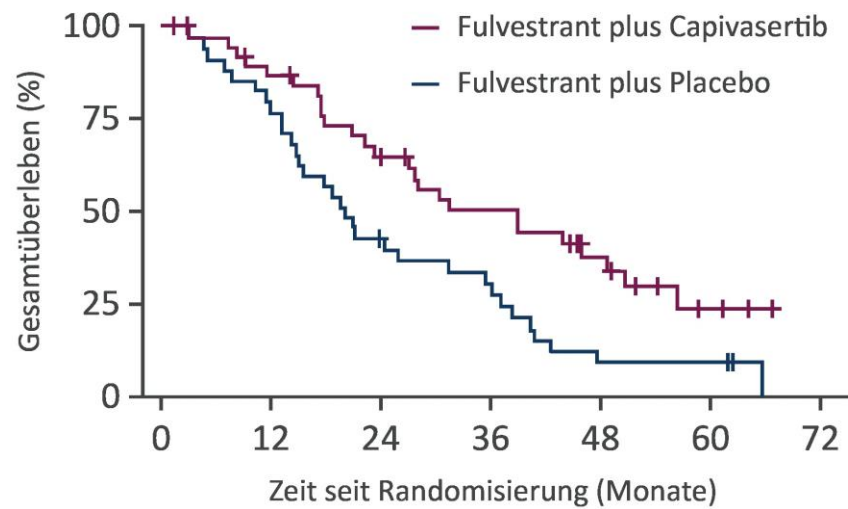


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.3.1.2



Anzahl Patient:innen	
Fulvestrant plus Capivasertib	39 (1) 33 (3) 23 (4) 17 (7) 10 (11) 3 (14) 0 (14)
Fulvestrant plus Placebo	37 (2) 27 (3) 14 (3) 10 (3) 3 (3) 3 (5) 0 (5)

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAKTION-Studie, *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation, Datenschnitt: 25.11.2021]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: modifiziert nach [3]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Die Studien CAPItello-291 und FAKTION zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoptimalisierungen, etc.) als auch hinsichtlich der Patientenpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) sind sich die Studien hinreichend ähnlich, sodass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können. Bei dem Komparator handelt es sich in beiden Studien um die vom G-BA für die Teilpopulationen a2, b2 und b3 benannte zVT FUL.

Für die Meta-Analyse der Teilpopulation b2 wird aus beiden Studien die Teilpopulation aus postmenopausalen Frauen mit vorliegenden *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen zugrundegelegt. Dabei liegen für CAPItello-291 separierte Daten für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) und b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) vor. Für FAKTION ist eine separate Betrachtung der eingeschlossenen Teilpopulationen a2 und b2 nicht möglich, da AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat. Es können daher ausschließlich die publizierten Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts verwendet werden [3]. Insgesamt hatten 68 von 76 Patient:innen (89,5 %) eine vorherige endokrine Behandlung im aBC-Setting und sind somit der Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) zuzuordnen, während die verbleibenden 10,5 % (8 von 76 Patient:innen) zu der Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) zu zählen sind. Somit entspricht die Studienpopulation der Patient:innen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alteration in der FAKTION-Studie zu über 80 % der Teilpopulation b2 [3] und wird damit gesamthaft mit dieser Teilpopulation dargestellt.

Die dargestellte Meta-Analyse für die Teilpopulation b2 umfasst zudem die globale Kohorte als auch die China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie. Populations- und Designcharakteristika als auch die Studienresultate für die einzelnen Endpunkte sind als hinreichend homogen anzusehen.

Die folgende Meta-Analyse für die Teilpopulation b2 der beiden Kohorten der CAPItello-291-Studie und der Studienpopulation von FAKTION basiert auf einem REM nach der Knapp-Hartung-Methode unter Verwendung des Paule-Mandel-Schätzers zur Berechnung der Heterogenität. Im Anhang 4-G ist zudem eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung eines FEM mittels DerSimonian-Laird Methode für diese Meta-Analyse in Ergänzung dargestellt.

Für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) kann aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen und den damit nicht aussagekräftigen Effektschätzern eine Ableitung eines Zusatznutzens allein auf Basis der Studie Capitulo-291 nicht erfolgen (Ergebnisse in Anhang 4-G). Therapeutisch unterscheiden sich Patient:innen mit Rezidiv während oder nach einer endokrinen Therapie im adjuvanten Behandlungsstadium (Teilpopulation a2) jedoch nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation 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 Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION (Teilpopulation a2/b2) als Sensitivitätsanalyse durchgeführt und für die Ableitung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 herangezogen. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Anhang 4-G dargestellt. Im Falle bedeutsamer statistischer Heterogenität (p -Wert des Heterogenitätstests $<0,05$) wird, bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80 % am Gesamtschätzer haben. Anderenfalls wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

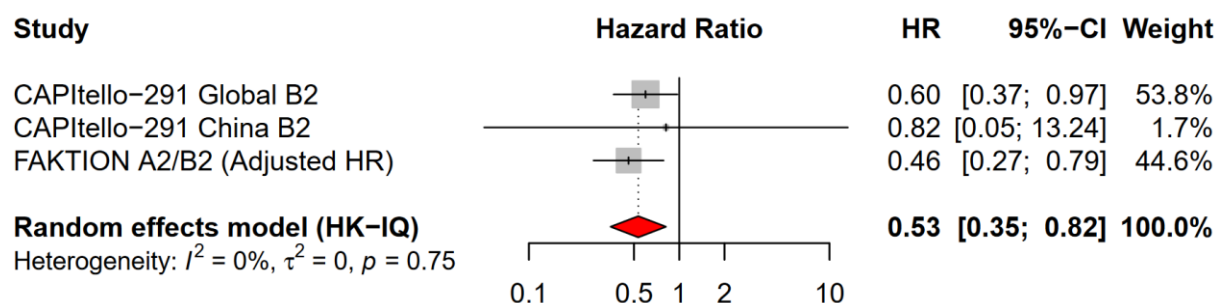


Abbildung 11: Forest-Plot für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus den RCTs CAPitulo-291 und FAKTION mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; REM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.1.2

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,75$) – einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Capivasertib (HR [95%-KI]: 0,53 [0,35; 0,82]). Dieser erhebliche Vorteil von Capivasertib ist in den Ergebnissen der globalen Kohorte der RCT CAPitulo-291 und in der FAKTION-Studie, auf die etwa 98 % des Gewichts der Studien entfällt, gleichgerichtet und signifikant. Der Effekt zugunsten von Capivasertib auf das Gesamtüberleben ist auch in der China-Erweiterungskohorte von CAPitulo-291 ebenfalls gleichgerichtet, erreicht wegen des kleinen Stichprobenumfangs jedoch keine Signifikanz.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der RCTs CAPitello-291 und FAKTION sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Morbidität: Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
CAPItello-291	<p><u>Definition:</u> Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten RECIST 1.1-definierten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob der:die Patient:in die Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt. Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keine Progression aufwiesen und nicht verstarben, wurden zur letzten auswertbaren RECIST 1.1-Erhebung vor der Analyse zensiert. Falls der:die Patient:in nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine Progression aufwies oder verstarb, wurde er:sie zur letzten durchgeführten RECIST 1.1-Erhebung vor den verpassten Visiten zensiert. Patient:innen, die keine durchgeführte Visite oder keine Baseline-Daten hatten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert, außer sie verstarben innerhalb von zwei Visiten nach Randomisierung, dann wurde der Tod als Ereignis mit dem Datum des Todes gewertet. Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der CAPItello-291-Studie.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung erfolgte verblindet durch die Prüferin oder den Prüfer. Daten zum progressionsfreien Überleben wurden während der ersten 18 Monate alle 8 Wochen (± 7 Tage) und danach alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zum objektiven Krankheitsprogress oder Therapieabbruch erhoben.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen, endokrine Vortherapie aBC) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte. Weiterhin sind Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Es gibt keine Unterschiede in der Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität: Progressionsfreies Überleben“ zwischen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Das HR und das 95%-KI wurde mithilfe eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells (Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests (Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) berechnet. Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> Globale Kohorte: 15.08.2022 (primärer PFS-Datenschnitt) China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023 (primärer PFS-Datenschnitt)</p>

FAKTION Definition:

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis entweder zur ersten dokumentierten Progression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 (unabhängig davon, ob ein:e Patient:in die Studie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression der Erkrankung erhielt) oder Tod jeglicher Ursache. Patient:innen ohne nachfolgende RECIST-Bewertung wurden an Tag 1 zensiert, es sei denn, sie starben innerhalb von zwei Besuchen vor Studienbeginn (16 Wochen plus 1 Woche unter Berücksichtigung einer späten Bewertung innerhalb des Visitenfensters). In diesem Fall wurden sie an ihrem Sterbedatum zensiert. Patient:innen ohne durch RECIST bestätigte Krankheitsprogression und diejenigen, die verstarben oder eine Krankheitsprogression erlitten, nachdem sie die letzten beiden RECIST-Bewertungen verpasst hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung oder zum Zeitpunkt des Widerrufs der Einwilligung hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zensiert.

Erhebung:

Die Erhebung erfolgte verblindet durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt alle 8 Wochen bis Woche 60 und darüber hinaus alle 12 Wochen bis Woche 104. Falls Patient:innen bis dahin keinen Progress erlitten haben, wurde das progressionsfreie Überleben weiter alle 3 Monate bis zum Ende der Studie erhoben.

Analysepopulation:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation.

Analysemethode:

Ereigniszeitverteilungen wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zur Anpassung der Schätzungen für die Randomisierungsminimierungsvariablen wurde eine multivariable Cox-Regression verwendet, um die HRs mit Konfidenzintervallen und p-Werten zu schätzen. Die HRs wurden an den bei der Randomisierung ermittelten Mutationsstatus, die primäre oder sekundäre AI-Resistenz und die messbare oder nicht messbare Erkrankung adjustiert. Die Annahme proportionaler Gefahren wurde mithilfe von Cox-Snell-Residuen und dem globalen Schoenfeld-Test überprüft. Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Datenschnitt:

25.11.2021 (Sekundäranalyse)

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAPItello-291	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FAKTION	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CAPItello-291

Es gibt keine Unterschiede im Verzerrungspotential des Endpunkts „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ zwischen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und durch den:die Prüfer:in anhand objektiver Kriterien erhoben. Die Analyse des PFS wird basierend auf den Teilpopulationen b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Therapie aBC) und a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie; siehe Anhang 4-G) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte durchgeführt. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Somit wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

FAKTION

Der Endpunkt „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ wurde doppelblind erhoben und durch den:die Prüfer:in anhand objektiver Kriterien beurteilt. Die Analyse des PFS wurde basierend auf allen Patient:innen in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ aus den RCTs CAPItello-291 und FAKTION mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^{b, c} ; p-Wert ^{d, e}
Progressionsfreies Überleben							
CAPItello-291 – Globale Kohorte							
Teilpopulation b2 ^f	117	92 (78,6)	7,0 [5,5; 9,0]	87	75 (86,2)	2,6 [1,9; 3,5]	0,43 [0,31; 0,60] <0,0001
CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2 ^f	11	8 (72,3)	7,4 [3,8; 9,5]	6	4 (66,7)	1,9 [1,6; NE]	0,21 [0,03; 1,12] 0,0544
FAKTION							
Postmenopausale Frauen	39	30 (76,9)	12,8 [6,6; 18,8]	37	36 (97,3)	4,6 [2,8; 7,9]	0,44 [0,26; 0,72] 0,0014
<p>Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Datenschnitt CAPItello-291 - China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023 Datenschnitt FAKTION: 25.11.2021</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode b: CAPItello-291 (Globale Kohorte und China-Erweiterungskohorte): Analyse mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells (Adjustierung nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: FAKTION: Zur Anpassung der Schätzungen für die Randomisierungsminimierungsvariablen wurde eine multivariable Cox-Regression verwendet, um die HRs mit Konfidenzintervallen und p-Werten zu schätzen. Die HRs wurden an den bei der Randomisierung ermittelten Mutationsstatus, die primäre oder sekundäre AI-Resistenz und die messbare oder nicht messbare Erkrankung adjustiert. d: CAPItello-291 (Globale Kohorte und China-Erweiterungskohorte): Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests durchgeführt (Adjustierung nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein). e: FAKTION: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests durchgeführt (Adjustierung nach ermitteltem Mutationsstatus, primärer oder sekundärer AI-Resistenz und messbarer oder nicht messbarer Erkrankung). f: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 1.2.2.1 und Tabelle 1.2.2.2; [3]</p>							

CAPitello-291 – Globale Kohorte

In Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte der RCT CAPitello-291 war das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben unter Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL statistisch signifikant um 57 % verringert (HR [95%-KI]: 0,43 [0,31; 0,60]; $p = <0,0001$). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.08.2022 hatten von der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation 78,6 % (92 von 117 Patient:innen) im Capivasertib + FUL-Studienarm im Vergleich zu 86,2 % (75 von 87 Patient:innen) im Placebo + FUL-Studienarm eine Progression oder sind verstorben. Das mediane PFS in der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation betrug 7,0 Monate im Capivasertib + FUL-Studienarm, im Placebo + FUL-Studienarm waren es 2,6 Monate. Damit war das mediane PFS im Capivasertib + FUL-Studienarm im Vergleich zum Placebo + FUL-Studienarm statistisch signifikant (Ausmaß beträchtlich) um 4,4 Monate verlängert.

CAPitello-291 – China-Erweiterungskohorte

In Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte der RCT CAPitello-291 zeigt sich hinsichtlich des PFS zwischen den Studienarmen ein numerischer Vorteil zugunsten von Capivasertib + FUL, der jedoch aufgrund des geringen Stichprobenumfangs keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95%-KI]: 0,21 [0,03; 1,12]; $p = 0,0544$). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 08.05.2023 hatten von der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation 72,3 % (8 von 11 Patient:innen) im Capivasertib + FUL-Studienarm im Vergleich zu 66,7 % (4 von 6 Patient:innen) im Placebo + FUL-Studienarm eine Progression oder sind verstorben. Das mediane PFS in der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation betrug 7,4 Monaten im Capivasertib + FUL-Studienarm, im Placebo + FUL-Studienarm waren es 1,9 Monate. Damit war das mediane PFS im Capivasertib + FUL-Studienarm im Vergleich zum Placebo + FUL-Studienarm um 5,5 Monate verlängert.

FAKTION

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 25.11.2021 hatten 77 % (30 von 39 Patient:innen) im Capivasertib + FUL-Studienarm der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation eine Progression oder waren verstorben im Vergleich zu 97 % (36 von 37 Patient:innen) im Placebo + FUL-Studienarm. Das Risiko, eine Progression zu erleiden oder zu versterben, war unter Behandlung mit Capivasertib + FUL statistisch signifikant um 56 % verringert (HR [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,72]; $p = 0,0014$). Das mediane PFS betrug 12,8 Monate im Capivasertib + FUL-Studienarm, im Placebo + FUL-Studienarm waren es 4,6 Monate. Damit war das mediane PFS im Capivasertib + FUL-Studienarm im Vergleich zum Placebo + FUL-Studienarm statistisch signifikant (Ausmaß beträchtlich) um 8,2 Monate verlängert.

In Abbildung 12 – Abbildung 14 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben der Teilpopulation b2 der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte der RCT CAPitello-291 und der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der RCT FAKTION dargestellt.

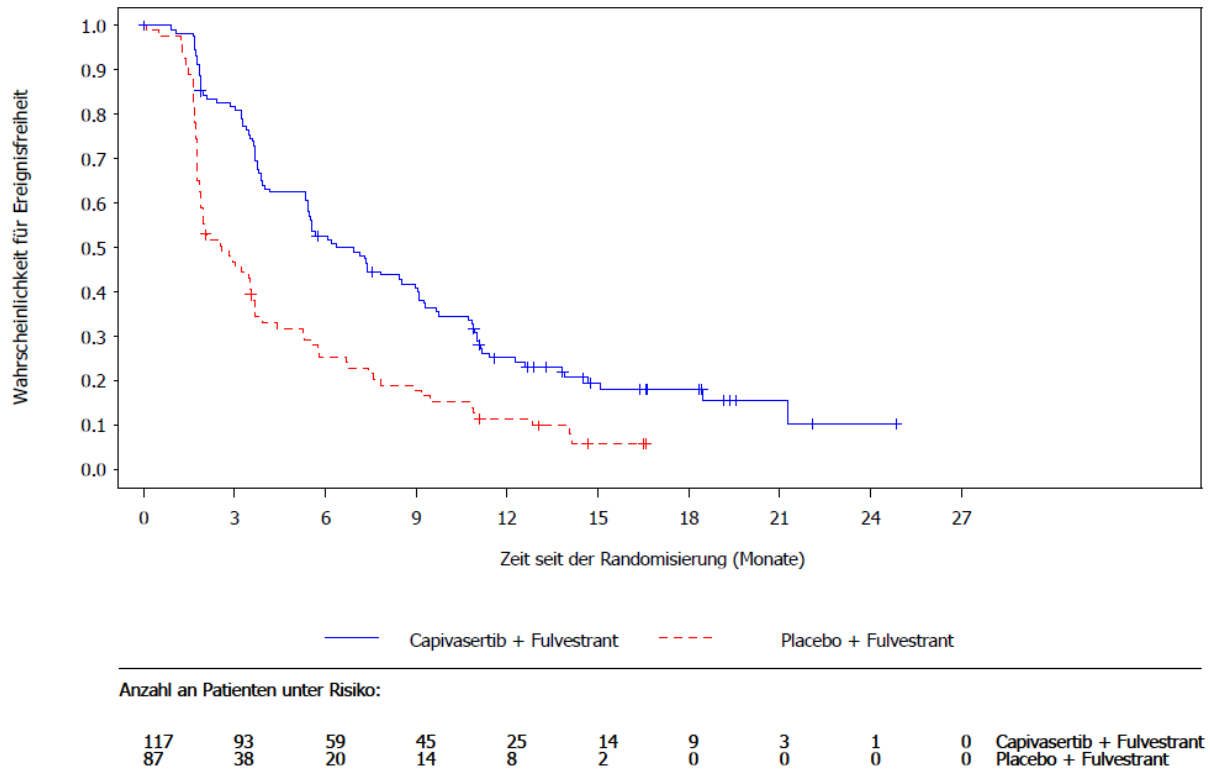


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.3.2.1

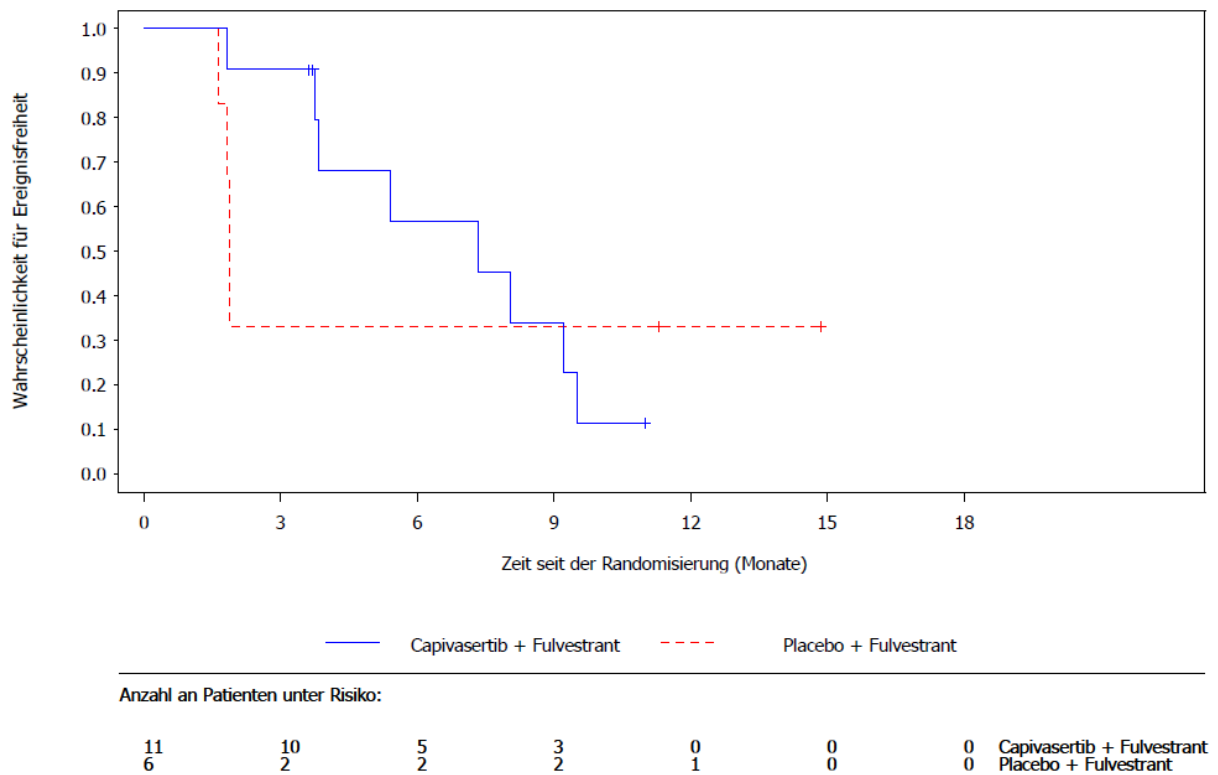
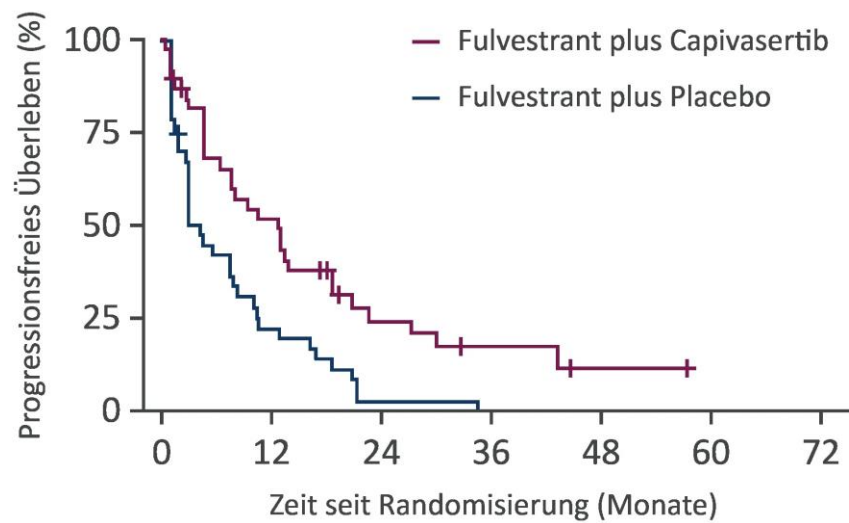


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.3.2.2



Anzahl Patient:innen								
Fulvestrant plus Capivasertib	39 (2)	19 (5)	7 (7)	3 (8)	1 (9)	0 (9)	0 (9)	
Fulvestrant plus Placebo	37 (1)	8 (1)	1 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAKTION-Studie, *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation, Datenschnitt: 25.11.2021]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: modifiziert nach [3]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Die Studien CAPItello-291 und FAKTION zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoptimalisierungen, etc.) als auch hinsichtlich der Patientenpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) sind sich diese Studien hinreichend ähnlich, sodass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können. Bei dem Komparator handelt es sich in beiden Studien um die vom G-BA für die Teilpopulationen a2, b2 und b3 benannte zVT Fulvestrant.

Für die Meta-Analyse der Teilpopulation b2 wird aus beiden Studien die Teilpopulation aus postmenopausalen Frauen mit vorliegenden *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen zugrunde gelegt. Dabei liegen für CAPItello-291 separierte Daten für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) und b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) vor. Für FAKTION ist eine separate Betrachtung der eingeschlossenen Teilpopulationen a2 und b2 nicht möglich, da AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat. Es können daher ausschließlich die publizierten Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts verwendet werden [3]. Dabei handelt es sich zu fast 90 % (68 von 76 Patient:innen; 89,5 %) um Patient:innen, die eine vorherige endokrine Behandlung im aBC-Setting erhielten und somit der Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) zugehören, während die verbleibenden 10,5 % (8 von 76 Patient:innen) zu der Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) zu zählen sind. Somit entspricht die Studienpopulation der Patient:innen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alteration in der FAKTION-Studie zu über 80 % der Teilpopulation b2 [3] und wird damit gesamthaft mit dieser Teilpopulation dargestellt.

Die dargestellte Meta-Analyse für die Teilpopulation b2 umfasst zudem die globale Kohorte als auch die China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie. Populations- und Designcharakteristika als auch die Studienresultate sind für die einzelnen Endpunkte als hinreichend homogen anzusehen.

Die folgende Meta-Analyse für die Teilpopulation b2 der beiden Kohorten der CAPItello-291-Studie und der Studienpopulation von FAKTION basiert auf einem REM nach der Knapp-Hartung-Methode unter Verwendung des Paule-Mandel-Schätzers zur Berechnung der Heterogenität. Im Anhang 4-G ist zudem eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung eines FEM mittels DerSimonian-Laird Methode für diese Meta-Analyse in Ergänzung dargestellt.

Für die Teilpopulation a2 konnten aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit von separaten Ergebnissen aus der RCT FAKTION sowie der geringen Anzahl an Patient:innen in den Kohorten der CAPItello-291-Studie keine Meta-Analysen erfolgen. Da therapeutisch keine wesentlichen Unterschiede zwischen Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im (neo-)adjuvanten (Teilpopulation a2) oder im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation b2) bestehen, wurde jedoch eine Meta-Analyse der Ergebnisse für die zusammengefasste Population postmenopausaler Frauen der Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION (Teilpopulation a2/b2) durchgeführt und für die Ableitung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 herangezogen. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Anhang 4-G dargestellt.

Im Falle bedeutsamer statistischer Heterogenität (p -Wert des Heterogenitätstests $<0,05$) wird, bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80 % am Gesamtschätzer haben. Anderenfalls wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

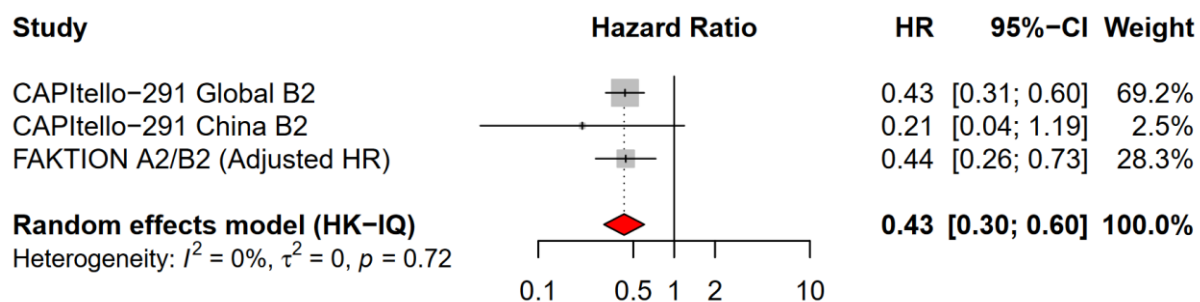


Abbildung 15: Forest-Plot für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ aus den RCTs CAPItello-291 und FAKTION mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; REM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.3.2

Die Meta-Analyse für den Endpunkt PFS zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Capivasertib (HR [95%-KI]: 0,43 [0,30; 0,60]), ohne bedeutsame Heterogenität ($p = 0,72$). Der erhebliche Vorteil von Capivasertib im PFS zeigt sich mit einer vergleichbaren HR und ist somit gleichgerichtet zu den Ergebnissen der globalen Kohorte der RCT CAPItello-291 und der FAKTION-Studie. Auch in der China-Erweiterungskohorte von CAPItello-291 zeigt sich ein gleichgerichteter Effekt, der wegen des kleinen Stichprobenumfangs jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der RCTs CAPitello-291 und FAKTION sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand“

Studie	Operationalisierung
CAPitello-291	<p>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe) sowie jeweils einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden können. Im Rahmen der Symptomatik werden die drei Symptomskalen und die fünf Einzelsymptome betrachtet. Der globale Gesundheitsstatus sowie die Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 werden der Lebensqualität zugeordnet.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Version 3.0 wurde zu Baseline und nachfolgend alle 4 Wochen bis zur zweiten Progression, zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder zum Rückzug der Einwilligung erhoben.</p> <p>Die Auswertung der Fragen erfolgt gemäß EORTC Scoring Manual [43]. Die Skalen werden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus. Für die Symptomskalen und Einzelsymptome wurde die <u>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</u> analysiert.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Die Analyse erfolgte für die Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen, endokrine Therapie aBC) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte. Weiterhin sind Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Es gibt keine Unterschiede in der Operationalisierung des Endpunkts zwischen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Das HR wurde mithilfe eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells (Adjustierung nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profile-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests (Adjustierung nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) berechnet.</p> <p>Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Zunahme mit einer MID von ≥ 10 Punkten. Patient:innen, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. Patient:innen, die zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante</p>

Verschlechterung aufwiesen und am Leben waren (einschließlich Patient:innen, die aufgrund eines niedrigen Baseline-Scores keine Verschlechterung aufweisen können) oder die mehr als zwei Visiten verpasst haben, wurden zur letzten auswertbaren Bewertung zensiert. Patient:innen die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.

Datenschnitte:

Globale Kohorte: 15.08.2022 (primärer PFS-Datenschnitt)

China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023 (primärer PFS-Datenschnitt)

EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen

Definition:

Das Brustkrebs-spezifische Modul EORTC QLQ-BR23 besteht insgesamt aus 23 Fragen, die zu vier Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich, Belastung durch Haarausfall) und vier Funktionsskalen (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive) zusammengefasst werden. Im Rahmen der Symptomatik werden die vier Symptomskalen betrachtet. Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 werden der Lebensqualität zugeordnet.

Analyse und Erhebung:

Die Erhebung und Analyse erfolgt analog zum EORTC QLQ-C30.

Datenschnitte:

Globale Kohorte: 15.08.2022 (primärer PFS-Datenschnitt)

China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023 (primärer PFS-Datenschnitt)

EQ-5D-5L VAS

Definition:

Der EQ-5D-5L besteht aus einem deskriptiven System, welches 5 Dimensionen umfasst (Mobilität, Selbstfürsorge, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerz/Beschwerden und Angst/Depression) und der visuellen Analogskala (EQ-5D-5L VAS), die den aktuellen Gesundheitszustand des:der Patient:in widerspiegelt. Die Werte der VAS reichen von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand).

Analyse und Erhebung:

Die Erhebung und Analyse erfolgt analog zu den EORTC-Fragebögen, wobei für die EQ-5D-5L VAS eine MID von ≥ 15 Punkten gemäß IQWiG-Methodenpapier 7.0 herangezogen wurde [8].

Datenschnitte:

Globale Kohorte: 15.08.2022 (primärer PFS-Datenschnitt)

China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023 (primärer PFS-Datenschnitt)

Für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation der FAKTION-Studie liegen nur Daten zu den Endpunkten OS und PFS vor, sodass für die erhobenen Endpunkte/Messinstrumente zu Symptomatik und Gesundheitszustand keine meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien möglich ist [3].

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Symptomatik und Gesundheitszustand“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAPitello-291	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es gibt keine Unterschiede im Verzerrungspotential des Endpunkts „Symptomatik und Gesundheitszustand“ zwischen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPitello-291. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Die Analyse der Symptomatik und des Gesundheitszustands basiert auf der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Therapie aBC) und a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie; siehe Anhang 4-G) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Insgesamt liegen die Rücklaufquoten für die dargestellten Fragebögen in beiden Studienarmen zu Baseline bei über 70 % der jeweils auswertbaren Population (siehe Anhang 4-G). Dies entspricht den Anforderungen des Methodenpapiers des IQWiG [8], sodass die Daten dennoch aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial wird dadurch als **hoch** bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Symptomatik und Gesundheitszustand“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-BR23 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) und Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte) aus der RCT CAPItello-291

Studie: CAPItello-291 Messinstrument Kohorte Population Subskala	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen							
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
Ermüdung	117	72 (61,5)	1,9 [1,8; 2,7]	87	46 (52,9)	1,8 [1,0; 2,0]	0,92 [0,63; 1,35] 0,6769
Übelkeit und Erbrechen	117	70 (59,8)	1,9 [1,8; 3,6]	87	35 (40,2)	2,8 [2,0; 9,6]	1,38 [0,92; 2,11] 0,1437
Schmerz	117	58 (49,6)	4,6 [2,8; 9,3]	87	38 (43,7)	2,8 [1,9; 5,6]	0,71 [0,46; 1,09] 0,1194
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
Ermüdung	11	10 (90,9)	1,0 [0,9; 3,6]	6	2 (33,3)	1,9 [1,0; NE]	NC
Übelkeit und Erbrechen	11	10 (90,9)	0,9 [0,9; 5,5]	6	0	NE [NE; NE]	NC
Schmerz	11	9 (81,8)	1,0 [0,9; NE]	6	2 (33,3)	NE [NE; NE]	1,54 [0,32; 10,95] 0,6500
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome							
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
Appetitverlust	117	62 (53,0)	2,7 [1,9; 3,7]	87	30 (34,5)	6,7 [3,7; 10,1]	1,54 [1,0004; 2,43] 0,0594
Obstipation	117	32 (27,4)	NE [NE; NE]	87	30 (34,5)	5,6 [2,7; 12,9]	0,56 [0,33; 0,94] 0,0283
Diarrhoe	117	84 (71,8)	1,0 [1,0; 1,8]	87	26 (29,9)	10,2 [2,8; NE]	3,74 [2,42; 5,98] <0,0001
Dyspnoe	117	45 (38,5)	10,1 [4,7; 16,5]	87	29 (33,3)	6,5 [3,7; NE]	0,73 [0,45; 1,19] 0,2027

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: CAPItello-291 Messinstrument Kohorte Population Subskala	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Schlaflosigkeit	117	42 (35,9)	9,3 [5,6; 13,0]	87	29 (33,3)	6,5 [3,7; 12,0]	0,64 [0,39; 1,06] 0,0849
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
Appetitverlust	11	8 (72,7)	3,6 [0,9; 9,2]	6	0	NE [NE; NE]	NC
Obstipation	11	4 (36,4)	12,9 [1,0; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	1,10 [0,11; 23,81] 0,9358
Diarrhoe	11	7 (63,6)	3,6 [0,9; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	NC
Dyspnoe	11	5 (45,5)	7,4 [0,9; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	1,97 [0,28; 39,34] 0,5458
Schlaflosigkeit	11	5 (45,5)	4,7 [0,9; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	1,67 [0,21; 34,52] 0,6573
EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen							
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	117	49 (41,9)	5,8 [2,8; 12,0]	87	26 (29,9)	6,4 [3,8; 9,1]	1,18 [0,73; 1,94] 0,5429
Symptome im Brustbereich	117	29 (24,8)	NE [NE; NE]	87	19 (21,8)	NE [NE; NE]	0,63 [0,34; 1,19] 0,1490
Symptome im Armbereich	117	53 (45,3)	4,6 [2,8; 13,4]	87	32 (36,8)	4,5 [1,9; 5,6]	0,85 [0,54; 1,35] 0,4840
Belastung durch Haarausfall	117	8 (6,8)	7,3 [2,7; NE]	87	9 (10,3)	NE [NE; NE]	0,75 [0,27; 2,10] 0,5796
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	11	8 (72,7)	3,7 [1,0; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	2,86 [0,45; 55,23] 0,3212
Symptome im Brustbereich	11	4 (36,4)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	1,41 [0,13; 30,60] 0,7822
Symptome im Armbereich	11	8 (72,7)	3,6 [0,9; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	3,25 [0,51; 63,01] 0,2610
Belastung durch Haarausfall	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	NC

Studie: CAPItello-291 Messinstrument Kohorte Population Subskala	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
EQ-5D-5L VAS							
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
EQ-5D-5L VAS	117	45 (38,5)	6,4 [2,8; NE]	87	26 (29,9)	9,3 [3,6; NE]	1,04 [0,64; 1,71] 0,8995
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
EQ-5D-5L VAS	11	8 (72,7)	1,8 [0,9; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	3,25 [0,51; 63,01] 0,2610
Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Datenschnitt CAPItello-291 - China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023							
a: Kaplan-Meier-Methode b: Analyse mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells (Adjustierung nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten <i>Log-Rank-Tests</i> durchgeführt (Adjustierung nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein). d: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.							
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.2.1.1, Tabelle 2.2.2.1, Tabelle 2.2.3.1, Tabelle 2.2.4.1, Tabelle 2.2.5.1 und Tabelle 2.2.6.1							

Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

CAPItello-291 – Globale Kohorte

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bzw. war aufgrund zu weniger Ereignisse keine HR berechenbar.

EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome*CAPitello-291 – Globale Kohorte*

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptoms Obstipation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Capivasertib + FUL (HR [95%-KI]: 0,56 [0,33; 0,94]; p=0,0283).

Für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 zeigt sich 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).

Für alle weiteren Symptome zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

CAPitello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für keines der Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bzw. war aufgrund zu weniger Ereignisse keine HR berechenbar.

EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen*CAPitello-291 – Globale Kohorte*

Für den Fragebogen EORTC QLQ-BR23 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

CAPitello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für den Fragebogen EORTC QLQ-BR23 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bzw. war aufgrund zu weniger Ereignisse keine HR berechenbar.

EQ-5D-5L VAS*CAPitello-291 – Globale Kohorte*

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

CAPitello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30, für welche zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied besteht, sind im Folgenden dargestellt. In Anhang 4-G sind alle Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

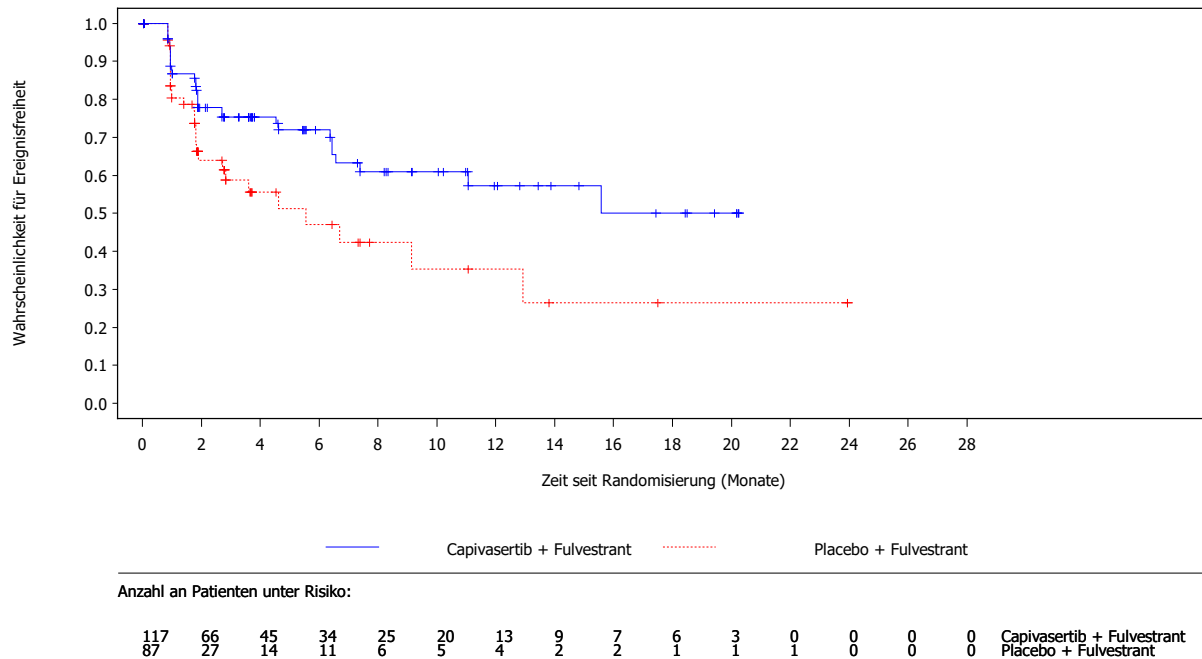


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Obstipation** des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.1.2.13

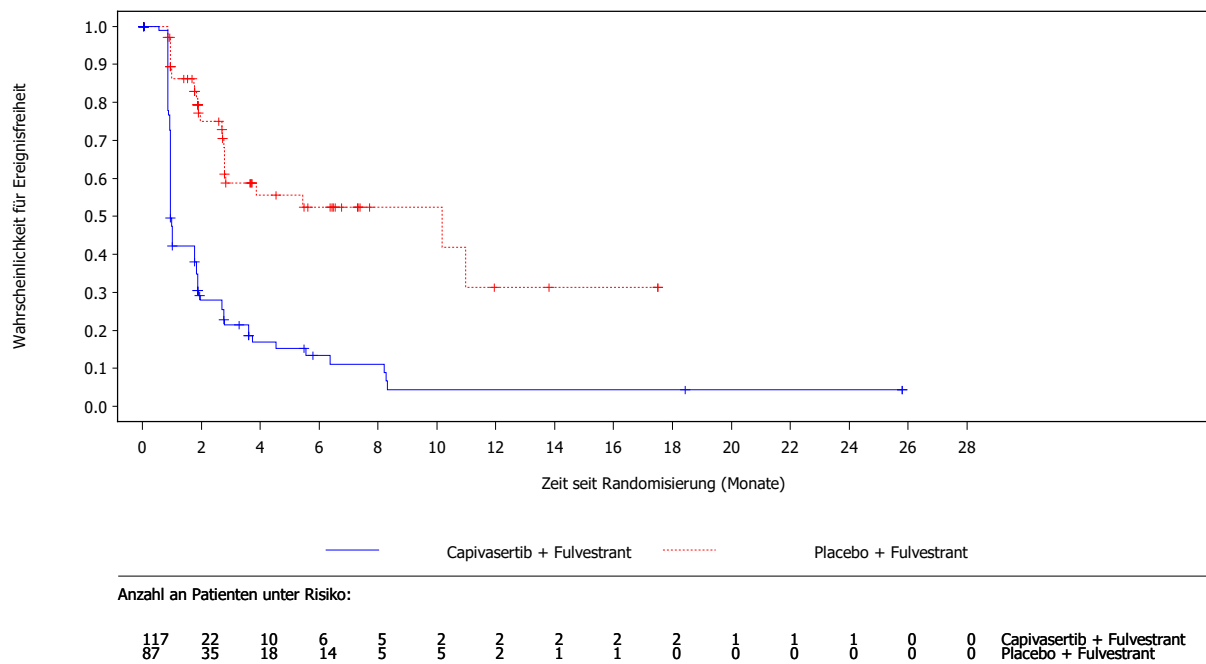


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Diarrhoe** des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPitello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.1.2.14

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte für die Teilpopulation b2 in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation der FAKTION-Studie liegen nur Daten zu den Endpunkten OS und PFS vor, sodass für die erhobenen Endpunkte/Messinstrumente zu Symptomatik und Gesundheitszustand keine meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien möglich ist [3].

Populations- und Designcharakteristika und Studienresultate der beiden Kohorten sind für die einzelnen Endpunkte als hinreichend homogen anzusehen. Die Auswertung der beiden Kohorten erfolgte in separaten CSRs und die Datenschnitte fanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt [15]. Daher werden die Analysedaten für beide Kohorten für die Teilpopulation b2 im Folgenden ebenfalls getrennt dargestellt. Eine Meta-Analyse kann nur für diejenigen Ereignisse dargestellt werden, für die sowohl in der globalen Kohorte als auch in der China-Erweiterungskohorte Ergebnisse vorliegen. Für alle weiteren Ereignisse wird zur Ableitung des Zusatznutzens auf die Ergebnisse der globalen Kohorte abgestellt.

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte für die Teilpopulation b2 der CAPItello-291-Studie basiert auf einem FEM gemäß der DerSimonian-Laird Methode. Im Falle bedeutsamer statistischer Heterogenität (p -Wert des Heterogenitätstests $<0,05$) wird bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanten Ergebnissen in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80 % am Gesamtschätzer haben. Anderenfalls wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Für die Teilpopulation a2 konnte aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in den Kohorten der CAPItello-291-Studie keine Meta-Analyse erfolgen.

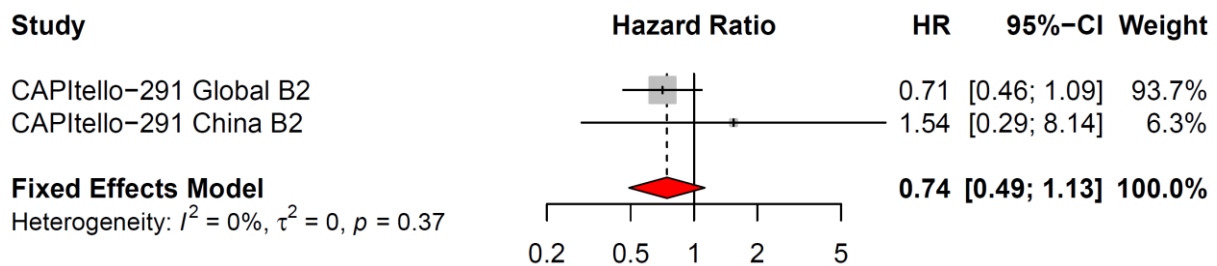
Analyse der Zeit bis zur ersten VerschlechterungEORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Abbildung 18: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Symptomskala Schmerz** des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.12.14

Die Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt für die Symptomskala Schmerz – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,37$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,74 [0,49; 1,13]).

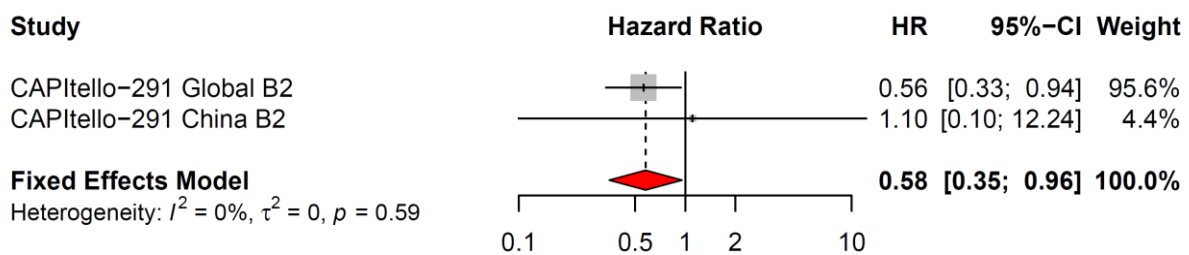
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome

Abbildung 19: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Obstipation** des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.12.20

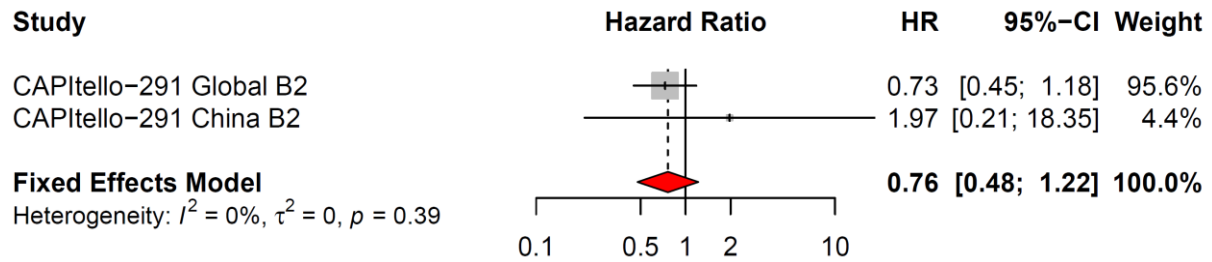


Abbildung 20: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Dyspnoe** des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.12.16

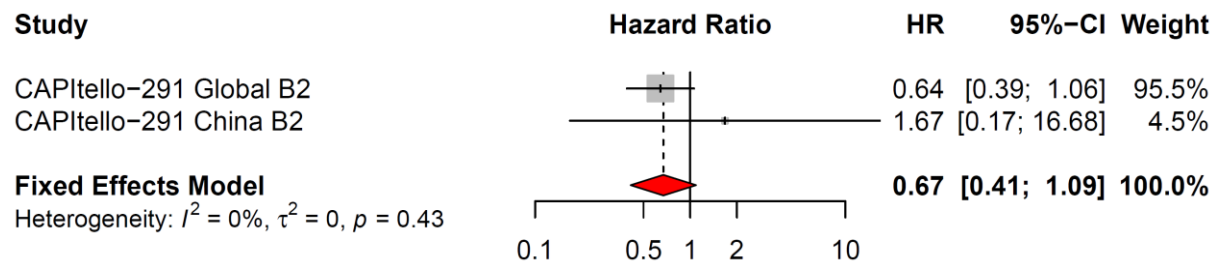


Abbildung 21: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Schlaflosigkeit** des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.12.18

Die Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 zeigt für das Symptom Obstipation – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,59$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Capivasertib + FUL (HR [95%-KI]: 0,58 [0,35; 0,96]).

In allen weiteren durchgeführten Meta-Analysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

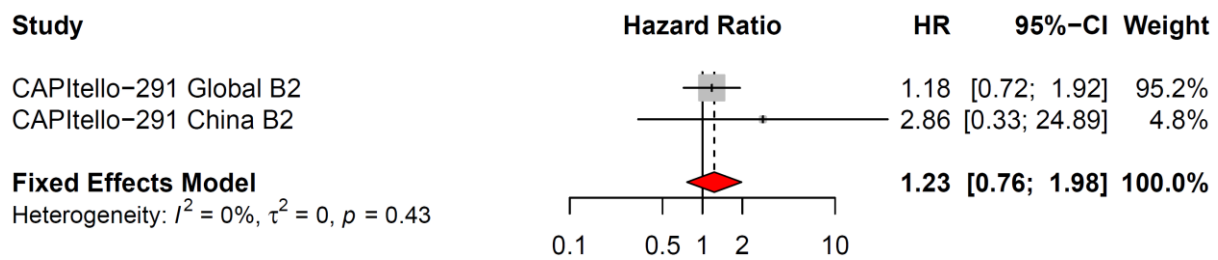
EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen

Abbildung 22: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie** des EORTC QLQ-BR23 aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.13.6

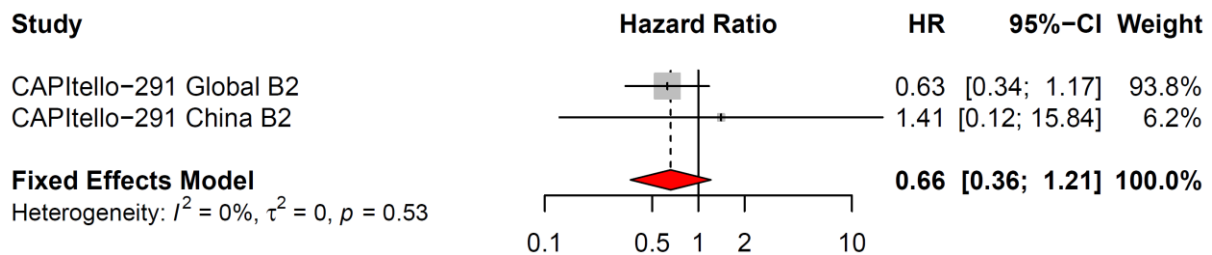


Abbildung 23: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Symptomskala Symptome im Brustbereich** des EORTC QLQ-BR23 aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.13.8

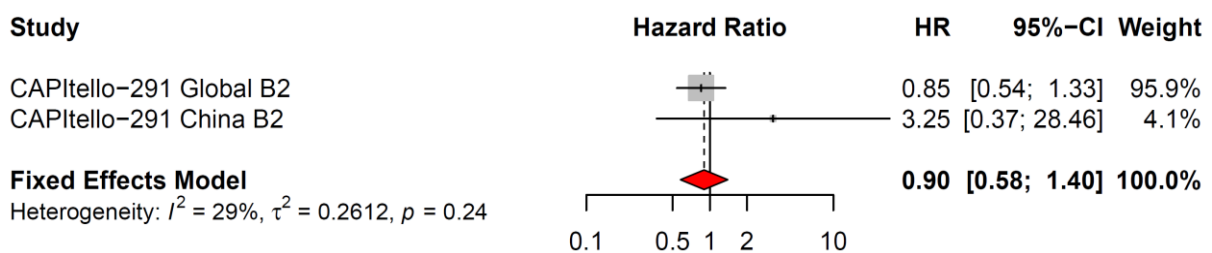


Abbildung 24: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Symptomskala Symptome im Armbereich** des EORTC QLQ-BR23 aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.13.10

Die Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 zeigt für keine der Symptomskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

EQ-5D-5L VAS

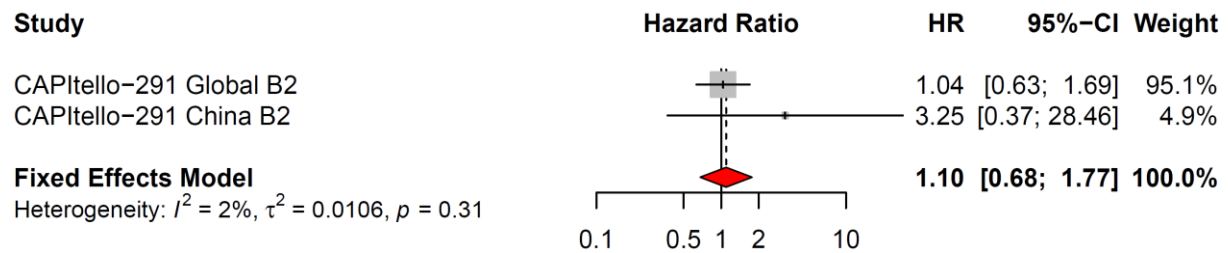


Abbildung 25: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.14.2

Die Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,31$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,10 [0,68; 1,77]).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der RCT CAPitello-291 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
CAPitello-291	<p>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe) sowie jeweils einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Funktionsskalen sowie der globale Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 werden der Lebensqualität zugeordnet.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Version 3.0 wurde zu Baseline und nachfolgend alle 4 Wochen bis zur zweiten Progression, zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder zum Rückzug der Einwilligung erhoben.</p> <p>Die Auswertung der Fragen erfolgt gemäß EORTC Scoring Manual [43]. Die Skalen werden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus. Es wurde die <u>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</u> analysiert.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Die Analyse erfolgte für die Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen, endokrine Therapie aBC) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte. Weiterhin sind Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Es gibt keine Unterschiede in der Operationalisierung des Endpunkts zwischen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Das HR wurde mithilfe eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells (Adjustierung nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profile-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests (Adjustierung nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) berechnet.</p> <p>Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Zunahme mit einer MID von ≥ 10 Punkten. Patient:innen, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. Patient:innen, die zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und am Leben waren (einschließlich Patient:innen, die aufgrund eines niedrigen Baseline-Scores keine Verschlechterung aufweisen können) oder die mehr als zwei Visiten verpasst haben, wurden zur letzten auswertbaren Bewertung zensiert. Patient:innen</p>

<p>die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> Globale Kohorte: 15.08.2022 (primärer PFS-Datenschnitt) China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023 (primärer PFS-Datenschnitt)</p>
<p>EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen</p> <p><u>Definition:</u> Das Brustkrebs-spezifische Modul EORTC QLQ-BR23 besteht insgesamt aus 23 Fragen, die zu vier Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich, Belastung durch Haarausfall) und vier Funktionsskalen (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive) zusammengefasst werden. Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 werden der Lebensqualität zugeordnet.</p> <p><u>Analyse und Erhebung</u> Die Erhebung und Analyse erfolgt analog zum EORTC QLQ-C30.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> Globale Kohorte: 15.08.2022 (primärer PFS-Datenschnitt) China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023 (primärer PFS-Datenschnitt)</p>
<p>Für die <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation der FAKTION-Studie liegen nur Daten zu den Endpunkten OS und PFS vor, sodass für die erhobenen Endpunkte/Messinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien möglich ist [3].</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAPitello-291	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es gibt keine Unterschiede im Verzerrungspotential des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zwischen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Therapie aBC) und a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie; siehe Anhang 4-G) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Insgesamt liegen die Rücklaufquoten für die dargestellten Fragebögen in beiden Studienarmen zu Baseline bei über 70 % der jeweils auswertbaren Population (siehe Anhang 4-G). Dies entspricht den Anforderungen des Methodenpapiers des IQWiG [8], sodass die Daten dennoch aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial wird deshalb als **hoch** bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CAPItello-291 Messinstrument Kohorte Population Subskala	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus							
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2 ^d							
Globaler Gesundheitsstatus	117	51 (43,6)	5,6 [3,3; 12,0]	87	30 (34,5)	3,7 [1,9; NE]	1,00 [0,63; 1,61] 0,9908
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2 ^d							
Globaler Gesundheitsstatus	11	8 (72,7)	1,0 [0,9; NE]	6	2 (33,3)	NE [NE; NE]	1,27 [0,24; 9,33] 0,7869

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: CAPItello-291 Messinstrument Kohorte Population Subskala	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen							
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
Physische Funktion	117	49 (41,9)	5,6 [4,6;13,9]	87	37 (42,5)	3,6 [2,7; 7,4]	0,65 [0,42; 1,02] 0,0595
Rollenfunktion	117	62 (53,0)	2,8 [1,9; 5,6]	87	43 (49,4)	2,6 [1,8; 4,6]	0,81 [0,54; 1,22] 0,3209
Kognitive Funktion	117	47 (40,2)	4,7 [2,8; NE]	87	37 (42,5)	2,8 [2,0; 4,6]	0,76 [0,49; 1,18] 0,2123
Emotionale Funktion	117	45 (38,5)	7,3 [4,6; NE]	87	32 (36,8)	4,7 [3,6; 9,7]	0,70 [0,44; 1,12] 0,1396
Soziale Funktion	117	70 (59,8)	2,7 [1,8; 3,7]	87	32 (36,8)	4,7 [1,9; NE]	1,49 [0,98; 2,31] 0,0757
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
Physische Funktion	11	8 (72,7)	0,9 [0,9; NE]	6	3 (50,0)	1,0 [0,9; NE]	1,54 [0,32; 10,95] 0,6067
Rollenfunktion	11	9 (81,8)	1,8 [0,9; 3,7]	6	3 (50,0)	2,8 [1,8; NE]	1,54 [0,32; 10,95] 0,6500
Kognitive Funktion	11	8 (72,7)	1,8 [0,9; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	3,46 [0,58; 65,82] 0,2181
Emotionale Funktion	11	6 (54,5)	4,6 [0,9; NE]	6	2 (33,3)	1,9 [1,9; NE]	1,05 [0,20; 7,75] 0,9535
Soziale Funktion	11	7 (63,6)	1,0 [0,9; NE]	6	2 (33,3)	3,7 [1,9; NE]	3,78 [0,63; 72,05] 0,2096
EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen							
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
Körperbild	117	42 (35,9)	13,7 [3,7; NE]	87	24 (27,6)	7,4 [4,6; NE]	1,07 [0,65; 1,82] 0,7961
Sexuelle Aktivität	117	18 (15,4)	NE [NE; NE]	87	14 (16,1)	NE [NE; NE]	0,66 [0,32; 1,36] 0,2471
Freude an Sex	117	7 (6,0)	4,7 [2,0; NE]	87	2 (2,3)	NE [NE; NE]	1,25 [0,28; 8,74] 0,7891
Zukunftsperspektive	117	38 (32,5)	11,9 [5,5; NE]	87	25 (28,7)	5,6 [3,7; NE]	0,82 [0,49; 1,40] 0,4617

Studie: CAPItello-291 Messinstrument Kohorte Population Subskala	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
Körperbild	11	8 (72,7)	4,6 [0,9; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	2,86 [0,45; 55,23] 0,3212
Sexuelle Aktivität	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	NC
Freude an Sex	11	0	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	NC
Zukunftsperspektive	11	5 (45,5)	6,4 [0,9; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	2,33 [0,34; 46,22] 0,4407
Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Datenschnitt CAPItello-291 - China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023 a: Kaplan-Meier-Methode b: Analyse mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells (Adjustierung nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. c: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten <i>Log-Rank-Tests</i> durchgeführt (Adjustierung nach Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein). d: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.2.1.1, Tabelle 2.2.2.1, Tabelle 2.2.3.1 und Tabelle 2.2.4.1							

Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung

EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus

CAPItello-291 – Globale Kohorte

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95-%-KI]: 1,00 [0,63; 1,61]; p=0,9908).

CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95-%-KI]: 1,27 [0,24; 9,33]; p=0,7869).

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen***CAPitello-291 – Globale Kohorte***

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

CAPitello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen***CAPitello-291 – Globale Kohorte***

Für den Fragebogen EORTC QLQ-BR23 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

CAPitello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für den Fragebogen EORTC QLQ-BR23 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bzw. war aufgrund zu weniger Ereignisse keine HR berechenbar.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte für die Teilpopulation b2 in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation der FAKTION-Studie liegen nur Daten zu den Endpunkten OS und PFS vor, sodass für die erhobenen Endpunkte/Messinstrumente zu Symptomatik und Gesundheitszustand keine meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien möglich ist [3].

Populations- und Designcharakteristika als auch die Studienresultate der beiden Kohorten sind für die einzelnen Endpunkte als hinreichend homogen anzusehen. Die Auswertung der beiden Kohorten erfolgte in separaten CSRs und die Datenschnitte fanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt [15]. Daher werden die Analysedaten für beide Kohorten für die Teilpopulation b2 im Folgenden ebenfalls getrennt dargestellt. Eine Meta-Analyse kann nur für diejenigen Ereignisse dargestellt werden, für die sowohl in der globalen Kohorte als auch in der China-Erweiterungskohorte Ergebnisse vorliegen. Für alle weiteren Ereignisse wird zur Ableitung des Zusatznutzens auf die Ergebnisse der globalen Kohorte abgestellt.

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte für die Teilpopulation b2 der CAPItello-291-Studie basiert auf einem FEM gemäß der DerSimonian-Laird Methode. Im Falle bedeutsamer statistischer Heterogenität (p -Wert des Heterogenitätstests $<0,05$) wird bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanten Ergebnissen in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80 % am Gesamtschätzer haben. Anderenfalls wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Für die Teilpopulation a2 konnte aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in den Kohorten der CAPItello-291-Studie keine Meta-Analyse erfolgen.

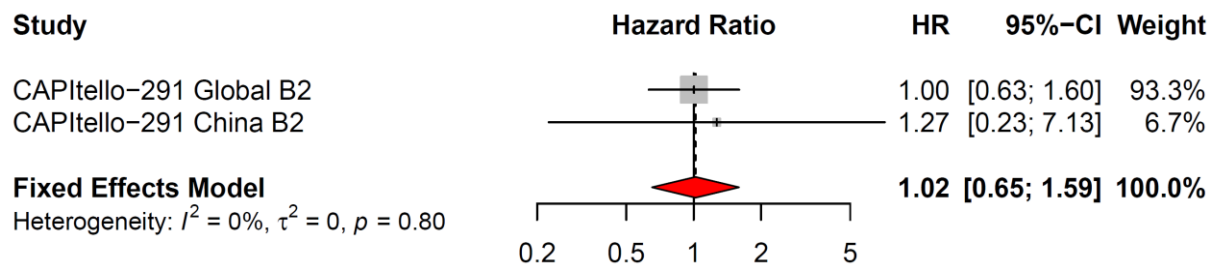
Analyse der Zeit bis zur ersten VerschlechterungEORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus

Abbildung 26: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **globalen Gesundheitsstatus** des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.12.2

Die Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,80$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,02 [0,65; 1,59]).

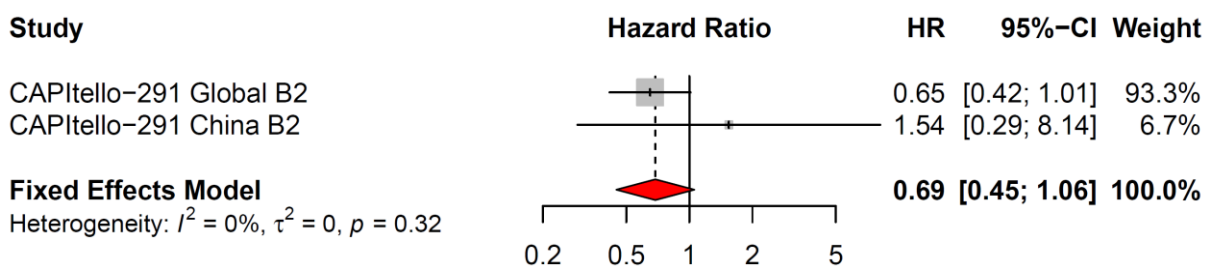
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

Abbildung 27: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala physische Funktion** des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.12.4

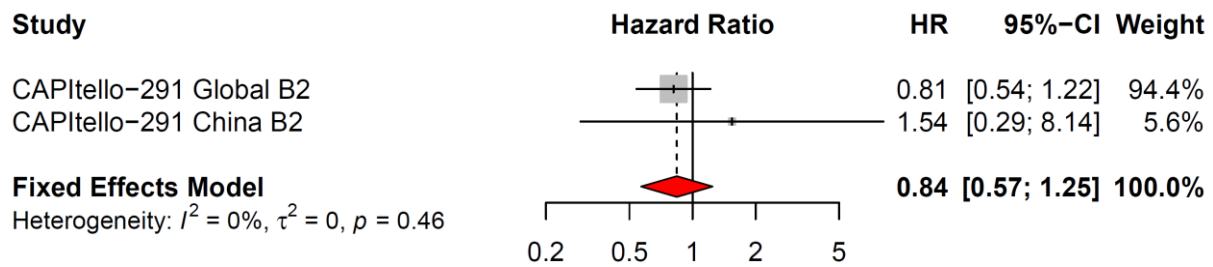


Abbildung 28: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala Rollenfunktion** des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.12.6

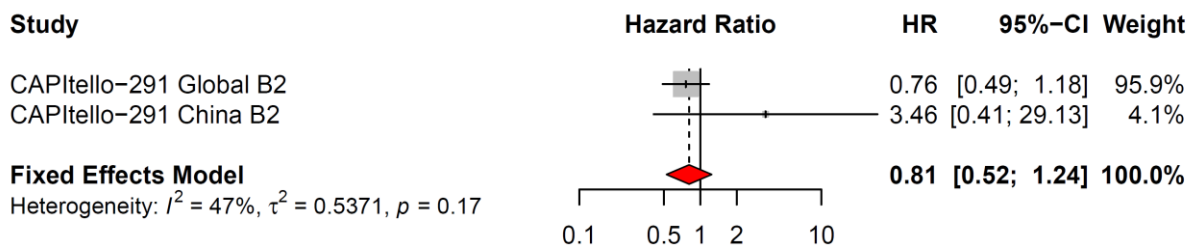


Abbildung 29: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala kognitive Funktion** des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.12.8

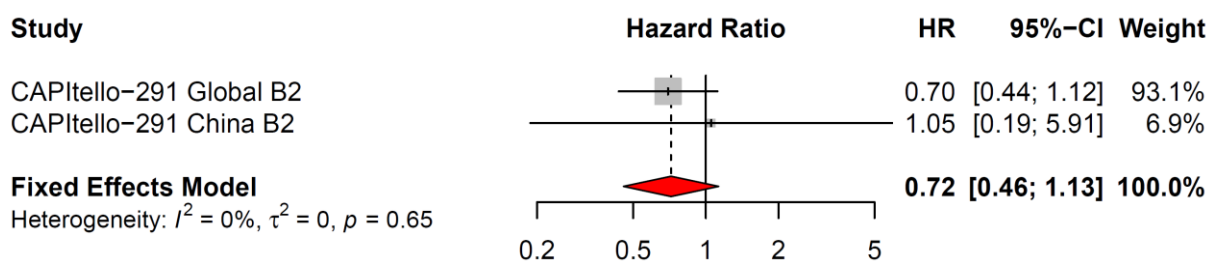


Abbildung 30: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala emotionale Funktion** des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.12.10

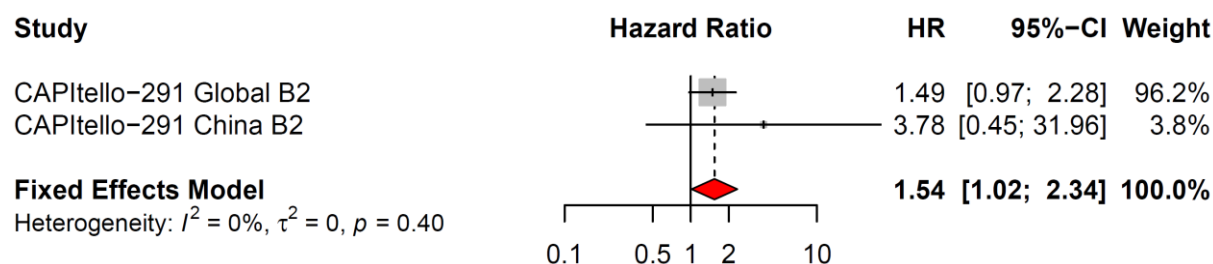


Abbildung 31: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala soziale Funktion** des EORTC QLQ-C30 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.12.12

Die Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt für die Funktionsskala soziale Funktion – 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]).

In allen weiteren durchgeführten Meta-Analysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

EORTC QLO-BR23 – Funktionsskalen

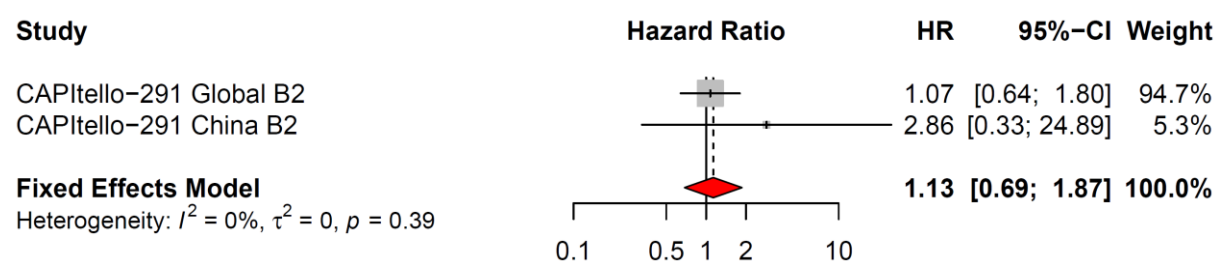


Abbildung 32: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala Körperbild** des EORTC QLQ-BR23 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.13.2

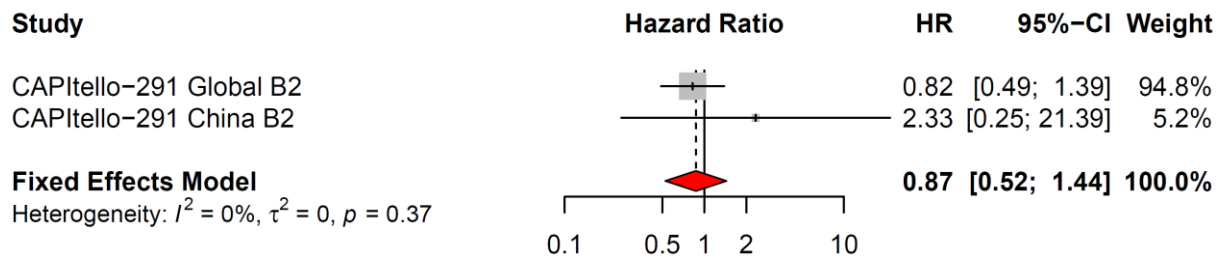


Abbildung 33: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala Zukunftsperspektive** des EORTC QLQ-BR23 aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.13.4

Die Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 zeigt für keine der Funktionsskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der RCT CAPItello-291 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
CAPItello-291	<p><u>Definition:</u> In die Analyse gingen alle UE ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach Abbruch der Studienmedikation oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder bis zum Tod auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p><u>Erhebung:</u> UEs wurden durch Patient:innen selbst oder, falls nötig, durch Betreuer:innen, Stellvertreter:innen oder gesetzliche Vertreter:innen der Patient:innen berichtet. Die Erhebung erfolgte durch verblindetes Prüfpersonal zu jeder Visite. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 25.0, die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 5.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u> Die Analyse der UE erfolgte für die Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen, endokrine Vortherapie aBC) des <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Sicherheitsanalysesets (<i>altered Safety Analysis Set</i>, aSAS) der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte. Weiterhin sind Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) des aSAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Das aSAS umfasst alle Patient:innen der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Patient:innen wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Es gibt keine Unterschiede in der Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ zwischen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Für unerwünschte Ereignisse werden Ereigniszeitanalysen herangezogen. Die <i>Hazard Ratio</i> (HR) und das dazugehörige 95%-KI werden mittels U- und V-Statistik unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Die statistische Signifikanz wird mit Hilfe eines zweiseitigen unstratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt. Darüber hinaus wird für jeden Studienarm die Anzahl an Patient:innen, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patient:innen mit einem Ereignis und die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p>

Folgende Ereignisse werden dargestellt:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE):
 - UE
 - SUE
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Häufige UE; Auswertungen nach SOC und PT:
 - Häufige UE nach SOC und PT ^a
 - Häufige SUE nach SOC und PT ^b
 - Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ^b
- UESI nach Kategorie (*Grouped Term*, GT)
 - UESI nach GT
 - SUESI nach GT
 - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) nach GT

Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC und PT bzw. nach Kategorie (GT), in denen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen zeigen, werden aus Gründen der Übersichtlichkeit sowie der Navigierbarkeit des Dokuments in Anhang 4-G abgelegt.

Datenschnitte:

Globale Kohorte: 27.03.2023 (Sicherheitsdatenschnitt)

China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023 (Primärer PFS-Datenschnitt inklusive Erhebung von Sicherheitsdaten)

a: Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind.

b: Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem der Studienarme aufgetreten sind.

Für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation der FAKTION-Studie liegen nur Daten zu den Endpunkten OS und PFS vor. Vergleichende Sicherheitsdaten sind für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation im Rahmen der Sekundäranalyse nicht gesondert analysiert worden bzw. die entsprechenden Ergebnisse nicht in der Studienpublikation verfügbar und können, da es sich bei FAKTION um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat, demnach nicht für die bewertungsrelevante Studienpublikation dargestellt werden [3].

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CAPItello-291	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es gibt keine Unterschiede im Verzerrungspotential des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ zwischen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Analyse der UE erfolgte für die Teilpopulationen b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) und a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie; siehe Anhang 4-G) des *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Sicherheitsanalyseset (*altered Safety Analysis Set, aSAS*), welches alle randomisierten Patient:innen der globalen Kohorte bzw. der China-Erweiterungskohorte umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Somit wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Die mediane Behandlungsdauer ist im Capivasertib + FUL-Studienarm länger als im Placebo + FUL-Studienarm. Durch den längeren Beobachtungszeitraum im Capivasertib + FUL-Studienarm sind die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Capivasertib verzerrt. Aus diesem Grund wird gemäß den Anforderungen der Dossievorlage die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses analysiert. Insgesamt wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.5.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-33 liefert einen Überblick zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CAPItello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
UE	117	113 (96,6)	0,1 [0,1; 0,3]	86	74 (86,0)	0,5 [0,5; 0,9]	2,04 [1,51; 2,74] <0,0001
SUE	117	23 (19,7)	33,3 [NE; NE]	86	8 (9,3)	NE [NE; NE]	1,66 [0,79; 3,49] 0,1820
Therapieabbruch aufgrund UE	117	8 (6,8)	NE [NE; NE]	86	1 (1,2)	NE [NE; NE]	3,25 [0,84; 12,63] 0,0886
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	117	50 (42,7)	12,5 [8,2; NE]	86	14 (16,3)	NE [NE; NE]	2,33 [1,42; 3,84] 0,0009
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
UE	11	11 (100)	0,0 [0,0; 0,4]	6	6 (100)	0,0 [0,0; NE]	1,26 [0,45; 3,50] 0,6626
SUE	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,13 [0,17; 100,43] 0,3839
Therapieabbruch aufgrund UE	11	0 (0,0)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	NC
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	11	4 (36,4)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	5,08 [0,67; 38,29] 0,1146
Analysepopulation: aSAS Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023 Datenschnitt CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023							
In die Analyse gingen alle UE ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach Abbruch der Studienbehandlung oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder bis zum Tod auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Zeit bis zum Ereignis ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis nicht innerhalb von 30 Tagen (+ 7 Tagen) nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat.							
Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0							
Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capivasertib + FUL.							
a: Kaplan-Meier-Methode							
b: Analyse mittels U- und V-Statistik unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur. Das zugehörige 95-%-KI wurde ebenfalls mittels U- und V-Statistik ermittelt.							
c: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt.							

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	
Kohorte Teilpopulation Endpunkt							HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
<p>d: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Angang 4-G Tabelle 3.2.1.1, Tabelle 3.2.1.2, Tabelle 3.2.2.1, Tabelle 3.2.2.2, Tabelle 3.2.3.1, Tabelle 3.2.3.2, Tabelle 3.2.4.1 und Tabelle 3.2.4.2</p>							

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

CAPItello-291 – Globale Kohorte

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten bei 96,6 % der Patient:innen im Capiwasertib + FUL-Studienarm und bei 86,0 % der Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capiwasertib + FUL (HR [95%-KI]: 2,04 [1,51; 2,74]; p<0,0001).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 19,7 % der Patient:innen im Capiwasertib + FUL-Studienarm und bei 9,3 % der Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,66 [0,79; 3,49]; p = 0,1820).

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat im Capiwasertib + FUL-Studienarm bei 6,8 % der Patient:innen und im Placebo + FUL-Studienarm bei 1,2 % der Patient:innen auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 3,25 [0,84; 12,63]; p = 0,0886).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥3)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥3) traten bei 42,7 % der Patient:innen im Capiwasertib + FUL-Studienarm und bei 16,3 % der Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capiwasertib + FUL (HR [95%-KI]: 2,33 [1,42; 3,84]; p = 0,0009).

CAPitello-291 – China-Erweiterungskohorte

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Studienarmen in gleicher Häufigkeit auf (Capivasertib + FUL: 100 % versus Placebo + FUL: 100 %). Damit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,26 [0,45; 3,50]; $p = 0,6626$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 18,2 % der Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und bei keinem:r der Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 4,13 [0,17; 100,43]; $p = 0,3839$).

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat bei keinem:r der Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und bei keinem:r der Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm auf. Das HR und das dazugehörige 95%-KI sowie der p-Wert waren nicht berechenbar, sodass sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ergibt (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p = \text{NC}$).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) traten bei 36,4 % der Patient:innen im Capivasertib + FUL-Studienarm und bei keinem:r der Patient:innen im Placebo + FUL-Studienarm auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI] 5,08 [0,67; 38,29]; $p = 0,1146$).

In Abbildung 34 bis Abbildung 41 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse dargestellt.

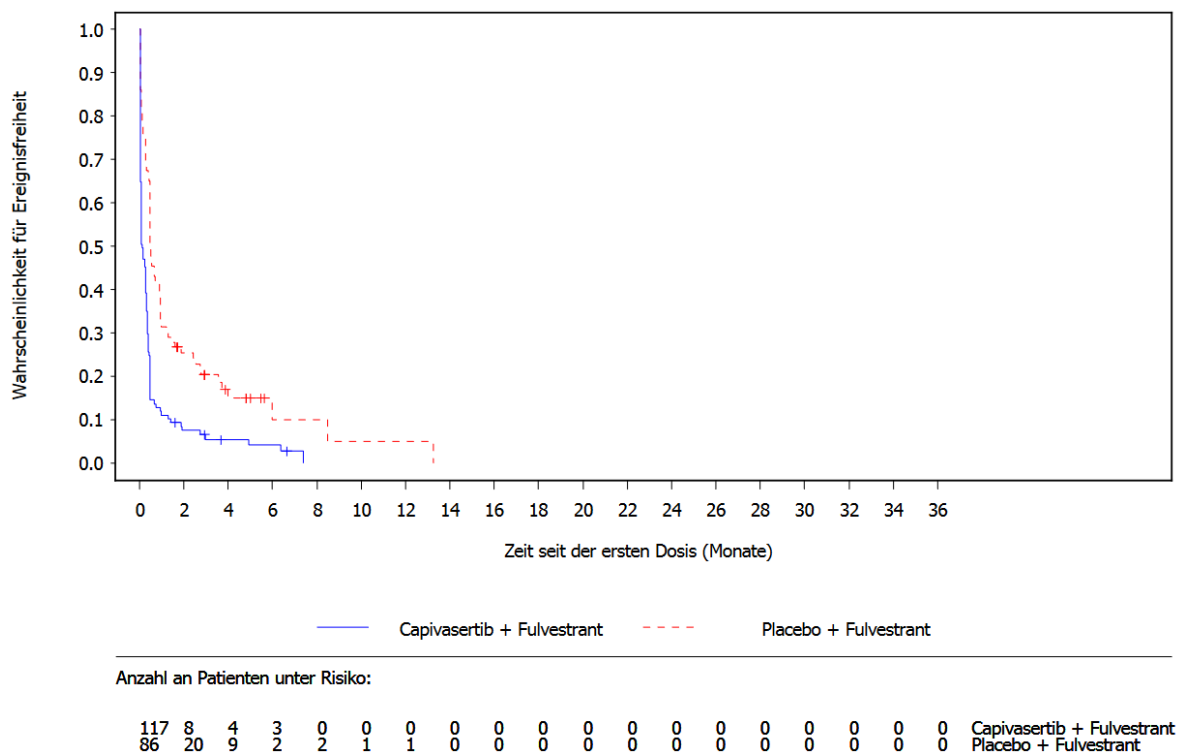


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.1

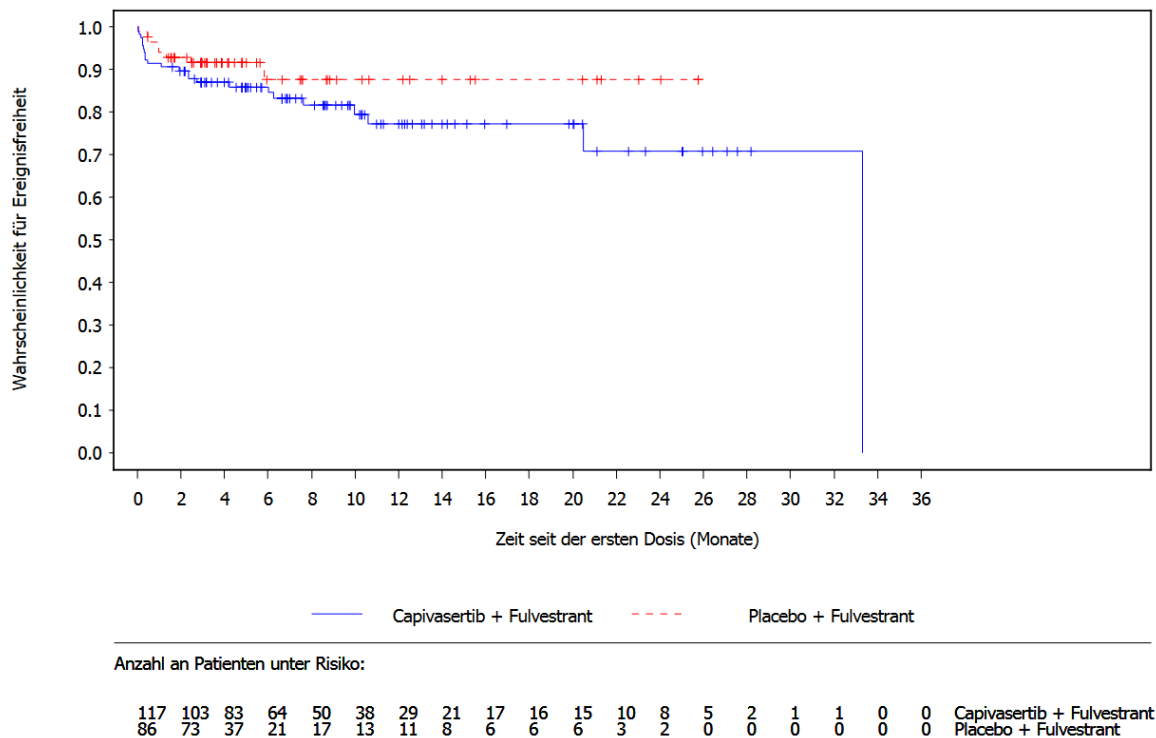


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.39

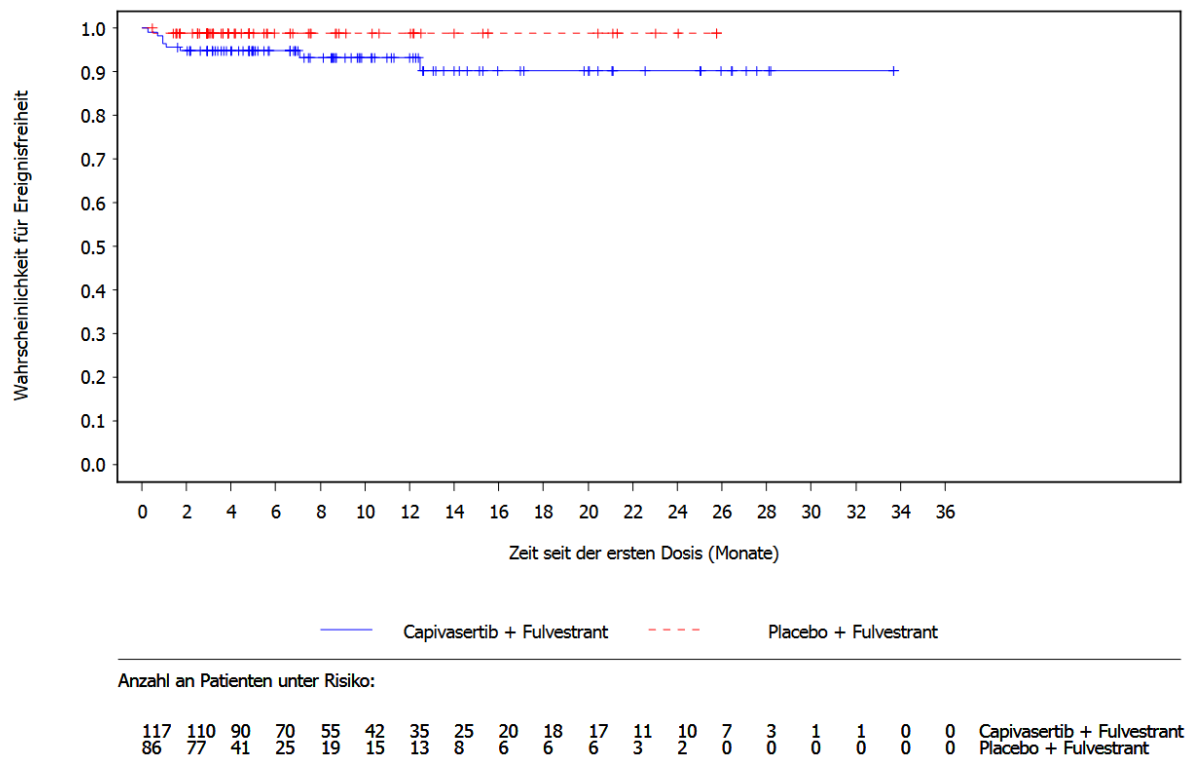


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.43

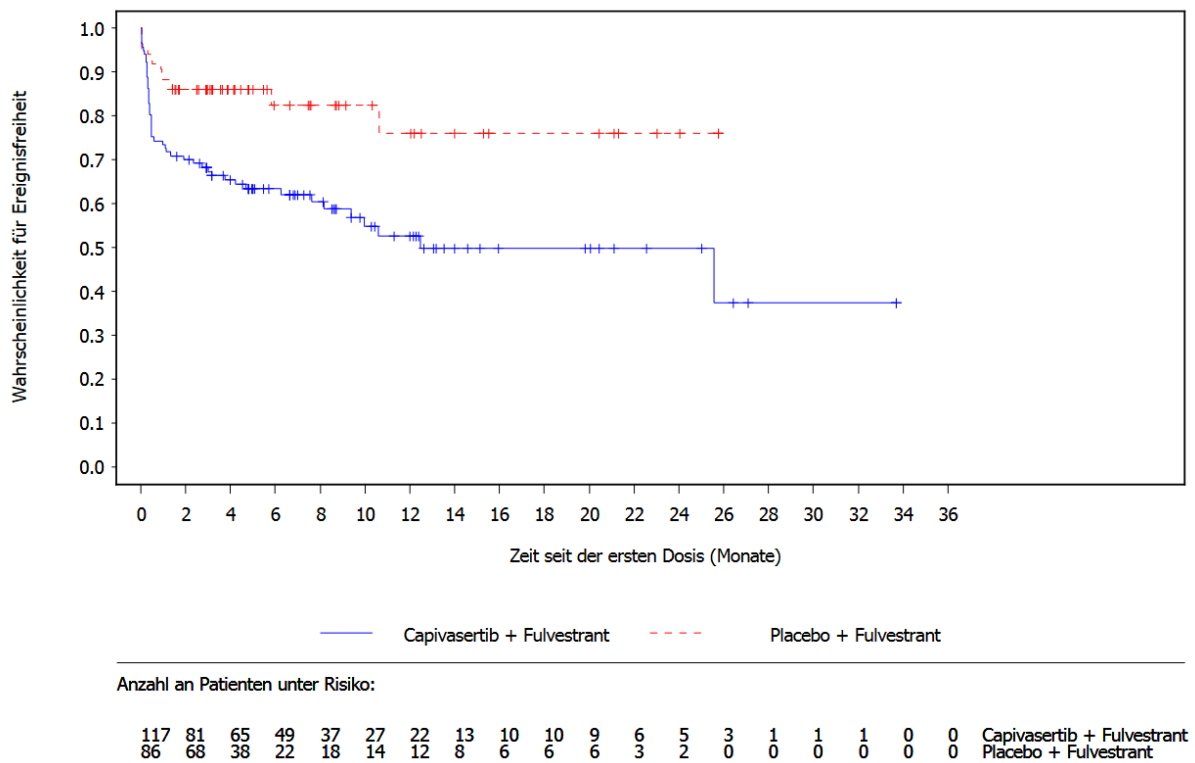


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPitello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.44

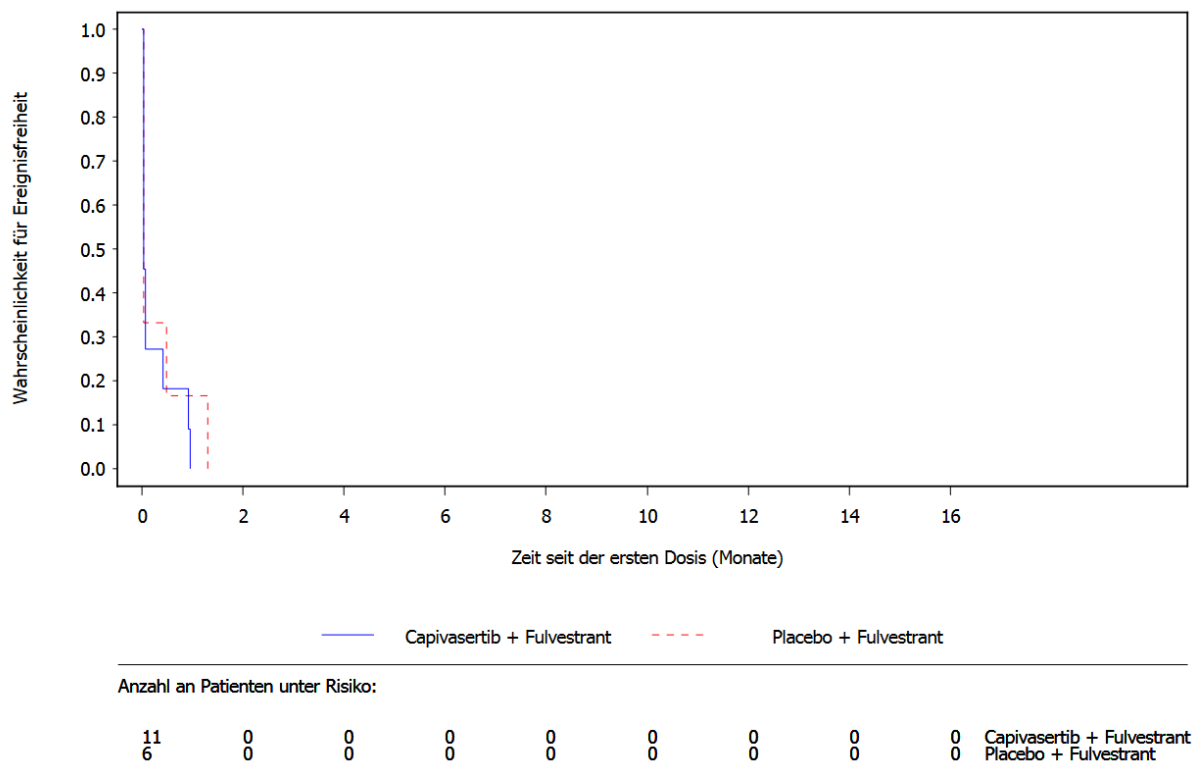


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.2.1

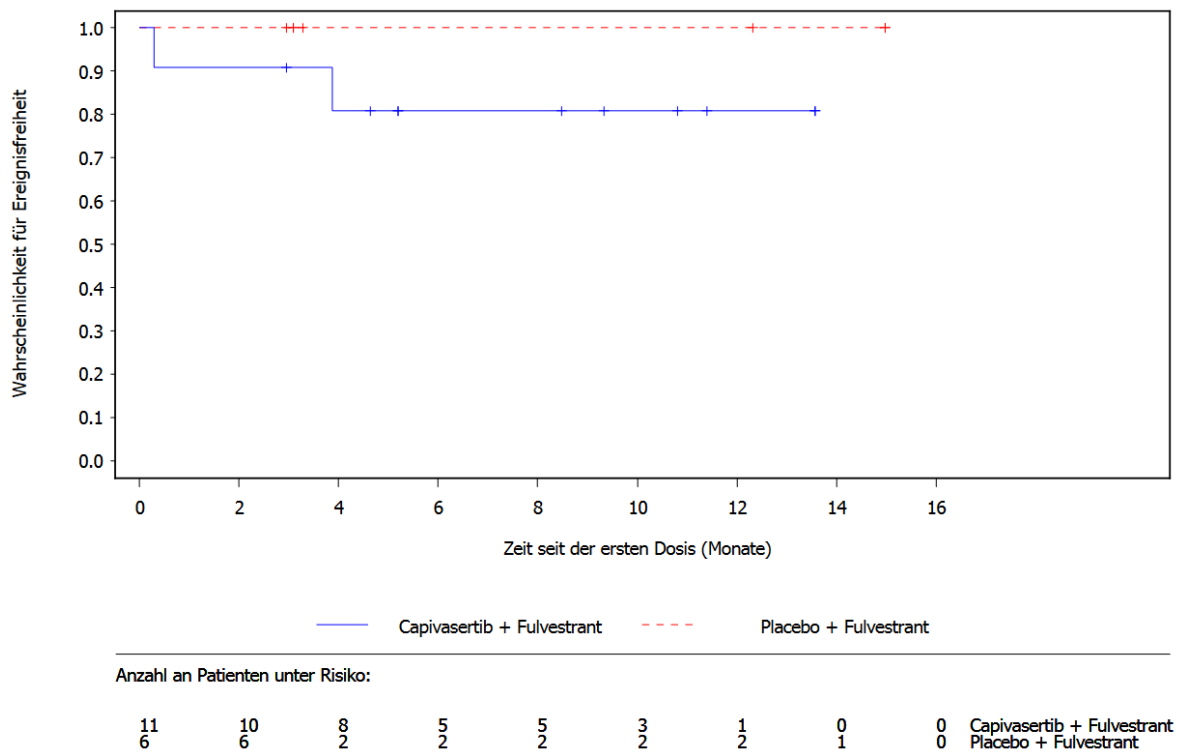


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.2.58

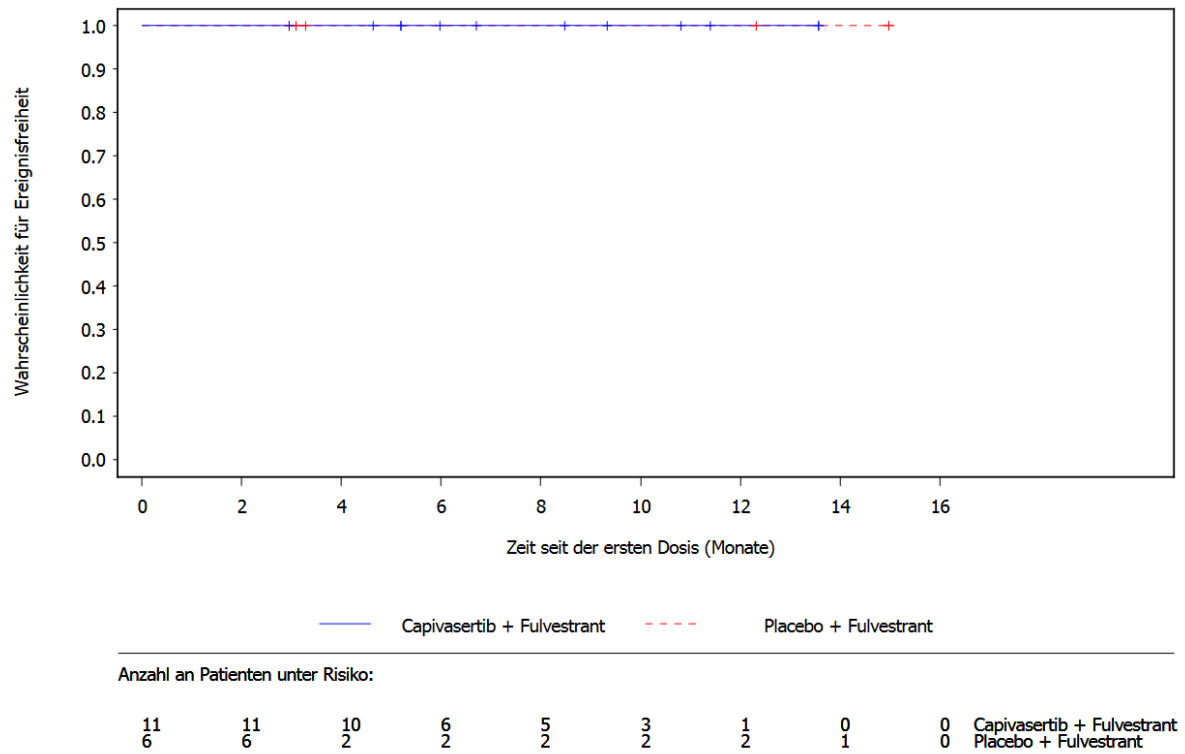


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.2.65

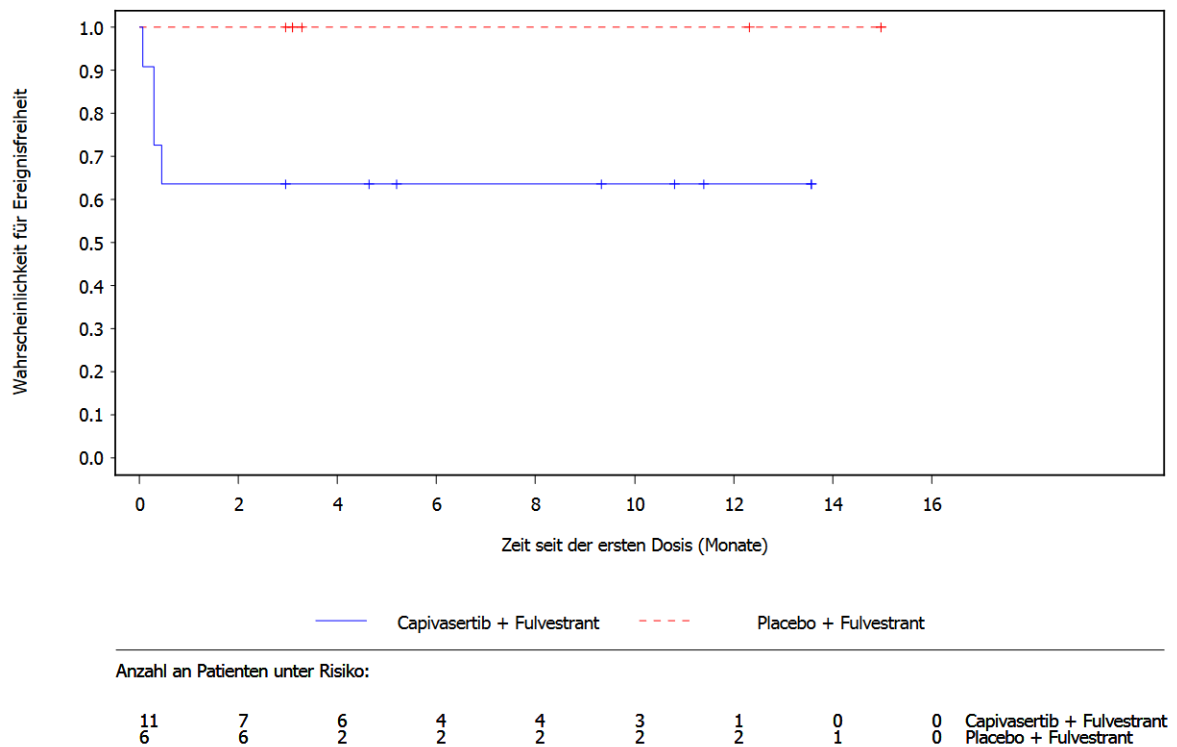


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.2.66

4.3.1.3.1.5.2 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-34 liefert einen Überblick zu häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem der Studienarme aufgetreten sind.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CAPItello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Kohorte Teilpopulation SOC PT							
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt	117	59 (50,4)	7,0 [3,7; NE]	86	34 (39,5)	13,3 [4,6; NE]	1,18 [0,78; 1,79] 0,4429
PT: Asthenie	117	20 (17,1)	NE [NE; NE]	86	16 (18,6)	NE [NE; NE]	0,72 [0,36; 1,43] 0,3536
PT: Ermüdung	117	28 (23,9)	NE [NE; NE]	86	11 (12,8)	NE [NE; NE]	1,58 [0,82; 3,01] 0,1697
PT: Fieber	117	10 (8,5)	NE [NE; NE]	86	3 (3,5)	NE [NE; NE]	1,93 [0,62 ;5,95] 0,2550
SOC: Augenerkrankungen							
Gesamt	117	12 (10,3)	NE [NE; NE]	86	3 (3,5)	NE [NE; NE]	2,08 [0,71;6,08] 0,1819
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt	117	25 (21,4)	NE [NE; NE]	86	21 (24,4)	NE [NE; NE]	0,63 [0,34;1,16] 0,1368
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamt	117	70 (59,8)	0,9 [0,5; 6,1]	86	15 (17,4)	NE [NE; NE]	3,59 [2,34;5,51] <0,0001
PT: Ausschlag	117	21 (17,9)	NE [NE; NE]	86	4 (4,7)	NE [NE; NE]	2,89 [1,30;6,43] 0,0092
PT: Ausschlag makulo-papulös	117	24 (20,5)	NE [NE; NE]	86	2 (2,3)	NE [NE; NE]	4,41 [2,03;9,58] 0,0002
PT: Pruritus	117	19 (16,2)	NE [NE; NE]	86	5 (5,8)	NE [NE; NE]	2,07 [0,90;4,77] 0,0885
PT: Trockene Haut	117	11 (9,4)	NE [NE; NE]	86	3 (3,5)	NE [NE; NE]	1,93 [0,64;5,80] 0,2424

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: CAPItello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	Kohorte Teilpopulation SOC PT	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]
<i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>							
Gesamt	117	16 (13,7)	NE [NE; NE]	86	5 (5,8)	NE [NE; NE]	1,87 [0,77;4,53] 0,1676
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>							
Gesamt	117	16 (13,7)	28,1 [25,6; NE]	86	7 (8,1)	NE [NE; NE]	1,27 [0,53;3,04] 0,5969
PT: Anämie	117	14 (12,0)	28,1 [22,3; NE]	86	6 (7,0)	NE [NE; NE]	1,19 [0,46;3,08] 0,7250
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>							
Gesamt	117	101 (86,3)	0,3 [0,1; 0,4]	86	43 (50,0)	3,7 [1,8; NE]	2,78 [2,00;3,88] <0,0001
PT: Diarrhoe	117	90 (76,9)	0,4 [0,2; 0,7]	86	19 (22,1)	NE [NE; NE]	4,36 [2,98;6,38] <0,0001
PT: Erbrechen	117	26 (22,2)	NE [NE; NE]	86	6 (7,0)	NE [NE; NE]	2,50 [1,23;5,09] 0,0116
PT: Obstipation	117	15 (12,8)	NE [NE; NE]	86	9 (10,5)	NE [NE; NE]	1,01 [0,44;2,32] 0,9872
PT: Stomatitis	117	22 (18,8)	NE [NE; NE]	86	2 (2,3)	NE [NE; NE]	4,02 [1,76;9,20] 0,0010
PT: Übelkeit	117	44 (37,6)	NE [NE; NE]	86	13 (15,1)	NE [NE; NE]	2,26 [1,34;3,83] 0,0024
<i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i>							
Gesamt	117	39 (33,3)	23,2 [11,1; NE]	86	21 (24,4)	NE [NE; NE]	1,14 [0,67;1,93] 0,6318
PT: Dysgeusie	117	10 (8,5)	NE [NE; NE]	86	0 (0,0)	NE [NE; NE]	5,18 [1,42;18,88] 0,0126
PT: Kopfschmerzen	117	20 (17,1)	NE [NE; NE]	86	10 (11,6)	NE [NE; NE]	1,19 [0,56;2,52] 0,6488
<i>SOC: Gefäßerkrankungen</i>							
Gesamt	117	15 (12,8)	NE [NE; NE]	86	11 (12,8)	NE [NE; NE]	0,83 [0,37;1,84] 0,6464
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>							
Gesamt	117	45 (38,5)	13,9 [9,1; 18,6]	86	15 (17,4)	19,3 [10,8; NE]	1,81 [1,07;3,06] 0,0270
PT: COVID-19	117	11 (9,4)	24,9 [22,8; NE]	86	2 (2,3)	NE [NE; NE]	1,62 [0,44;5,91] 0,4678

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: CAPitello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	Kohorte Teilpopulation SOC PT	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]
PT: Harnwegs- infektion	117	13 (11,1)	NE [NE; NE]	86	7 (8,1)	NE [NE; NE]	1,06 [0,42;2,67] 0,8997
SOC: Psychiatrische Erkrankungen							
Gesamt	117	11 (9,4)	NE [NE; NE]	86	9 (10,5)	NE [NE; NE]	0,69 [0,27;1,72] 0,4203
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Gesamt	117	45 (38,5)	15,2 [6,5; NE]	86	25 (29,1)	NE [NE; NE]	1,10 [0,68;1,79] 0,6993
PT: Arthralgie	117	18 (15,4)	NE [NE; NE]	86	9 (10,5)	NE [NE; NE]	1,16 [0,53;2,56] 0,7130
PT: Schmerz in einer Extremität	117	12 (10,3)	NE [NE; NE]	86	2 (2,3)	NE [NE; NE]	2,71 [0,91;8,06] 0,0742
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt	117	52 (44,4)	10,2 [5,5; NE]	86	15 (17,4)	NE [NE; NE]	2,30 [1,41;3,74] 0,0008
PT: Appetit vermindert	117	21 (17,9)	NE [NE; NE]	86	9 (10,5)	NE [NE; NE]	1,51 [0,72;3,15] 0,2731
PT: Hyperglykämie	117	20 (17,1)	NE [NE; NE]	86	3 (3,5)	NE [NE; NE]	3,27 [1,42;7,52] 0,0053
SOC: Untersuchungen							
Gesamt	117	37 (31,6)	NE [NE; NE]	86	16 (18,6)	NE [NE; NE]	1,53 [0,88;2,65] 0,1338
PT: Alaninamino- transferase erhöht	117	11 (9,4)	NE [NE; NE]	86	5 (5,8)	NE [NE; NE]	1,39 [0,51;3,83] 0,5231
PT: Aspartatamino- transferase erhöht	117	14 (12,0)	NE [NE; NE]	86	8 (9,3)	NE [NE; NE]	1,08 [0,45;2,56] 0,8669
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt	11	6 (54,5)	11,2 [0,4; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	2,99 [0,62; 14,44] 0,1719
PT: Fieber	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,82 [0,27; 86,00] 0,2846
PT: Grippeähnliche Erkrankung	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	3,54 [0,11; 109,49] 0,4701
PT: Schmerz	11	0	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,06 [0,00; 3,55] 0,1757

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: CAPItello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	Kohorte Teilpopulation SOC PT	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]
<i>SOC: Endokrine Erkrankungen</i>							
Gesamt	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,27 [0,01; 6,86] 0,4280
PT: Hypothyreose	11	0	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,06 [0,00; 3,55] 0,1757
<i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>							
Gesamt	11	4 (36,4)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	2,21 [0,37; 13,41] 0,3872
PT: Pneumonitis	11	0	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,06 [0,00; 3,55] 0,1757
PT: Schmerzen im Oropharynx	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,82 [0,27; 86,00] 0,2846
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>							
Gesamt	11	9 (81,8)	0,4 [0,3;7,8]	6	0	NE [NE; NE]	6,59 [1,74; 24,87] 0,0054
PT: Ausschlag	11	5 (45,5)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	5,28 [0,88; 31,80] 0,0691
PT: Ausschlag makulopapulös	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,82 [0,27; 86,00] 0,2846
PT: Erythem	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,38 [0,22; 86,25] 0,3315
<i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>							
Gesamt	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [NE; NE]	0,30 [0,05; 1,93] 0,2042
PT: Albuminurie	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	1,04 [0,06; 19,36] 0,9767
PT: Proteinurie	11	0	NE [NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [NE; NE]	0,04 [0,00; 0,46] 0,0097
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>							
Gesamt	11	6 (54,5)	8,3 [0,9; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	2,51 [0,53; 11,99] 0,2481
PT: Anämie	11	5 (45,5)	8,3 [1,8; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	2,09 [0,38; 11,69] 0,3992
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>							
Gesamt	11	8 (72,7)	0,1 [0,1; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	4,49 [1,18; 17,16] 0,0280

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: CAPitello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	Kohorte Teilpopulation SOC PT	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]
PT: Diarrhoe	11	8 (72,7)	0,3 [0,1; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	4,59 [1,20; 17,49] 0,0255
PT: Mundulzeration	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,82 [0,27; 86,00] 0,2846
PT: Übelkeit	11	4 (36,4)	13,1 [0,1; NE]	6	0	NE [NE; NE]	5,43 [0,73; 40,71] 0,0995
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt	11	3 (27,3)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,44 [0,37; 53,18] 0,2396
PT: Kopfschmerzen	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,82 [0,27; 86,00] 0,2846
SOC: Herzerkrankungen							
Gesamt	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,27 [0,01; 6,86] 0,4280
PT: Tachykardie	11	0	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,06 [0,00; 3,55] 0,1757
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	11	7 (63,6)	2,2 [0,2; NE]	6	4 (66,7)	6,6 [0,0; NE]	1,06 [0,31; 3,65] 0,9205
PT: COVID-19	11	3 (27,3)	12,4 [2,2; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	1,20 [0,12; 12,43] 0,8787
PT: Harnwegs- infektion	11	4 (36,4)	NE [NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [NE; NE]	0,91 [0,16; 5,25] 0,9134
PT: Pneumonie durch Bakterien	11	0	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,06 [0,00; 3,55] 0,1757
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Gesamt	11	3 (27,3)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	1,63 [0,20; 13,31] 0,6469
PT: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	11	0	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,08 [0,00; 4,49] 0,2207
PT: Knochenschmerzen	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,13 [0,17; 100,43] 0,3839
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt	11	9 (81,8)	0,9 [0,0; 2,9]	6	5 (83,3)	1,0 [0,0; NE]	1,13 [0,38; 3,34] 0,8250
PT: Hyperalbuminämie	11	4 (36,4)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	1,57 [0,22; 11,19] 0,6521

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: CAPItello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	Kohorte Teilpopulation SOC PT	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]
PT: Hyperglykämie	11	6 (54,5)	1,4 [0,0; NE]	6	3 (50,0)	NE [NE; NE]	1,26 [0,33; 4,85] 0,7325
PT: Hyperkalzämie	11	0	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,06 [0,00; 3,55] 0,1757
PT: Hyperphosphatämie	11	0	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,06 [0,00; 3,55] 0,1757
PT: Hypertriglyceridämie	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,74 [0,04; 12,51] 0,8316
PT: Hypokaliämie	11	5 (45,5)	8,3 [0,9; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	3,16 [0,61; 16,48] 0,1716
PT: Hyperkalzämie	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,82 [0,27; 86,00] 0,2846
PT: Hyponatriämie	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,38 [0,22; 86,25] 0,3315
PT: Hypophosphatämie	11	3 (27,3)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,80 [0,07; 9,21] 0,8615
SOC: Untersuchungen							
Gesamt	11	9 (81,8)	1,4 [0,5; 3,9]	6	6 (100)	0,7 [0,0; NE]	0,63 [0,21; 1,93] 0,4220
PT: Alaninamino- transferase erhöht	11	0	NE [NE; NE]	6	3 (50,0)	NE [NE; NE]	0,06 [0,01; 0,63] 0,0190
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11	0	NE [NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [NE; NE]	0,05 [0,00; 0,94] 0,0450
PT: Aspartatamino- transferase erhöht	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [NE; NE]	0,19 [0,02; 2,18] 0,1815
PT: Bilirubin im Blut erhöht	11	0	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,06 [0,00; 3,55] 0,1757
PT: Blut im Urin nachweisbar	11	0	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,14 [0,00; 6,82] 0,3173
PT: Cholesterin im Blut erhöht	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,66 [0,05; 9,17] 0,7571
PT: Elektrokardiogramm QT verlängert	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,12 [0,16; 104,48] 0,3912
PT: Gamma- Glutamyltransferase erhöht	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	2 (33,3)	8,5 [1,4; NE]	0,22 [0,02; 2,45] 0,2197

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	Kohorte Teilpopulation SOC PT	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]
PT: Glykolisiertes Hämoglobin erhöht	11	3 (27,3)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,45 [0,40; 50,17] 0,2266
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,86 [0,07; 10,58] 0,9081
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [NE; NE]	0,58 [0,08; 4,38] 0,5938
PT: Thyreotropin im Blut erhöht	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,82 [0,27; 86,00] 0,2846

Analysepopulation: aSAS
Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023
Datenschnitt CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023

In die Analyse gingen alle UE ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach Abbruch der Studienbehandlung oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder bis zum Tod auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Zeit bis zum Ereignis ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis nicht innerhalb von 30 Tagen (+ 7 Tagen) nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat.

Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0

Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL.

a: Kaplan-Meier-Methode

b: Analyse mittels U- und V-Statistik unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur. Das zugehörige 95-%-KI wurde ebenfalls mittels U- und V-Statistik ermittelt.

c: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten *Log-Rank*-Tests durchgeführt.

d: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2.1.1 und Tabelle 3.2.1.2

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

CAPItello-291 – Globale Kohorte

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 1 % und mindestens 10 Patient:innen mit Ereignis in mindestens einem der Studienarme zeigen sich für die folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capiwasertib + FUL:

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR [95-%-KI]: 3,59 [2,34; 5,51]; $p < 0,0001$)

- PT Ausschlag der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR [95%-KI]: 2,89 [1,30; 6,43]; p = 0,0092)
- PT Ausschlag makulo-papulös der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR [95%-KI]: 4,41 [2,03; 9,58]; p = 0,0002)
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 2,78 [2,00; 3,88]; p<0,0001)
- PT Diarrhoe der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 4,36 [2,98; 6,38]; p<0,0001)
- PT Erbrechen der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 2,50 [1,23; 5,09]; p = 0,0116)
- PT Stomatitis der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 4,02 [1,76; 9,20]; p = 0,0010)
- PT Übelkeit der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 2,26 [1,34; 3,83]; p = 0,0024)
- PT Dysgeusie der SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR [95%-KI]: 5,18 [1,42; 18,88]; p = 0,0126)
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95%-KI]: 1,81 [1,07; 3,06]; p = 0,0270)
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95%-KI]: 2,30 [1,41; 3,74]; p = 0,0008)
- PT Hyperglykämie der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95%-KI]: 3,27 [1,42;7,52]; p = 0,0053).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 1 % und mindestens 10 Patient:innen mit Ereignis in mindestens einem der Studienarme zeigen sich für die folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capivasertib + FUL:

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR [95 %-KI]: 6,59 [1,74; 24,87]; p = 0,0054)

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 4,49 [1,18; 17,16]; p = 0,0280)
- PT Diarrhoe der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 4,59 [1,20; 17,49]; p = 0,0255).

Für die folgenden PT zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Capivasertib + FUL:

- PT Proteinurie der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,46]; p = 0,0097)
- PT Alaninaminotransferase erhöht der SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,63]; p = 0,0190)
- PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht der SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,94]; p = 0,0450).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, für welche zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied besteht, sind im Folgenden dargestellt. In Anhang 4-G sind alle Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

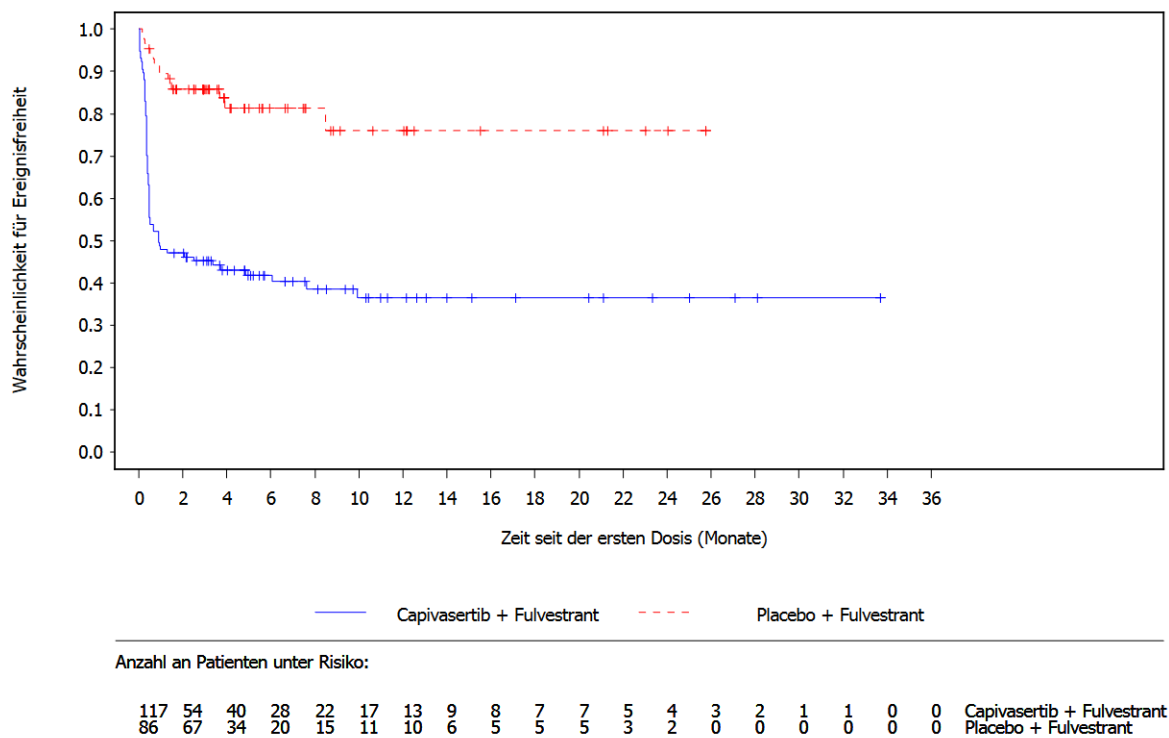


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAltello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.8

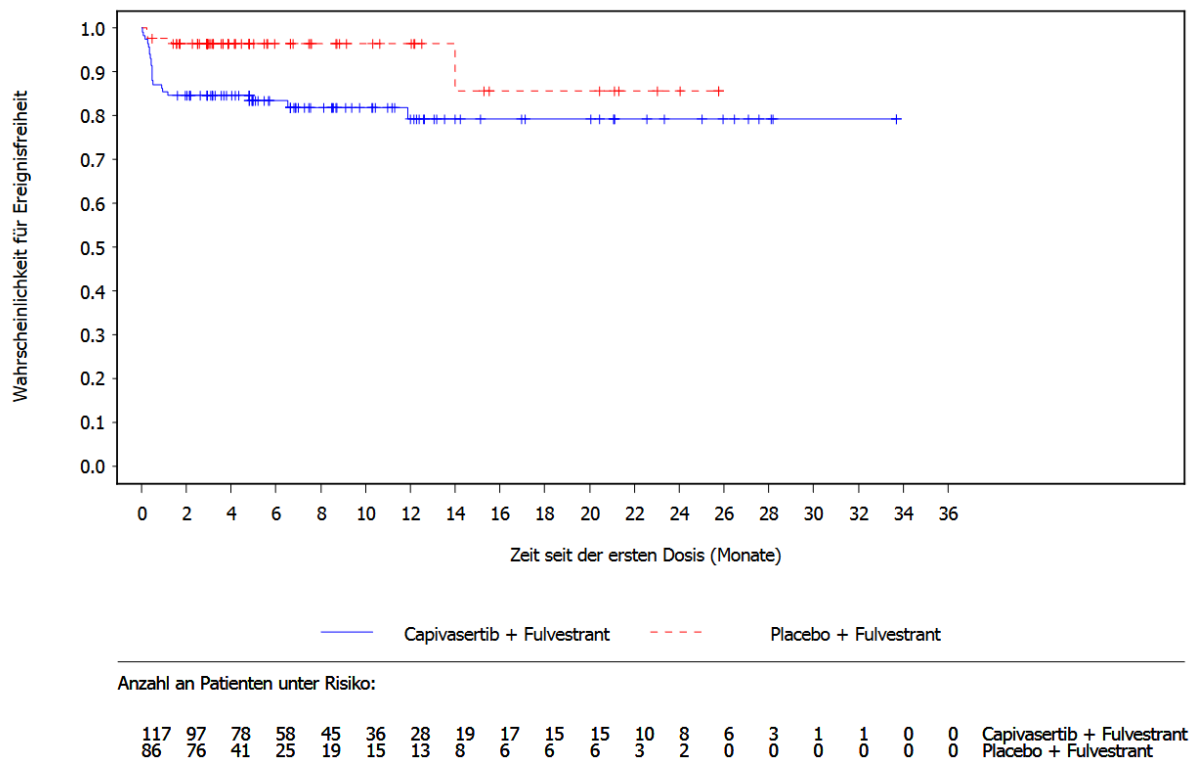


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Ausschlag** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.9

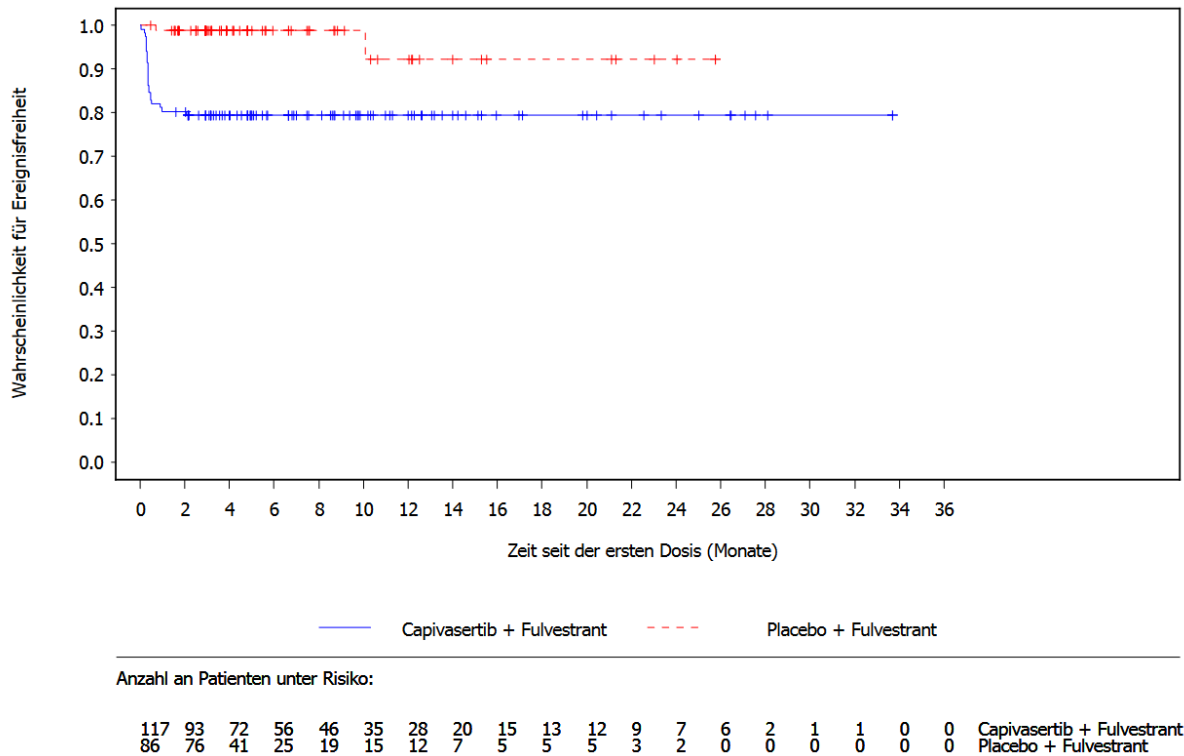


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Ausschlag makulo-papulös** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.10

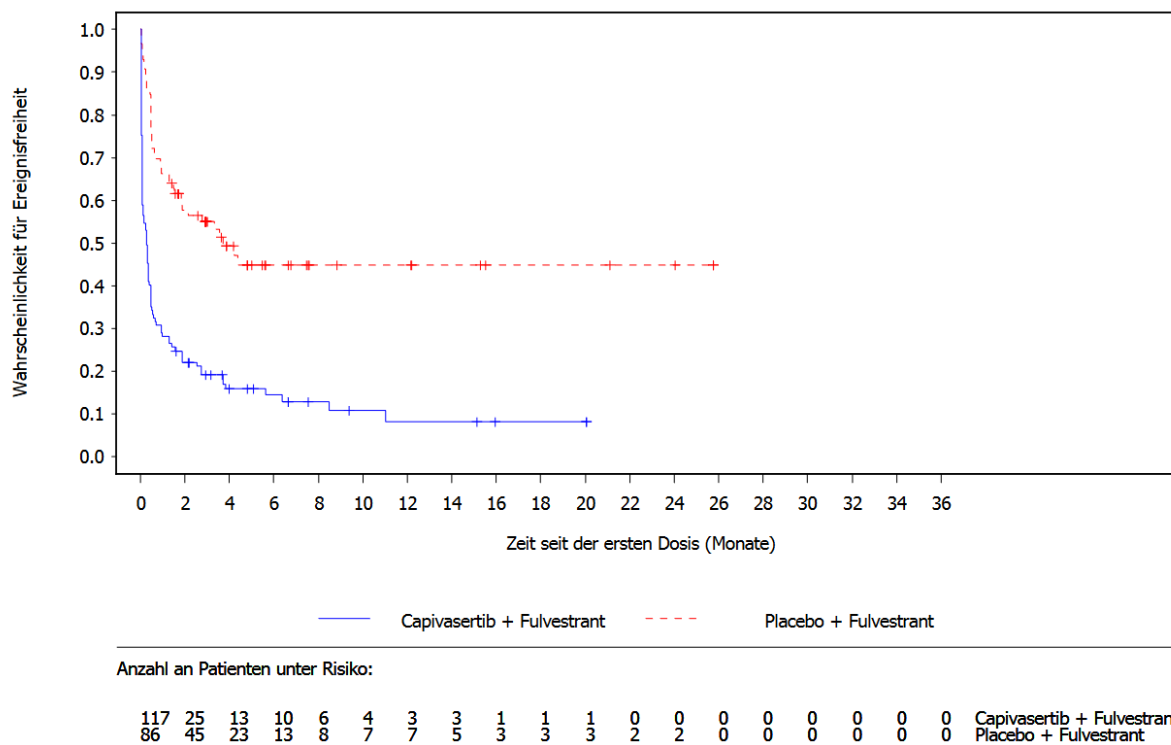
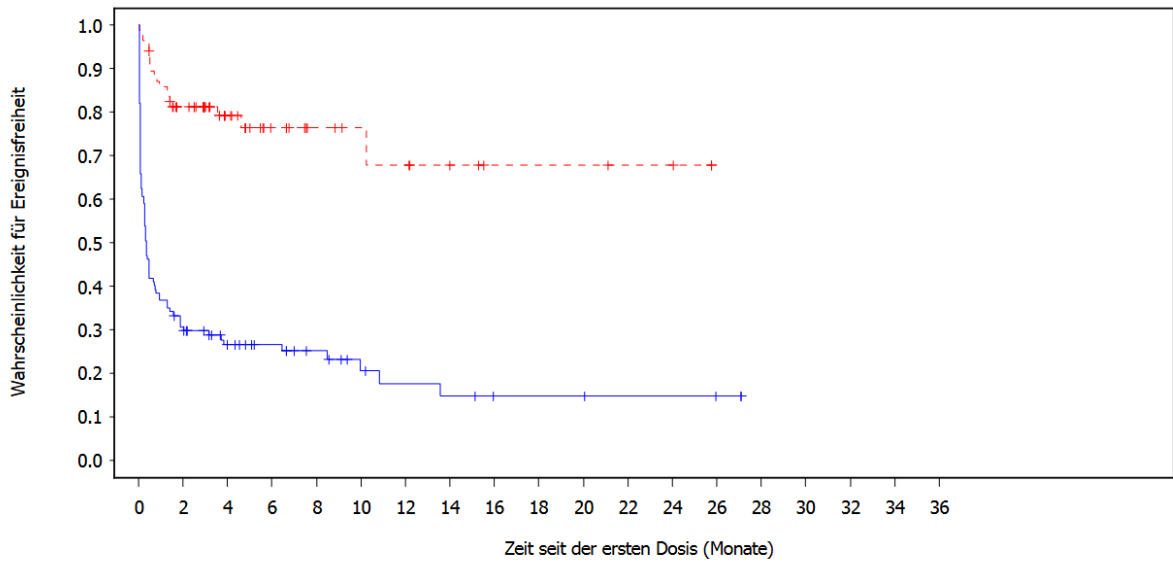


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.16



Anzahl an Patienten unter Risiko:

117	35	23	18	13	8	6	5	3	3	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	Capiasertib + Fulvestrant
86	63	32	17	11	9	8	5	3	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + Fulvestrant

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Diarrhoe** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAlitello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.17

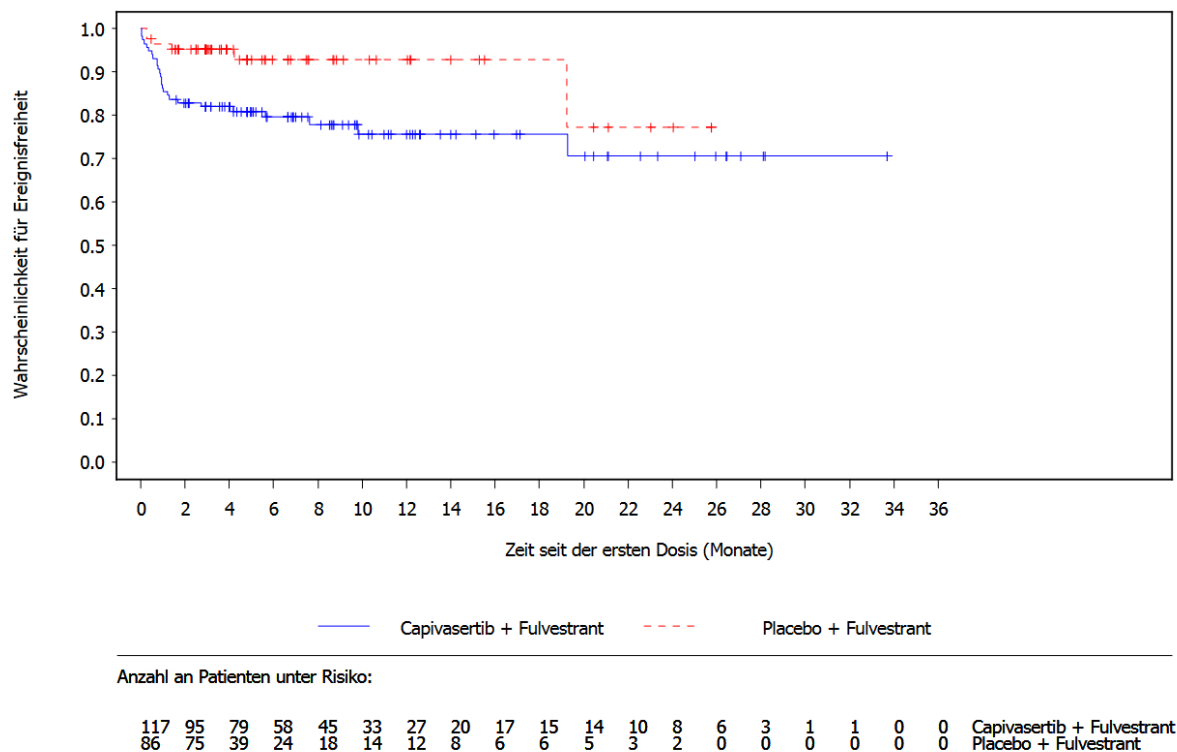


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Erbrechen** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.18

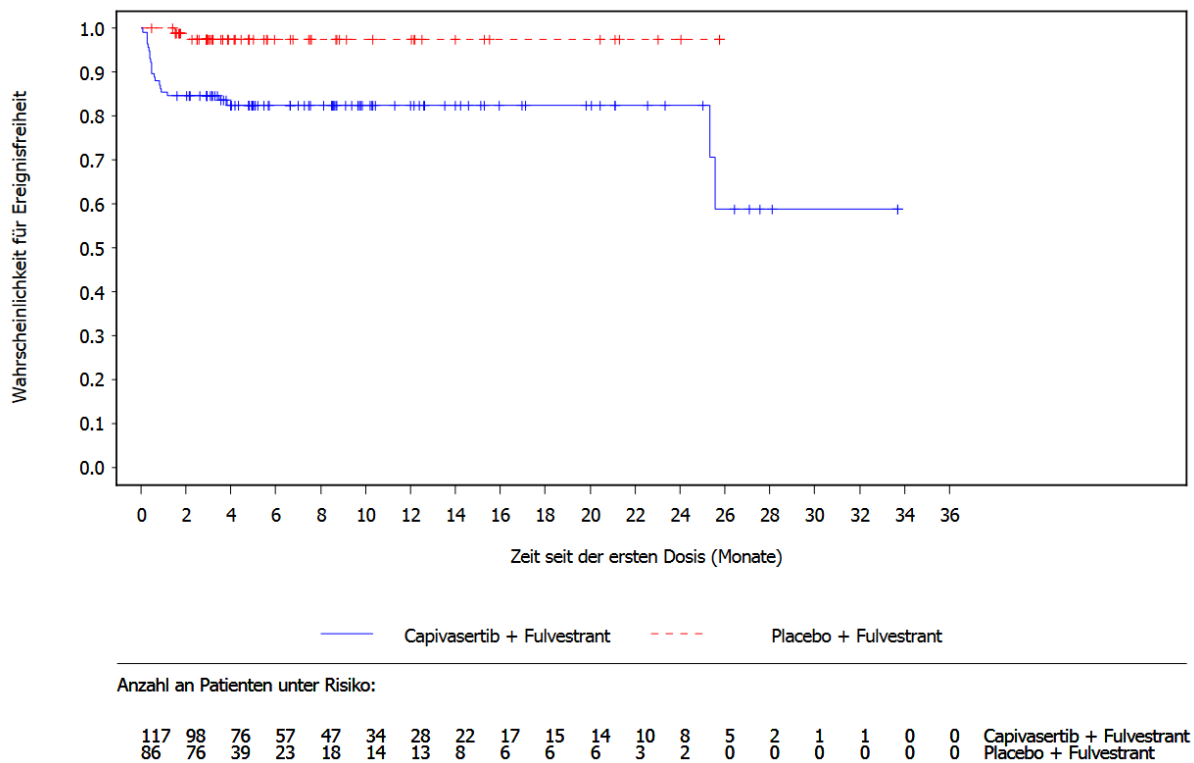


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Stomatitis** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.20

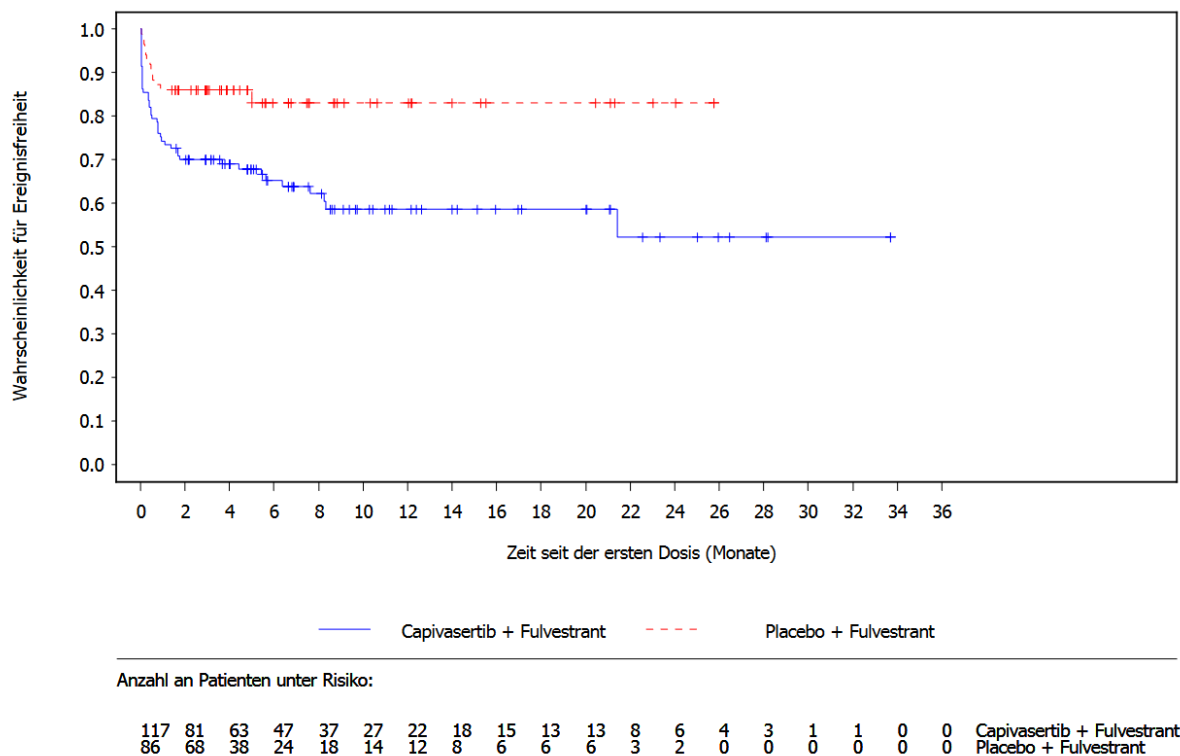


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Übelkeit** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.21

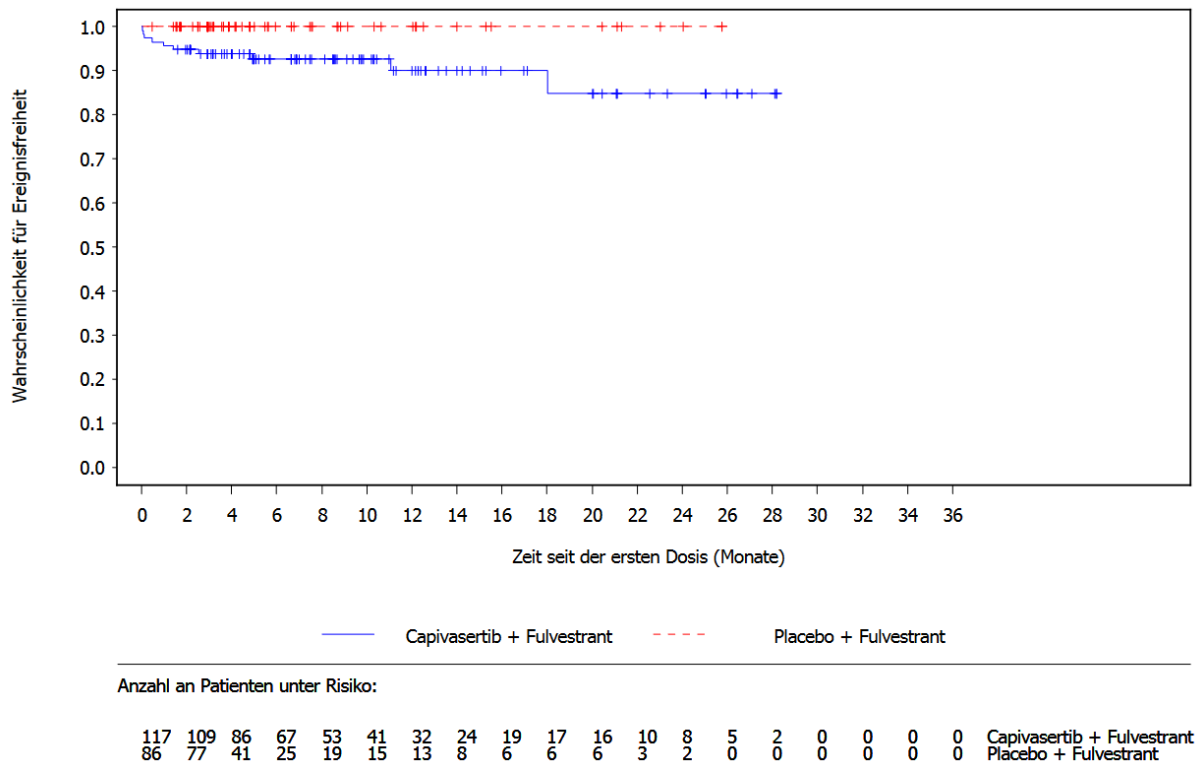


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Dysgeusie** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.23

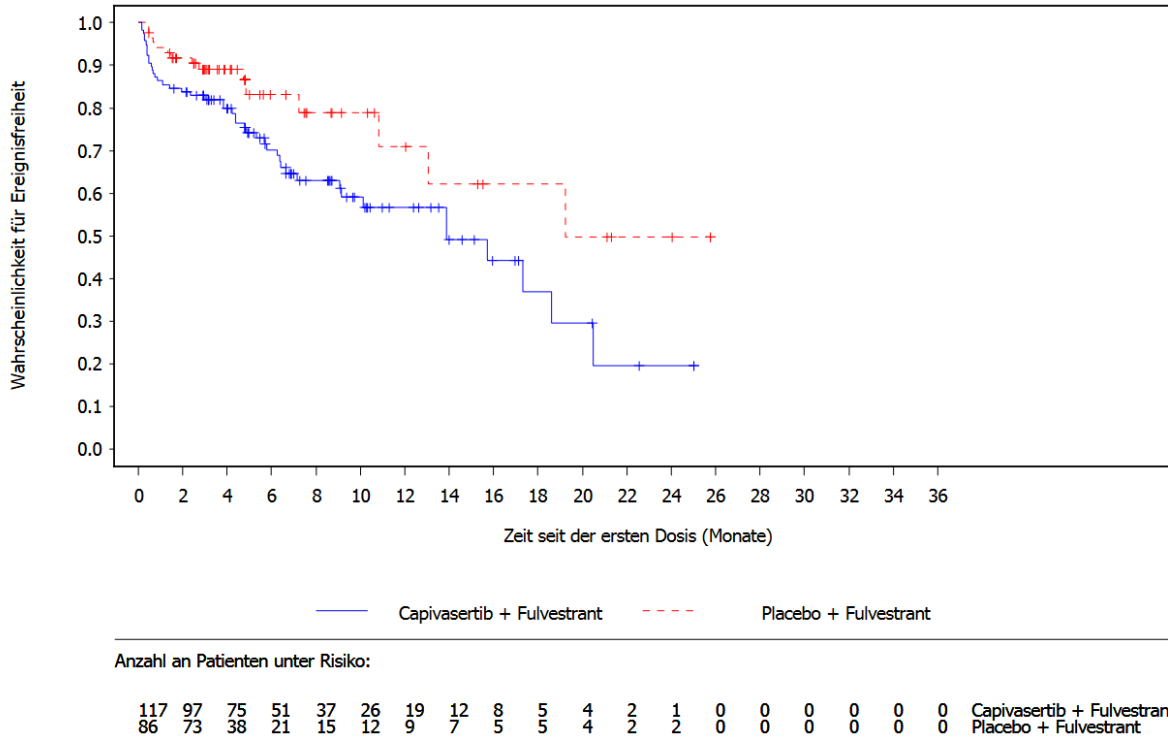


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPitello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.26

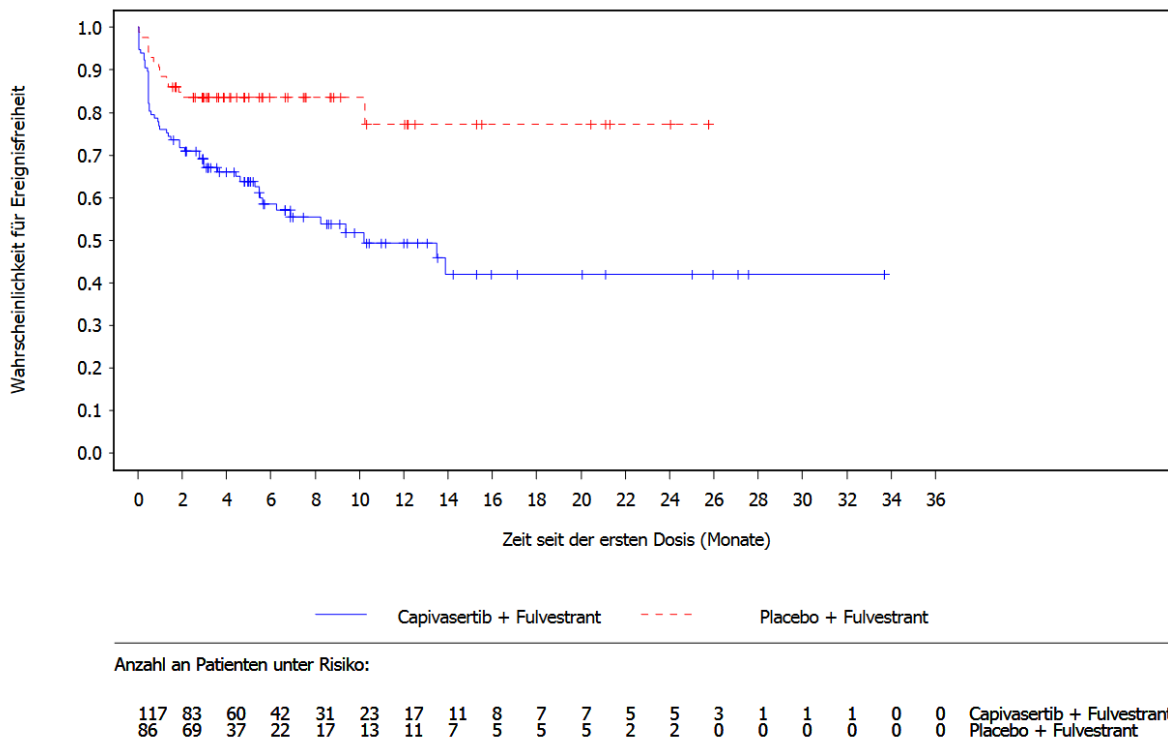


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.33

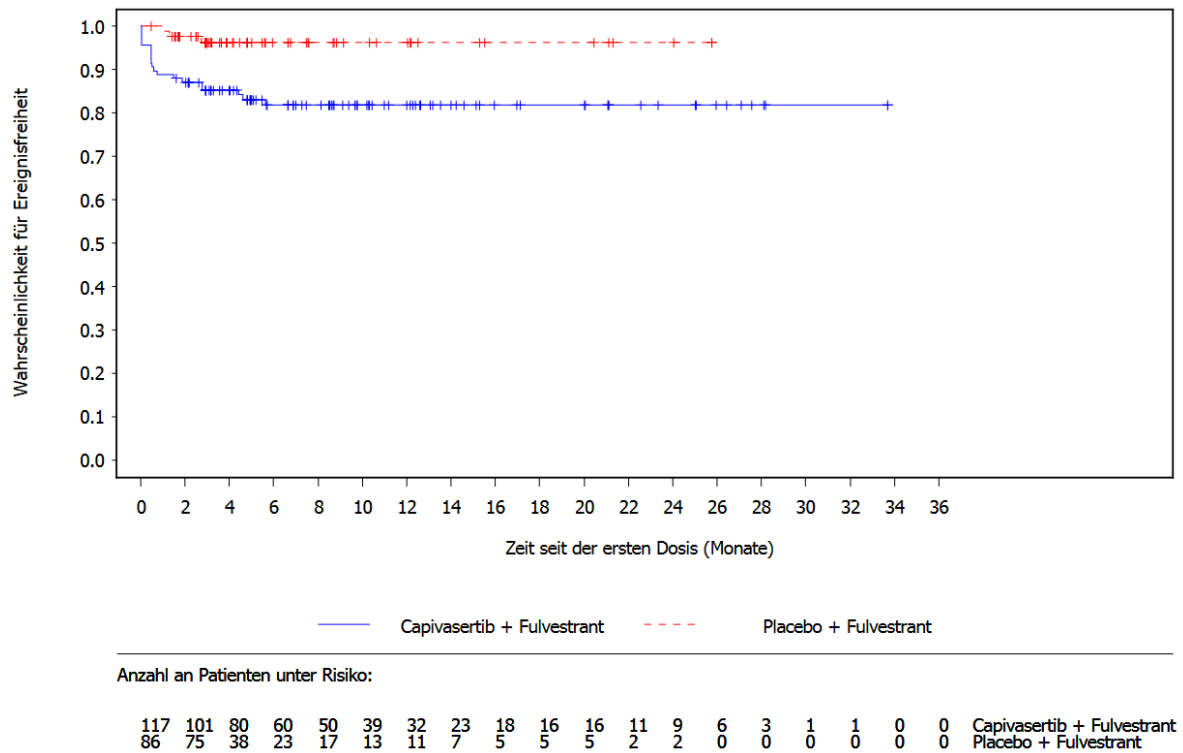


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Hyperglykämie** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.35

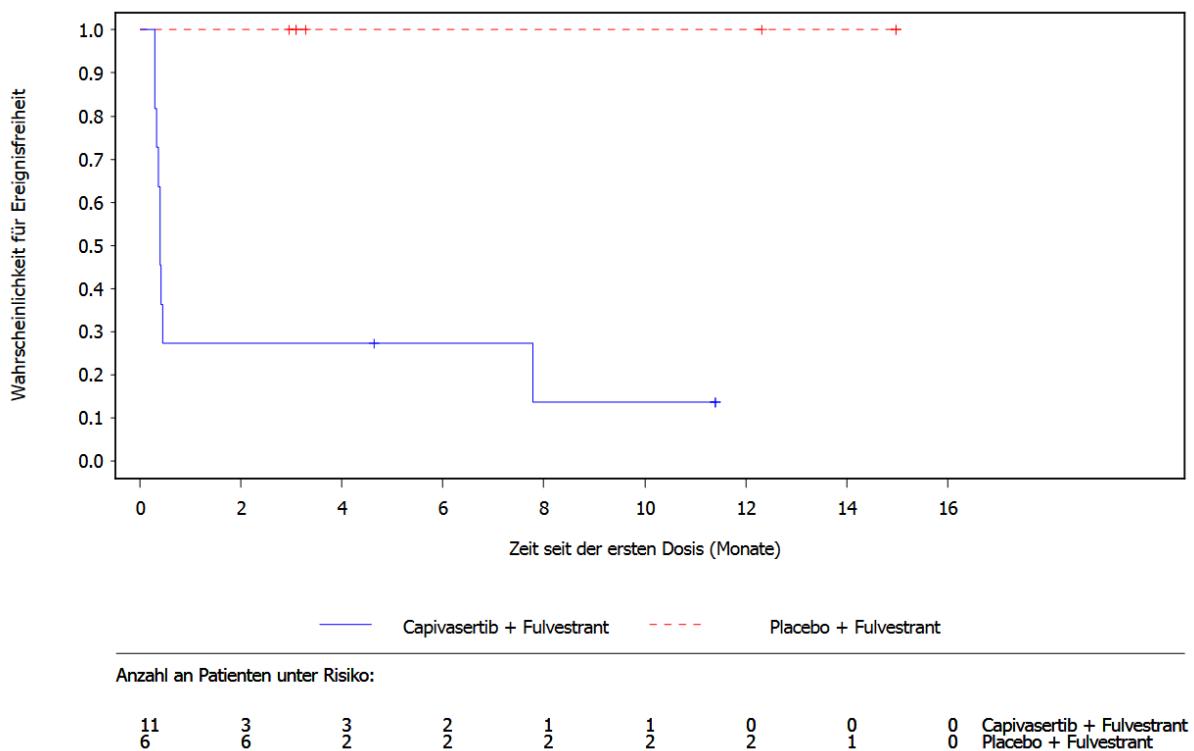


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.2.11

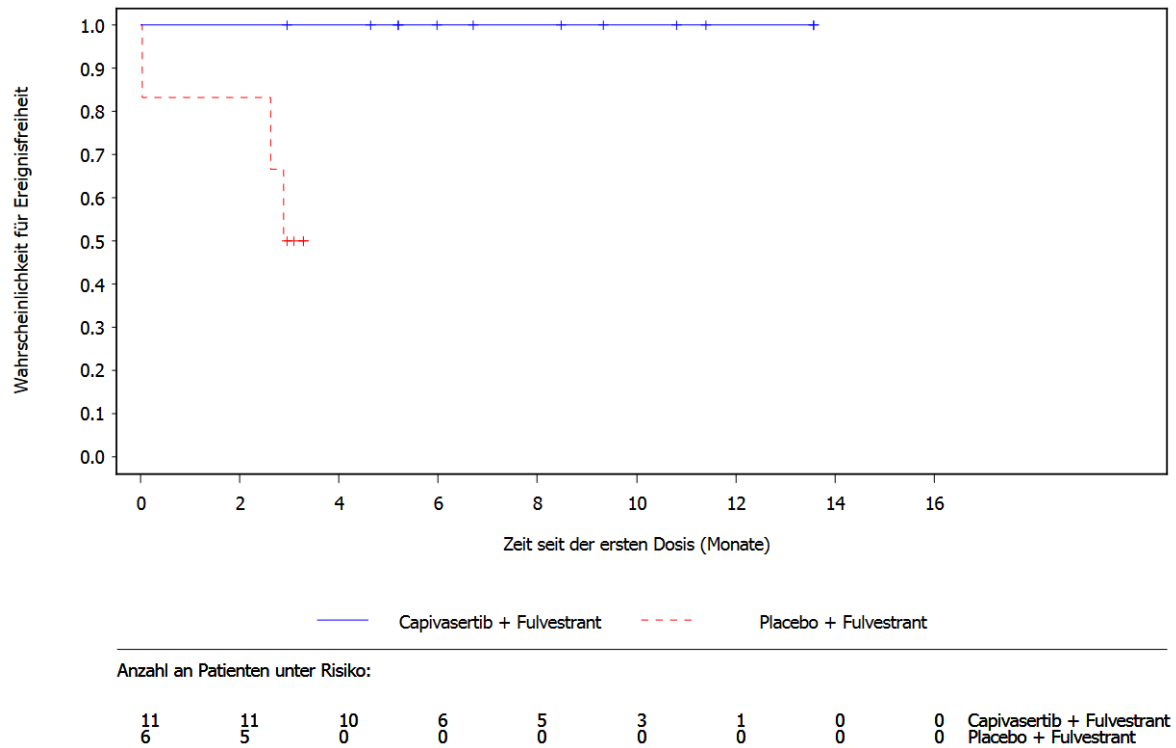


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Proteinurie** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.2.17

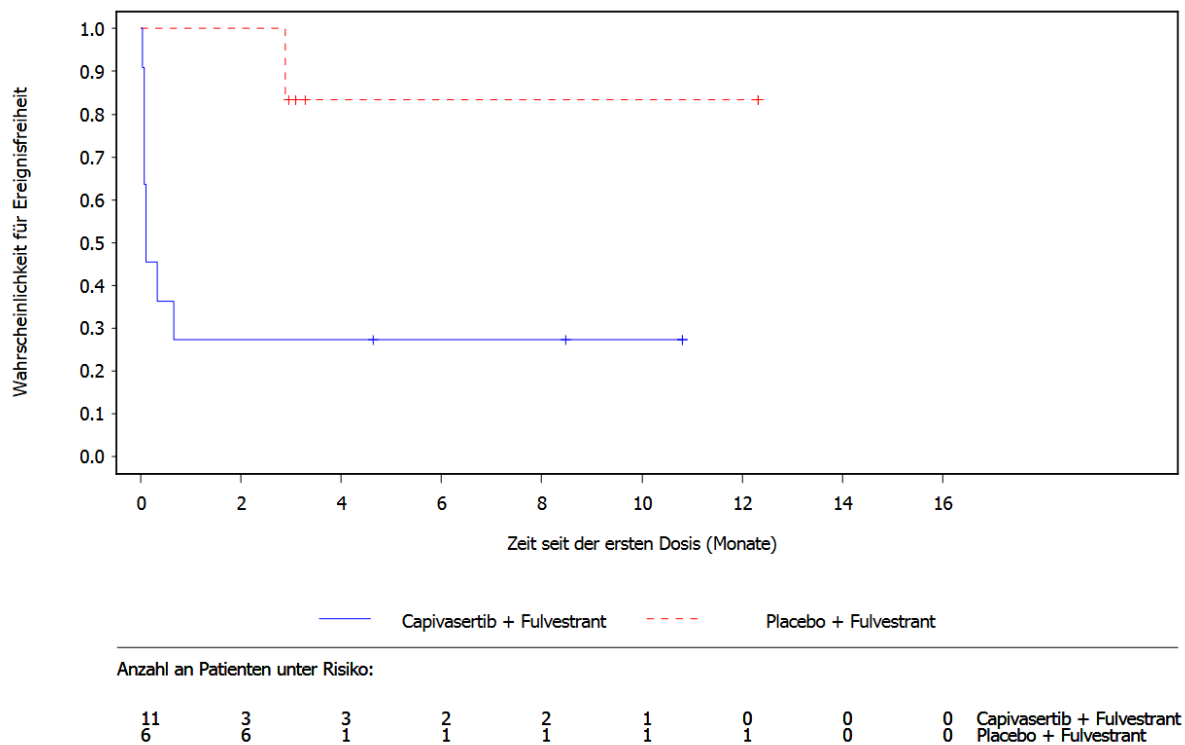


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.2.20

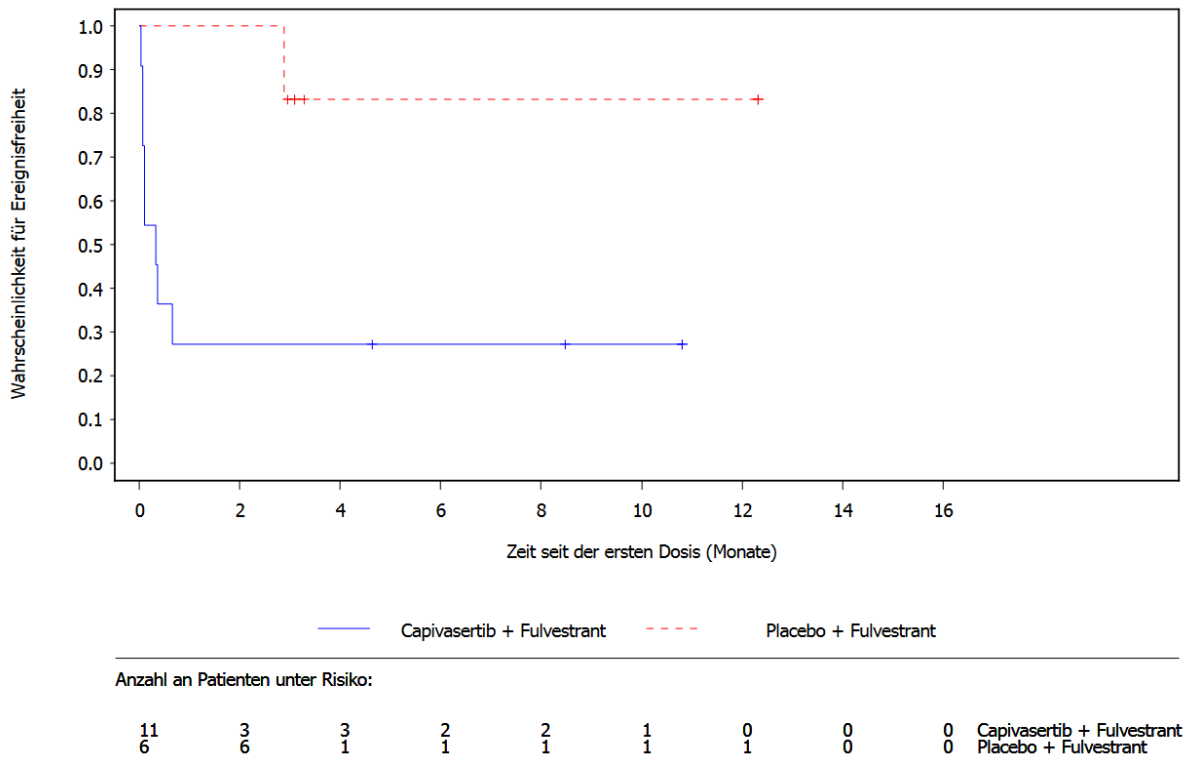


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Diarrhoe** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.2.21

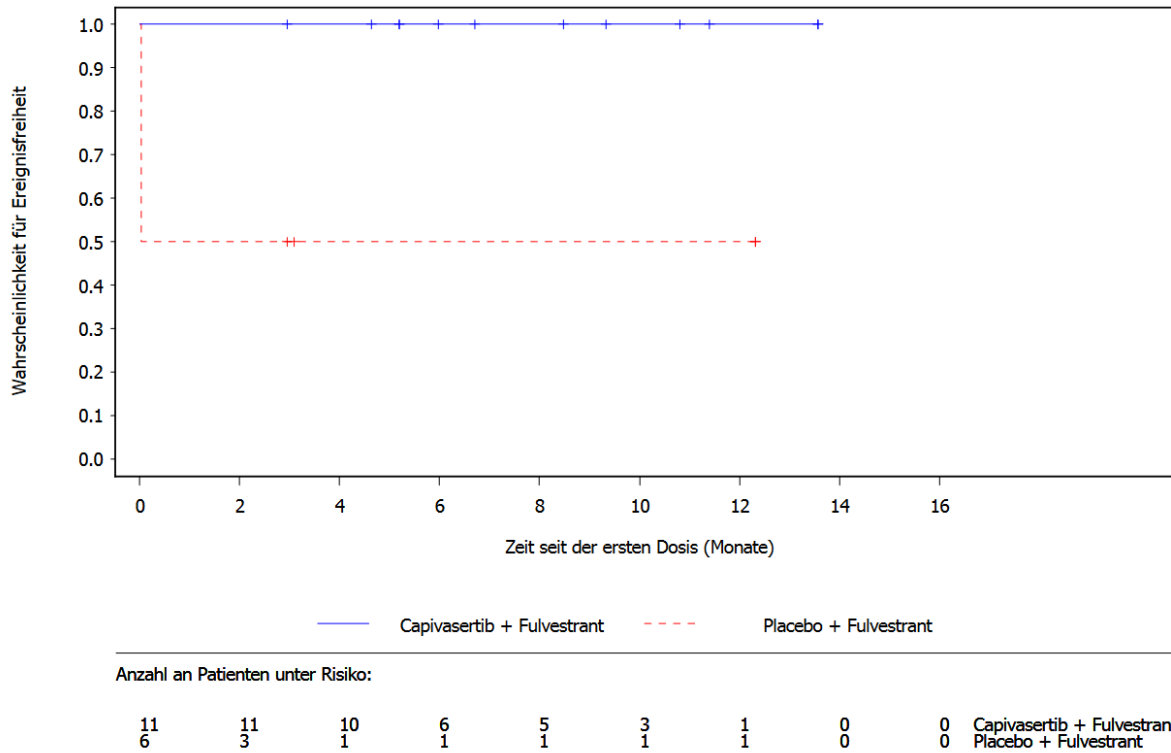


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Alaninaminotransferase erhöht** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.2.46

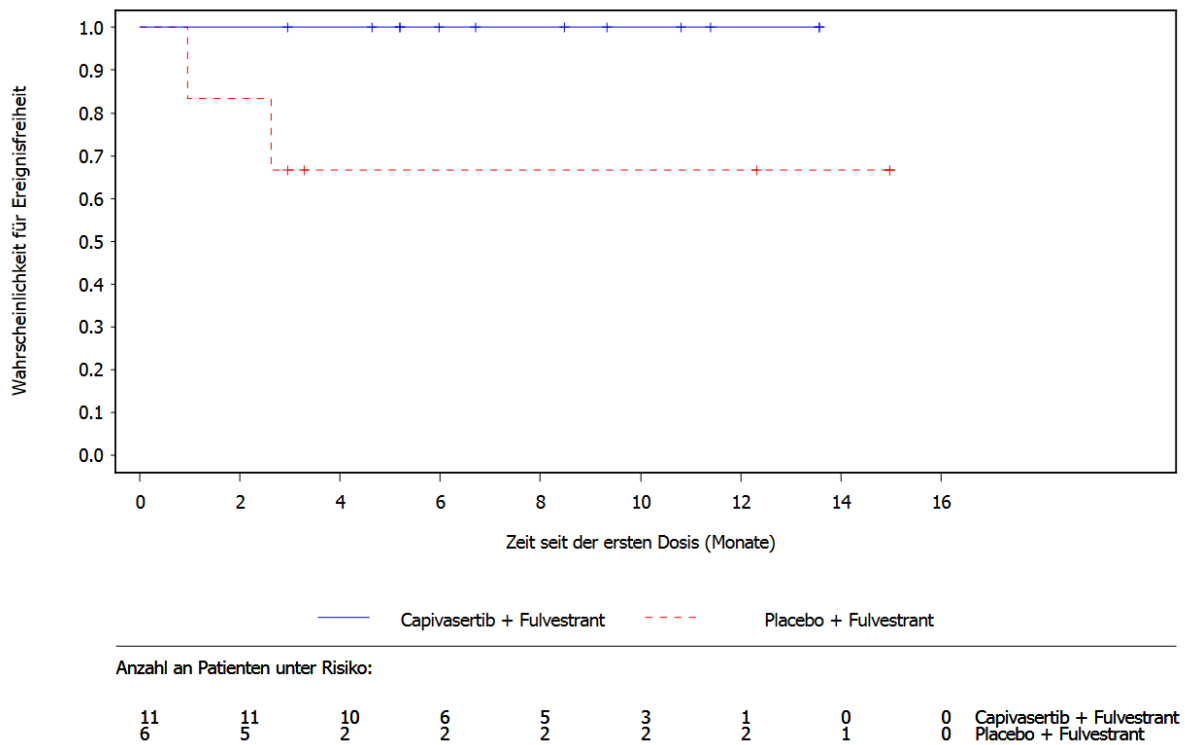


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.2.47

4.3.1.3.1.5.3 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-35 liefert einen Überblick zu häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem der Studienarme aufgetreten sind.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CAPItello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>							
Gesamt	117	6 (5,1)	NE [NE; NE]	86	0 (0,0)	NE [NE; NE]	5,76 [1,14; 28,99] 0,0339
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>							
Gesamt	117	8 (6,8)	NE [NE; NE]	86	1 (1,2)	NE [NE; NE]	3,05 [0,75; 12,41] 0,1201
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>							
Gesamt	117	6 (5,1)	NE [NE; NE]	86	4 (4,7)	NE [NE; NE]	0,74 [0,19; 2,79] 0,6536
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>							
Gesamt	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	3,32 [0,02; 638,51] 0,6547
PT: Fieber	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0 (0,0)	NE [NE; NE]	3,32 [0,02; 638,51] 0,6547
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>							
Gesamt	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,69 [0,08; 283,38] 0,4602
PT: Ausschlag makulopapulös	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,69 [0,08; 283,38] 0,4602
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>							
Gesamt	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	3,39 [0,02; 546,68] 0,6374
PT: Knochentuberkulose	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	3,39 [0,02; 546,68] 0,6374

Studie: CAPItello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	
Kohorte Teilpopulation SOC PT							HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
<p>Analysepopulation: aSAS Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023 Datenschnitt CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023</p> <p>In die Analyse gingen alle UE ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach Abbruch der Studienbehandlung oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder bis zum Tod auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Zeit bis zum Ereignis ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis nicht innerhalb von 30 Tagen (+ 7 Tagen) nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat.</p> <p>Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capivasertib + FUL.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode b: Analyse mittels U- und V-Statistik unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur. Das zugehörige 95-%-KI wurde ebenfalls mittels U- und V-Statistik ermittelt. c: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests durchgeführt. d: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2.2.1 und Tabelle 3.2.2.2</p>							

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

CAPItello-291 – Globale Kohorte

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem der Studienarme zeigt sich für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capivasertib + FUL (HR [95-%-KI]: 5,76 [1,14; 28,99]; p = 0,0339).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem der Studienarme zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven der häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, für welche zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied besteht, sind im Folgenden dargestellt. In Anhang 4-G sind alle Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

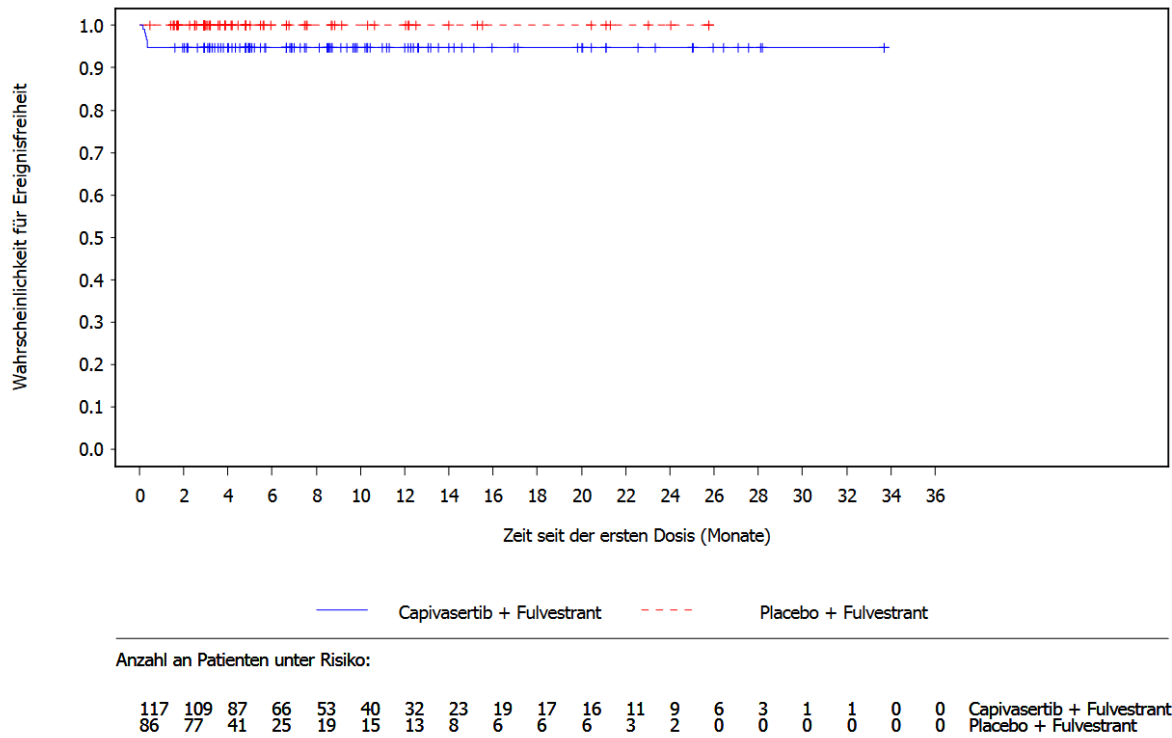


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse **SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.40

4.3.1.3.1.5.4 Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT sind deskriptiv in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.1.5.5 Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-36 liefert einen Überblick zu häufigen schweren unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem der Studienarme aufgetreten sind.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CAPitello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Kohorte Teilpopulation SOC PT							
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamt	117	19 (16,2)	NE [NE; NE]	86	1 (1,2)	NE [NE; NE]	4,91 [2,03; 11,88] 0,0004
PT: Ausschlag makulo-papulös	117	7 (6,0)	NE [NE; NE]	86	0 (0,0)	NE [NE; NE]	5,78 [1,29; 25,79] 0,0216
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	117	23 (19,7)	NE [NE; NE]	86	2 (2,3)	NE [NE; NE]	3,93 [1,76; 8,77] 0,0009
PT: Diarrhoe	117	17 (14,5)	NE [NE; NE]	86	1 (1,2)	NE [NE; NE]	4,43 [1,72; 11,37] 0,0020
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	117	6 (5,1)	NE [NE; NE]	86	5 (5,8)	NE [NE; NE]	0,60 [0,17; 2,11] 0,4229
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt	117	7 (6,0)	NE [NE; NE]	86	2 (2,3)	NE [NE; NE]	2,17 [0,57; 8,27] 0,2580
SOC: Untersuchungen							
Gesamt	117	9 (7,7)	NE [NE; NE]	86	2 (2,3)	NE [NE; NE]	2,36 [0,69; 8,08] 0,1710

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: CAPItello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	Kohorte Teilpopulation SOC PT	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamt	11	3 (27,3)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,89 [0,47; 51,18] 0,1852
PT: Ausschlag	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,69 [0,08;283,38] 0,4602
PT: Ausschlag makulo-papulös	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,69 [0,08;283,38] 0,4602
PT: Erythem	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,69 [0,08;283,38] 0,4602
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,69 [0,08;283,38] 0,4602
PT: Diarrhoe	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,69 [0,08;283,38] 0,4602
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,69 [0,08;283,38] 0,4602
PT: Infektionen der oberen Atemwege	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,69 [0,08;283,38] 0,4602
SOC: Untersuchungen							
Gesamt	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	3,32 [0,02; 638,51] 0,6547
PT: Elektrokardiogramm QT verlängert	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	3,32 [0,02; 638,51] 0,6547
Analysepopulation: aSAS Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023 Datenschnitt CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023 In die Analyse gingen alle UE ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage + 7 Tage) nach Abbruch der Studienbehandlung oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder bis zum Tod auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Zeit bis zum Ereignis ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis nicht innerhalb von 30 Tagen + 7 Tagen) nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat. Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capivasertib + FUL. a: Kaplan-Meier-Methode							

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	
Kohorte Teilpopulation SOC PT							HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
<p>b: Analyse mittels U- und V-Statistik unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur. Das zugehörige 95%-KI wurde ebenfalls mittels U- und V-Statistik ermittelt.</p> <p>c: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests durchgeführt.</p> <p>d: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2.4.1 und Tabelle 3.2.4.2</p>							

Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

CAPItello-291 – Globale Kohorte

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem der Studienarme zeigen sich für die folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capiwasertib + FUL:

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR [95%-KI]: 4,91 [2,03; 11,88]; p = 0,0004)
- PT Ausschlag makulo-papulös der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR [95%-KI]: 5,78 [1,29; 25,79]; p = 0,0216)
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 3,93 [1,76; 8,77]; p = 0,0009)
- PT Diarrhoe der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 4,43 [1,72; 11,37]; p = 0,0020)

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem der Studienarme zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven der häufigen schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, für welche zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied besteht, sind im Folgenden dargestellt. In Anhang 4-G sind alle Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

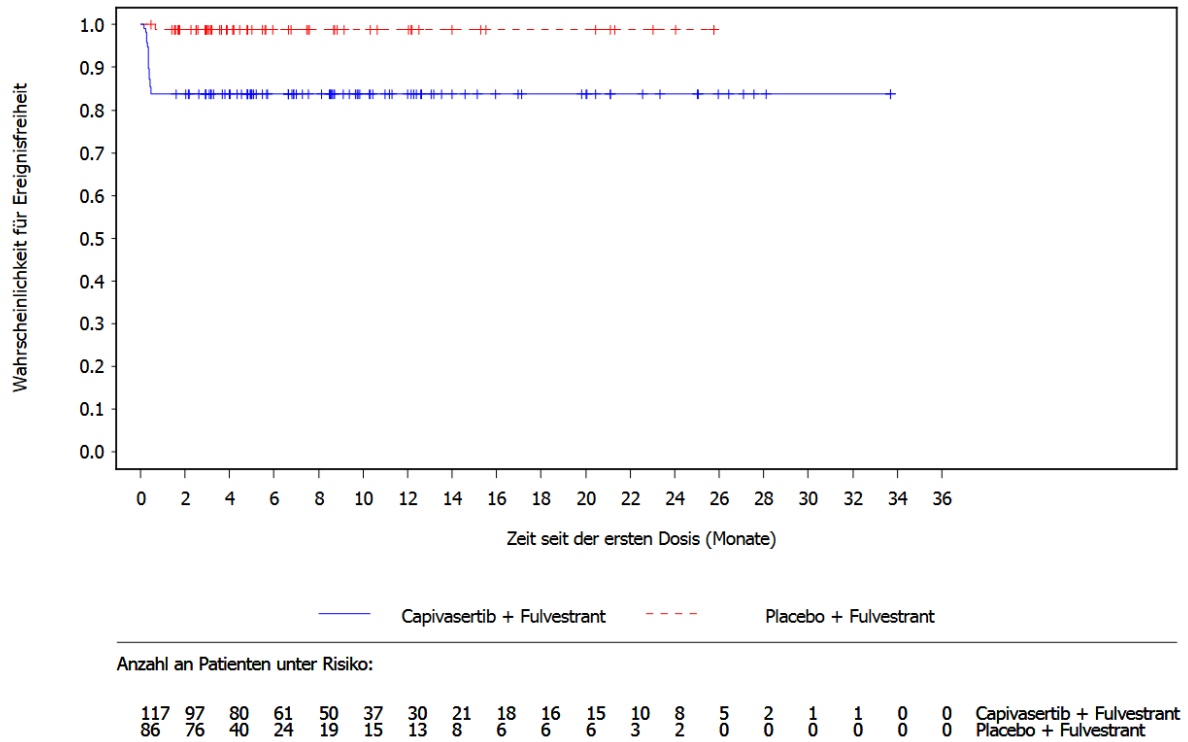


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) **SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.45

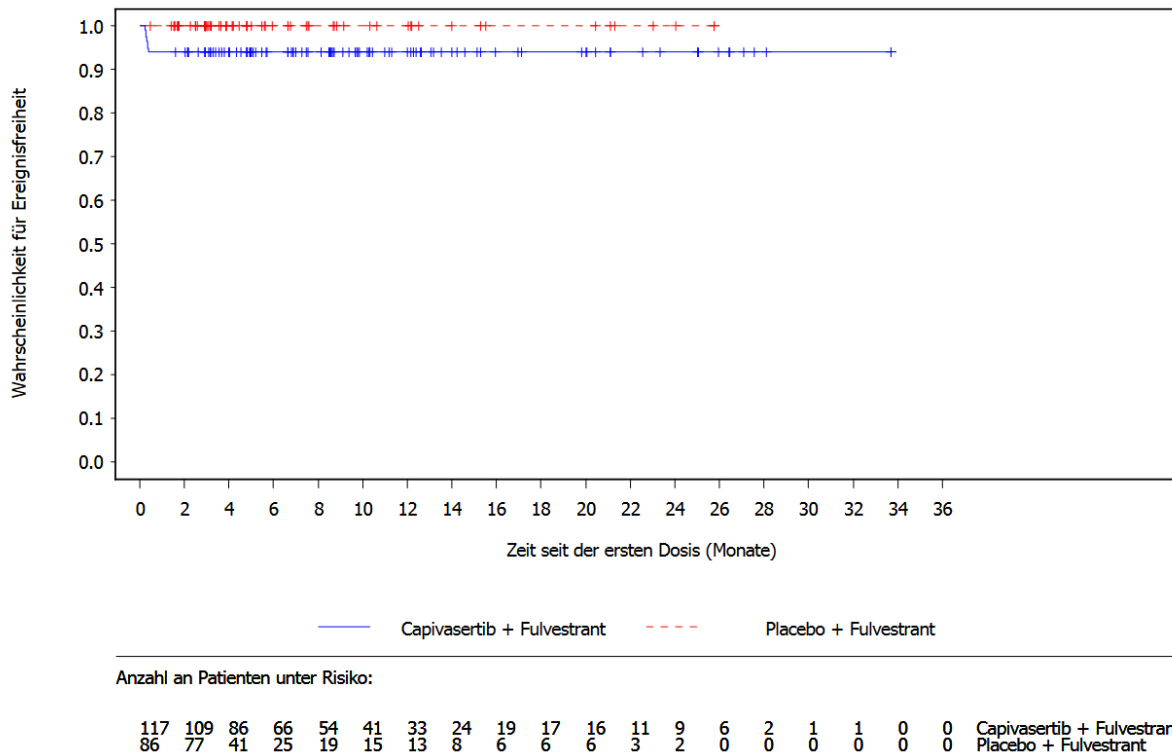


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) **PT Ausschlag makulo-papulös** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.46



Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.47

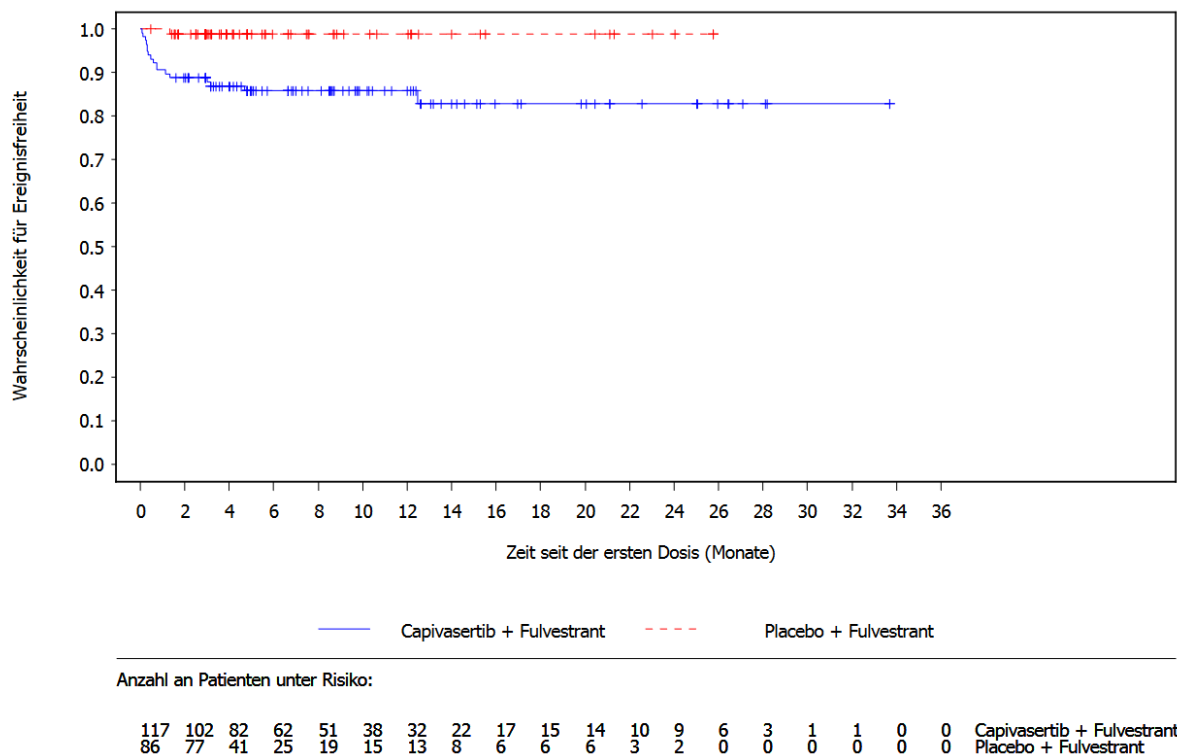


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) **PT Diarrhoe** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.48

4.3.1.3.1.5.6 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

Tabelle 4-37 liefert einen Überblick zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse nach Kategorie (*Grouped Term*, GT).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CAPItello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
GT: Ausschlag	117	46 (39,3)	NE [NE; NE]	86	6 (7,0)	NE [NE; NE]	4,02 [2,32; 6,94] <0,0001
GT: Harnwegs- infektionen	117	18 (15,4)	NE [NE; NE]	86	7 (8,1)	NE [NE; NE]	1,45 [0,64; 3,31] 0,3734
GT: Hyperglykämie	117	20 (17,1)	NE [NE; NE]	86	4 (4,7)	NE [NE; NE]	2,81 [1,24; 6,35] 0,0129
GT: Infektiöse Lungenentzündung	117	2 (1,7)	NE [NE; NE]	86	3 (3,5)	NE [NE; NE]	0,29 [0,04; 1,91] 0,1975
GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe	117	90 (76,9)	0,4 [0,2;0,7]	86	19 (22,1)	NE [NE; NE]	4,36 [2,98; 6,38] <0,0001
GT: QT- Verlängerung	117	5 (4,3)	NE [NE; NE]	86	0 (0,0)	NE [NE; NE]	5,09 [0,81; 31,90] 0,0826
GT: Stomatitis	117	31 (26,5)	NE [NE; NE]	86	2 (2,3)	NE [NE; NE]	4,47 [2,22; 9,00] <0,0001
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
GT: Ausschlag	11	6 (54,5)	0,4 [0,3; NE]	6	0	NE [NE; NE]	5,52 [1,08; 28,28] 0,0405
GT: Harnwegs- infektionen	11	4 (36,4)	NE [NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [NE; NE]	0,91 [0,16; 5,25] 0,9134
GT: Hyperglykämie	11	6 (54,5)	1,4 [0,0; NE]	6	3 (50,0)	NE [NE; NE]	1,26 [0,33; 4,85] 0,7325
GT: Infektiöse Lungenentzündung	11	0	NE [NE; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	0,06 [0,00; 3,55] 0,1757
GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe	11	8 (72,7)	0,3 [0,1; NE]	6	1 (16,7)	NE [NE; NE]	4,59 [1,20; 17,49] 0,0255
GT: QT- Verlängerung	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,12 [0,16; 104,48] 0,3912

Studie: CAPItello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
GT: Stomatitis	11	3 (27,3)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,98 [0,48; 51,58] 0,1785
<p>Analysepopulation: aSAS Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023 Datenschnitt CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023</p> <p>In die Analyse gingen alle UESI ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach Abbruch der Studienbehandlung oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder bis zum Tod auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Zeit bis zum Ereignis von speziellem Interesse ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse nicht innerhalb von 30 Tagen (+ 7 Tagen) nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat.</p> <p>Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capivasertib + FUL.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode b: Analyse mittels U- und V-Statistik unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur. Das zugehörige 95-%-KI wurde ebenfalls mittels U- und V-Statistik ermittelt. c: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests durchgeführt. d: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2.5.1 und Tabelle 3.2.5.2</p>							

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

CAPItello-291 – Globale Kohorte

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigen sich für die folgenden GT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capivasertib + FUL:

- GT Ausschlag (HR [95-%-KI]: 4,02 [2,32; 6,94]; p<0,0001)
- GT Hyperglykämie (HR [95-%-KI]: 2,81 [1,24; 6,35]; p = 0,0129)
- GT Nichtinfektiöse Diarrhoe (HR [95-%-KI]: 4,36 [2,98; 6,38]; p<0,0001)
- GT Stomatitis (HR [95-%-KI]: 4,47 [2,22; 9,00]; p<0,0001)

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigen sich für die folgenden GT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capivasertib + FUL:

- GT Ausschlag (HR [95%-KI]: 5,52 [1,08; 28,28]; p = 0,0405)
- GT Nichtinfektiöse Diarrhoe (HR [95%-KI]: 4,59 [1,20; 17,49]; p = 0,0255)

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT), für welche ein statistisch signifikanter Unterschied besteht, sind im Folgenden dargestellt. In Anhang 4-G sind alle Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

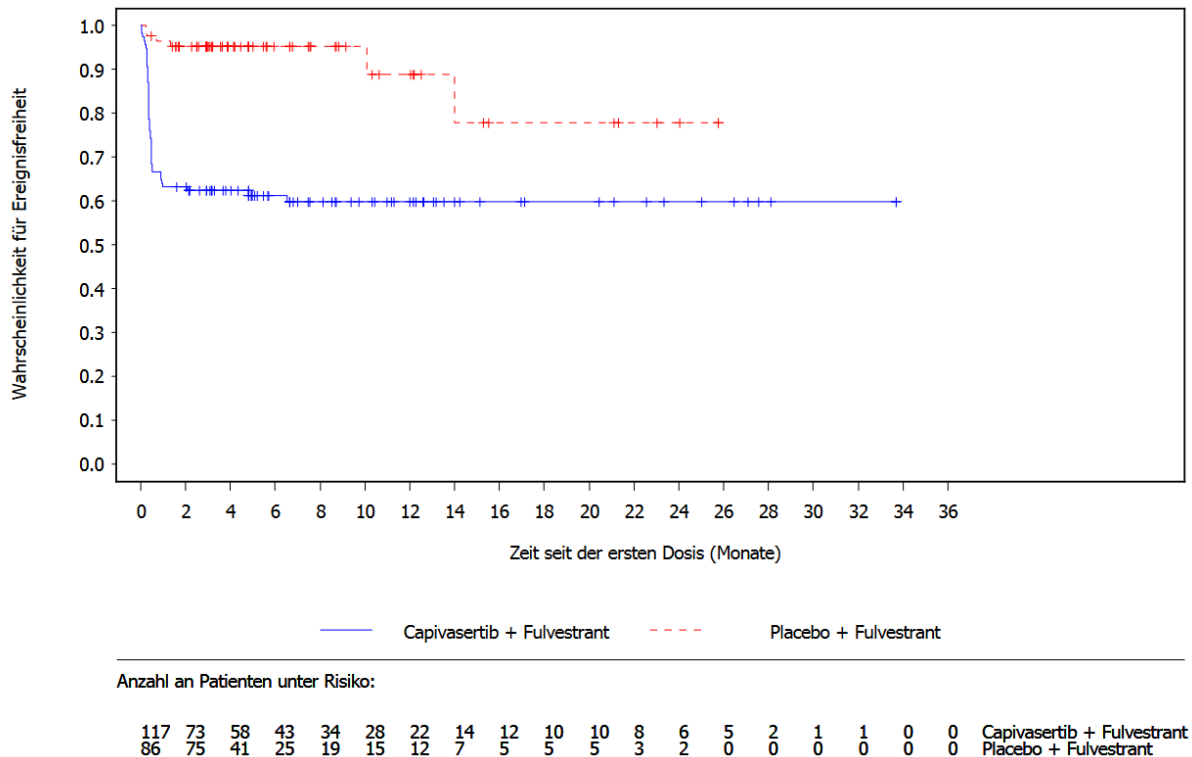


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse **Kategorie (GT) Ausschlag** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.52

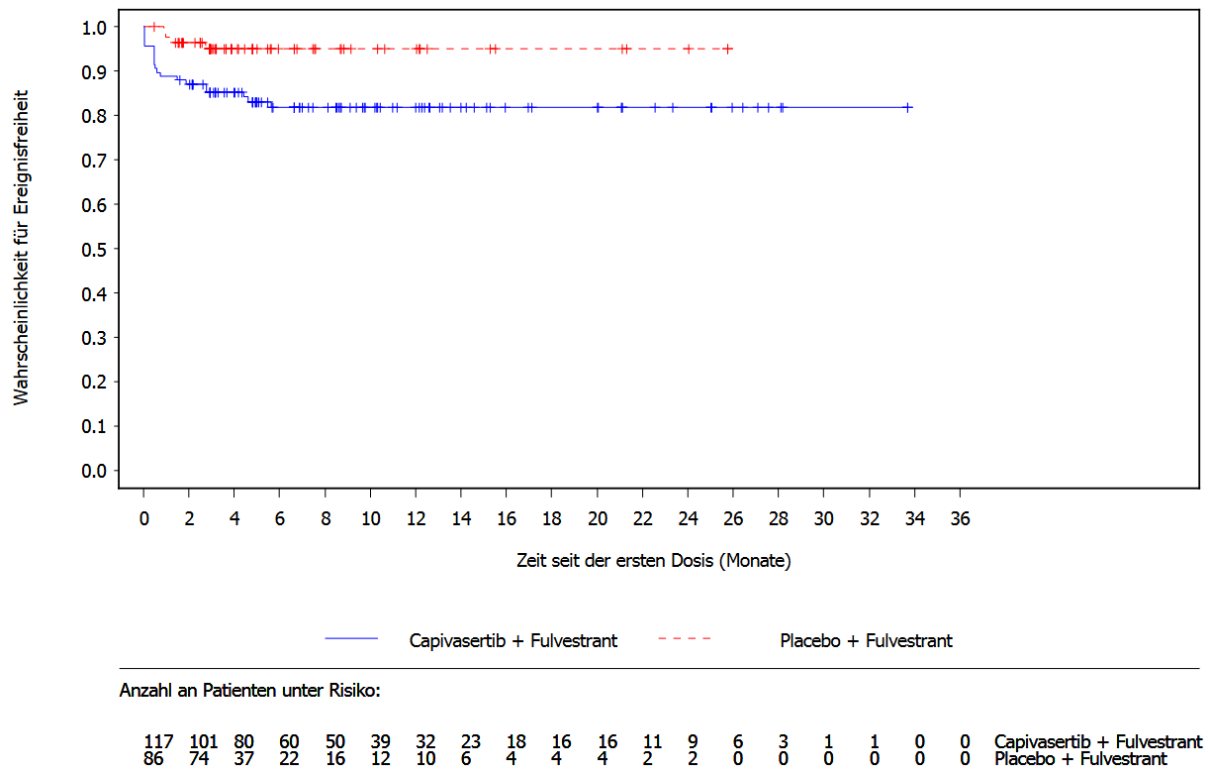


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Hyperglykämie** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.54

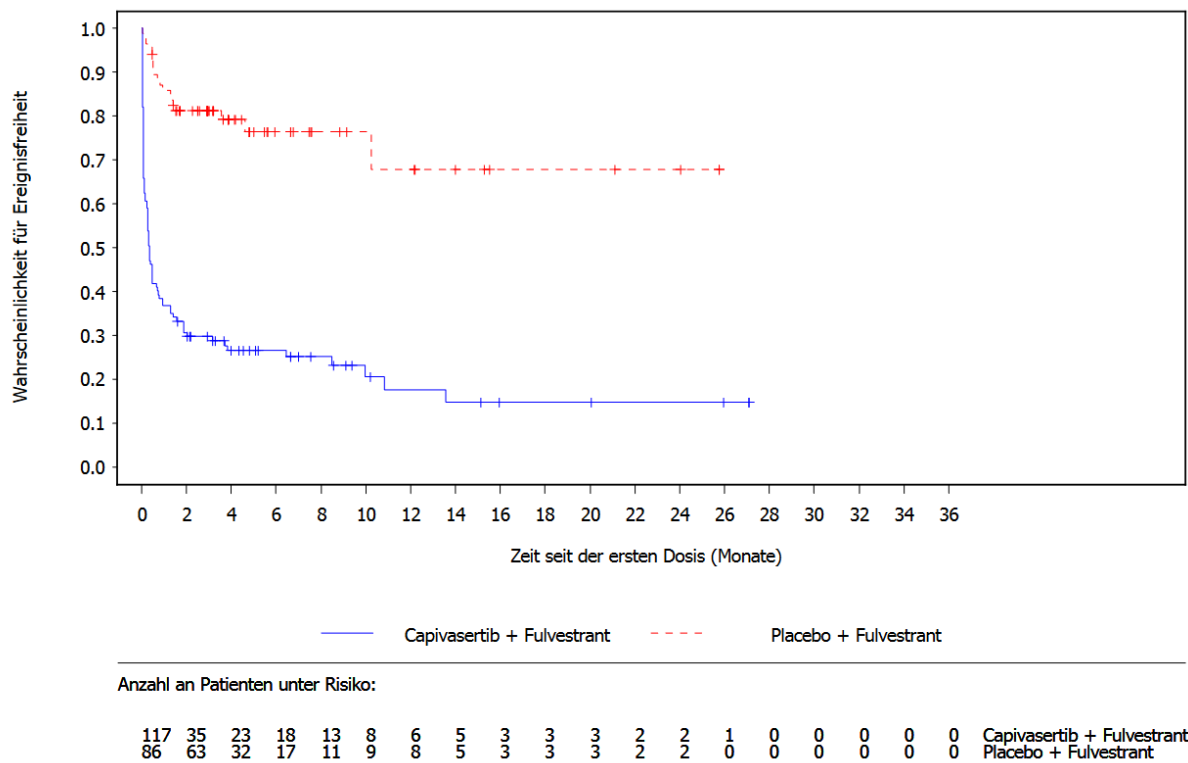


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse **Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.56

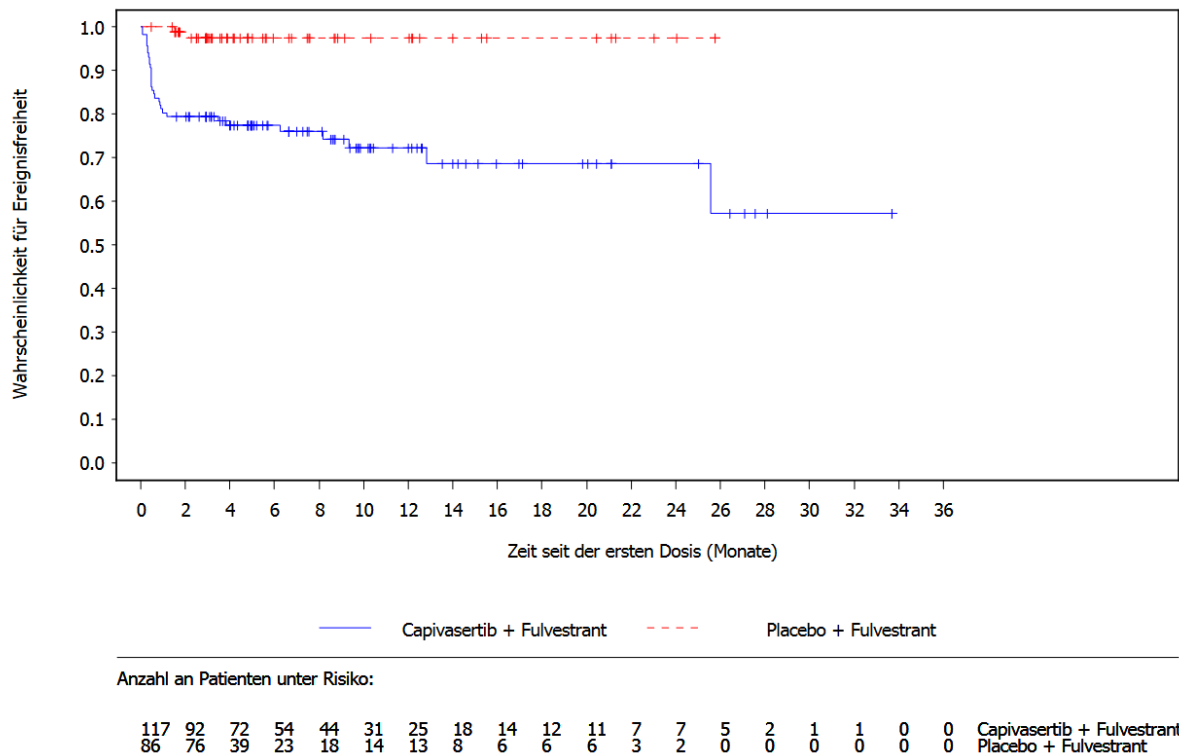


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Stomatitis** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPitello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.58

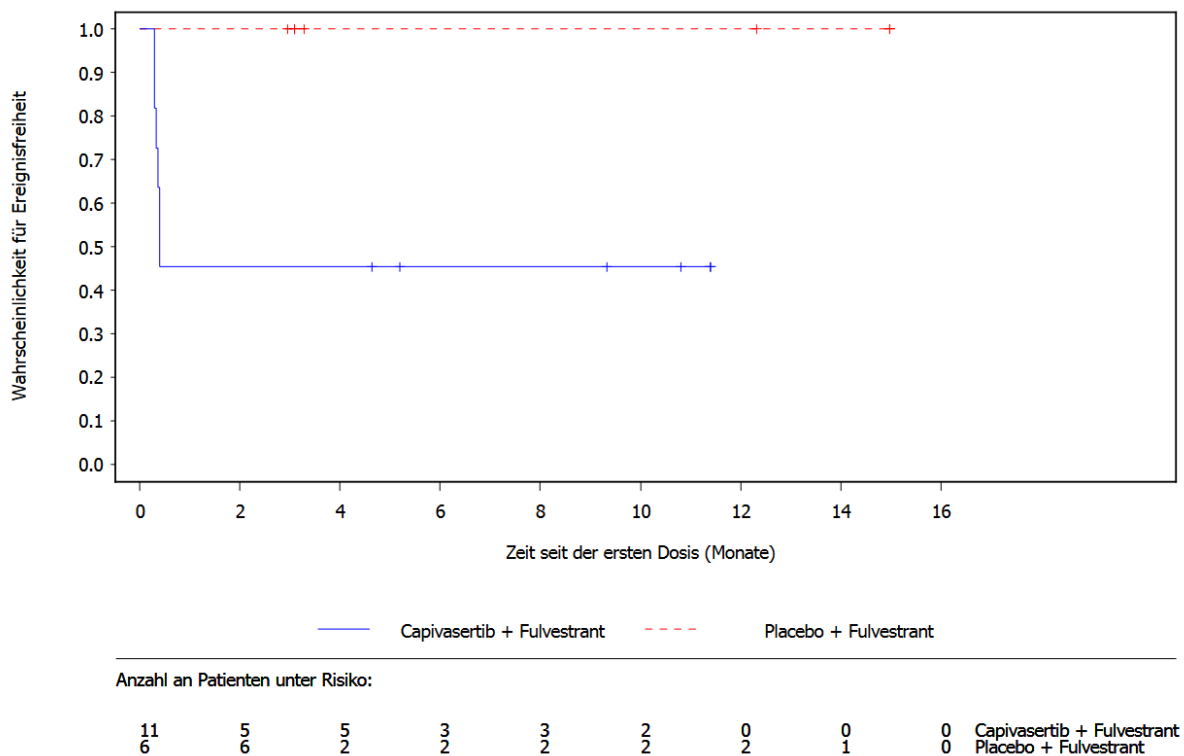


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Ausschlag** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.2.77

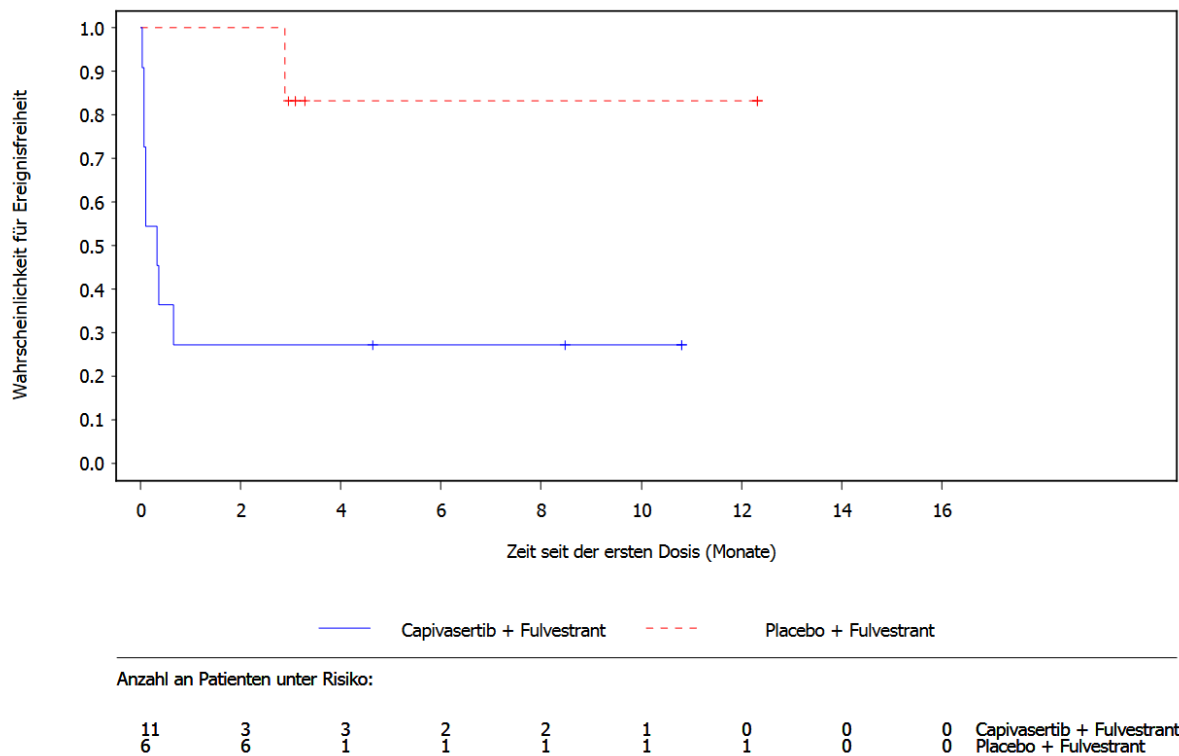


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse **Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, China-Erweiterungskohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 08.05.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.2.81

4.3.1.3.1.5.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

Tabelle 4-38 liefert einen Überblick zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse nach Kategorie (GT).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
GT: Ausschlag	117	5 (4,3)	NE [NE; NE]	86	0 (0,0)	NE [NE; NE]	5,74 [0,98; 33,73] 0,0533
GT: Harnwegs- infektionen	117	0 (0,0)	NE [NE; NE]	86	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Hyperglykämie	117	1 (0,9)	NE [NE; NE]	86	0 (0,0)	NE [NE; NE]	5,67 [0,11; 299,31] 0,3913
GT: Infektiöse Lungenentzündung	117	1 (0,9)	NE [NE; NE]	86	1 (1,2)	NE [NE; NE]	0,35 [0,02; 7,53] 0,5028
GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe	117	5 (4,3)	NE [NE; NE]	86	1 (1,2)	NE [NE; NE]	2,57 [0,47; 14,13] 0,2779
GT: QT- Verlängerung	117	0 (0,0)	NE [NE; NE]	86	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Stomatitis	117	0 (0,0)	NE [NE; NE]	86	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
GT: Ausschlag	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,69 [0,08; 283,38] 0,4602
GT: Harnwegs- infektionen	11	0	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Hyperglykämie	11	0	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Infektiöse Lungenentzündung	11	0	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe	11	0	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC

Studie: CAPItello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
GT: QT- Verlängerung	11	0	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Stomatitis	11	0	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC

Analysepopulation: aSAS
 Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023
 Datenschnitt CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023

In die Analyse gingen alle UESI ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach Abbruch der Studienbehandlung oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder bis zum Tod auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Zeit bis zum Ereignis von speziellem Interesse ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse nicht innerhalb von 30 Tagen (+ 7 Tagen) nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat.

Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0
 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capivasertib + FUL.
 *: p <0,05
 a: Kaplan-Meier-Methode
 b: Analyse mittels U- und V-Statistik unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur. Das zugehörige 95%-KI wurde ebenfalls mittels U- und V-Statistik ermittelt.
 c: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten *Log-Rank*-Tests durchgeführt.
 d: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
 Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2.6.1 und Tabelle 3.2.6.2

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

CAPItello-291 – Globale Kohorte

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.1.5.8 Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie

Tabelle 4-39 liefert einen Überblick zu schweren unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT) aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Globale Kohorte							
Teilpopulation b2^d							
GT: Ausschlag	117	13 (11,1)	NE [NE; NE]	86	0	NE [NE; NE]	5,87 [1,96; 17,57] 0,0016
GT: Harnwegs- infektionen	117	0 (0,0)	NE [NE; NE]	86	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Hyperglykämie	117	2 (1,7)	NE [NE; NE]	86	0	NE [NE; NE]	5,67 [0,34; 93,67] 0,2253
GT: Infektiöse Lungenentzündung	117	1 (0,9)	NE [NE; NE]	86	2 (2,3)	NE [NE; NE]	0,21 [0,02; 2,41] 0,2107
GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe	117	17 (14,5)	NE [NE; NE]	86	1 (1,2)	NE [NE; NE]	4,43 [1,72; 11,37] 0,0020
GT: QT- Verlängerung	117	2 (1,7)	NE [NE; NE]	86	0	NE [NE; NE]	5,69 [0,34; 93,88] 0,2243
GT: Stomatitis	117	3 (2,6)	NE [NE; NE]	86	0	NE [NE; NE]	5,09 [0,47; 54,91] 0,1796
China-Erweiterungskohorte							
Teilpopulation b2^d							
GT: Ausschlag	11	2 (18,2)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,69 [0,26; 85,25] 0,2963
GT: Harnwegs- infektionen	11	0	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Hyperglykämie	11	0	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Infektiöse Lungenentzündung	11	0	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	4,69 [0,08; 283,38] 0,4602

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
GT: QT- Verlängerung	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	3,32 [0,02; 638,51] 0,6547
GT: Stomatitis	11	0	NE [NE; NE]	6	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC

Analysepopulation: aSAS
 Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023
 Datenschnitt CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte: 08.05.2023

In die Analyse gingen alle UESI ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach Abbruch der Studienbehandlung oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder bis zum Tod auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Zeit bis zum Ereignis von speziellem Interesse ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse nicht innerhalb von 30 Tagen (+ 7 Tagen) nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat.

Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0
 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL.

a: Kaplan-Meier-Methode
 b: Analyse mittels U- und V-Statistik unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur. Das zugehörige 95%-KI wurde ebenfalls mittels U- und V-Statistik ermittelt.
 c: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten *Log-Rank*-Tests durchgeführt.
 d: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
 Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2.7.1 und Tabelle 3.2.7.2

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von speziellem Interesse nach Kategorie

CAPItello-291 – Globale Kohorte

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigen sich für die folgenden GT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capiwasertib + FUL:

- GT Ausschlag (HR [95%-KI]: 5,87 [1,96; 17,57]; p = 0,0016)
- GT Nichtinfektiöse Diarrhoe (HR [95%-KI]: 4,43 [1,72; 11,37]; p = 0,0020)

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

CAPitello-291 – China-Erweiterungskohorte

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT), für welche ein statistisch signifikanter Unterschied besteht, sind im Folgenden dargestellt. In Anhang 4-G sind alle Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

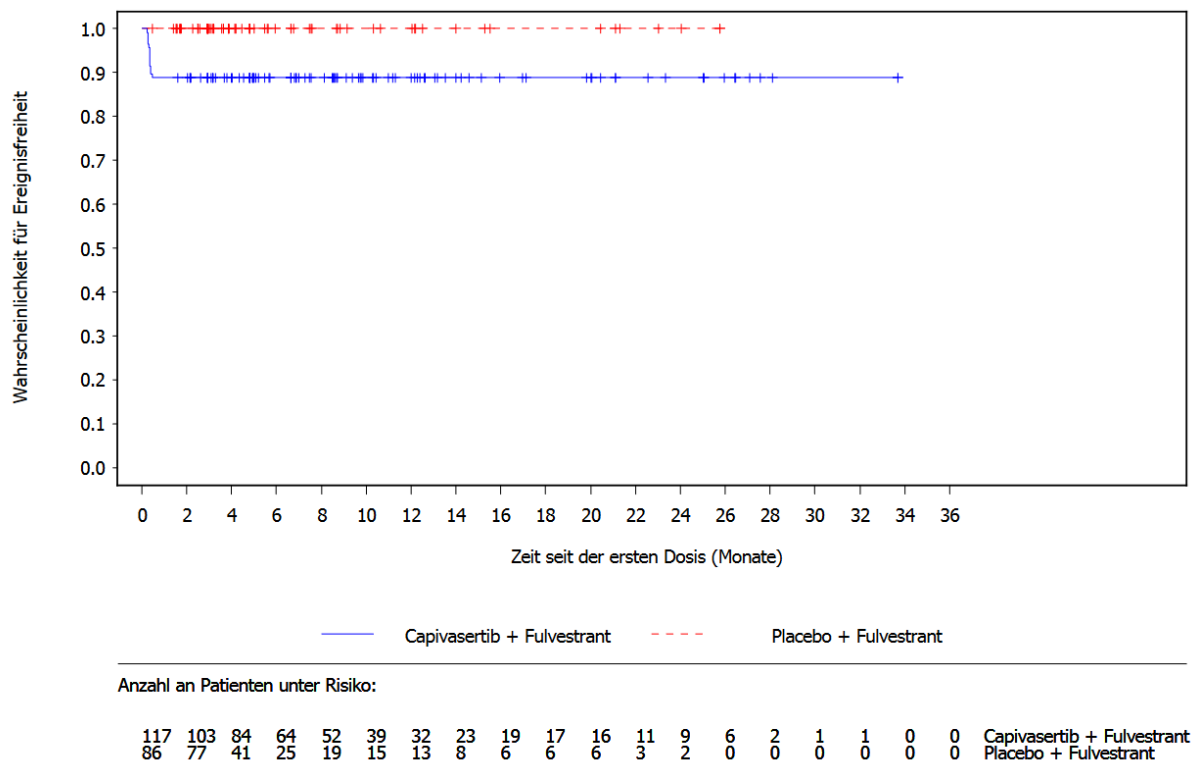


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Ausschlag** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPitello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.59

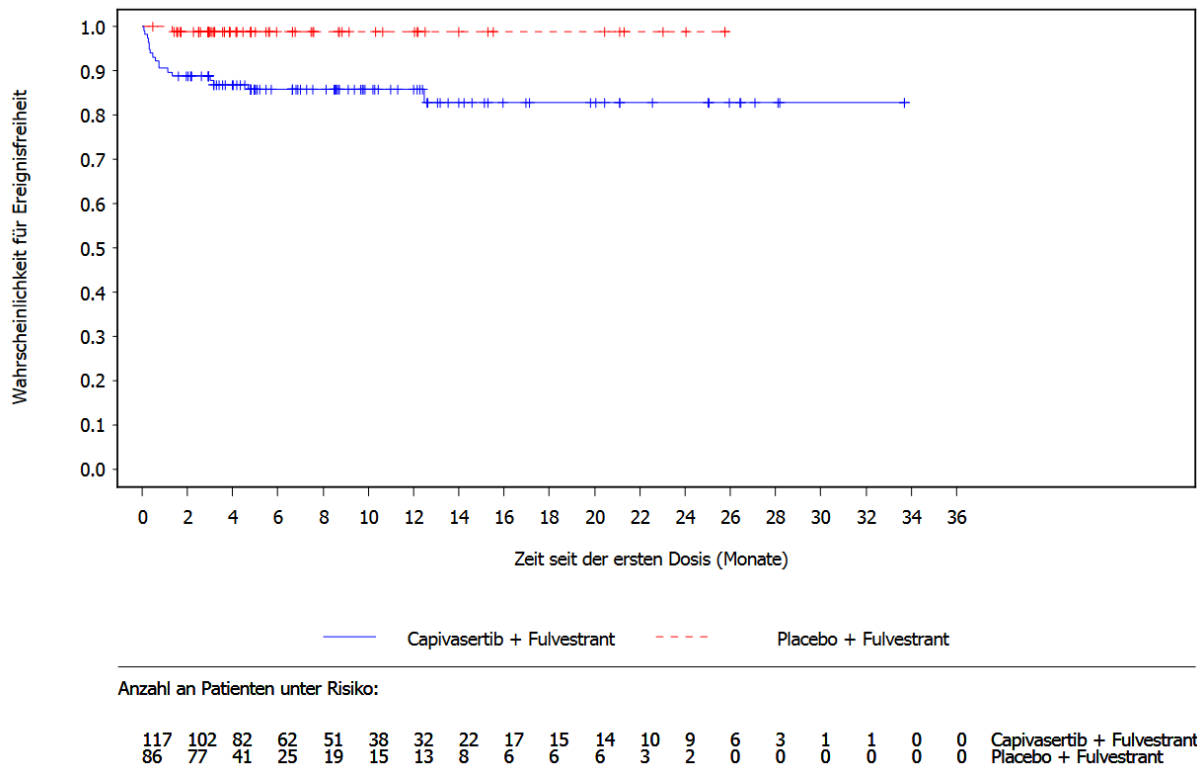


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) **Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1.63

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte in einer Meta-Analyse für die Teilpopulation b2 zusammengefasst. Für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation der FAKTION-Studie liegen nur Daten zu den Endpunkten OS und PFS vor. Vergleichende Sicherheitsdaten sind für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation im Rahmen der Sekundäranalyse nicht gesondert analysiert worden bzw. die entsprechenden Ergebnisse nicht in der Studienpublikation verfügbar [3]. Da es sich bei FAKTION um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat, können demnach für die bewertungsrelevante Studienpopulation keine Ergebnisse dargestellt werden

Die Meta-Analyse der Teilpopulation b2 umfasst die globale Kohorte als auch die China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie. Populations- und Designcharakteristika als auch die Studienresultate sind für die einzelnen Endpunkte als hinreichend homogen anzusehen. Eine Meta-Analyse kann nur für diejenigen Ereignisse dargestellt werden, für die sowohl in der globalen Kohorte als auch in der China-Erweiterungskohorte Ergebnisse vorliegen. Für alle weiteren Ereignisse wird zur Ableitung des Zusatznutzens auf die Ergebnisse der globalen Kohorte abgestellt.

Die folgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie für die Teilpopulation b2 basiert auf einem FEM gemäß der DerSimonian-Laird Methode. Im Falle bedeutsamer statistischer Heterogenität (p -Wert des Heterogenitätstests $<0,05$) wird, bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanten Ergebnissen in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80 % am Gesamtschätzer haben. Anderenfalls wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Für die Teilpopulation a2 konnte aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in den Kohorten der CAPItello-291-Studie keine Meta-Analyse erfolgen.

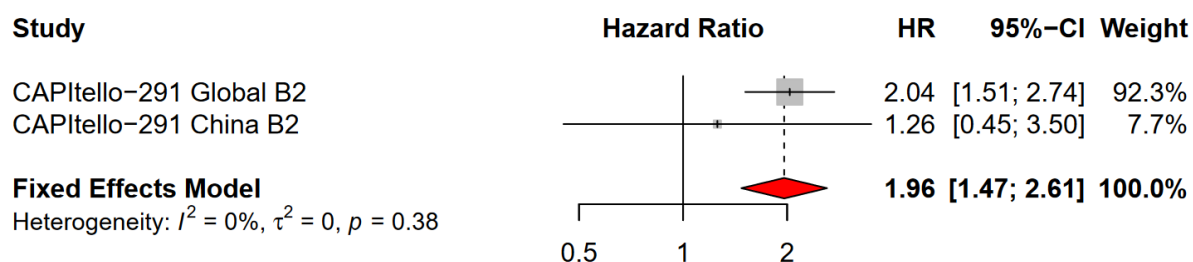
Gesamtraten unerwünschter EreignisseUnerwünschte Ereignisse

Abbildung 73: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.6.2

Die Meta-Analyse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,38$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capivasertib + FUL (HR [95%-KI]: 1,96 [1,47; 2,61]). Der Effekt ist in der globalen Kohorte und in der China-Erweiterungskohorte gleichgerichtet, erreicht in der China-Erweiterungskohorte jedoch keine statistische Signifikanz.

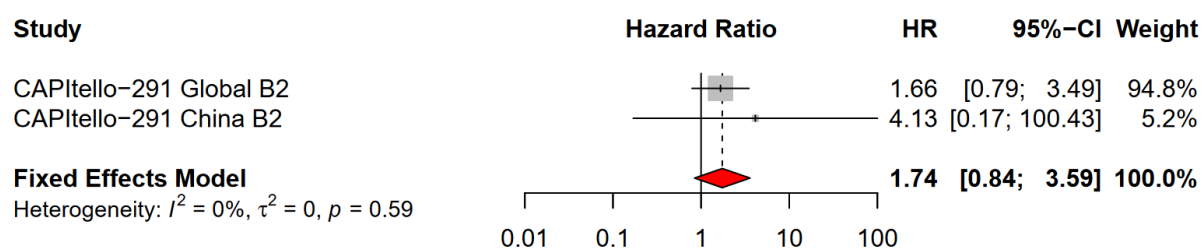
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Abbildung 74: Forest-Plot für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.7.2

Die Meta-Analyse für die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,59$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,74 [0,84; 3,59]).

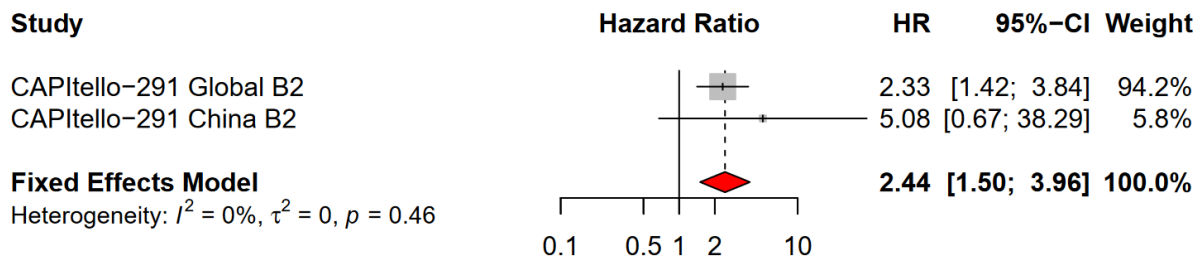
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)

Abbildung 75: Forest-Plot für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.8.2

Die Meta-Analyse für die Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,46$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capivasertib + FUL (HR [95%-KI]: 2,44 [1,50; 3,96]). Der Effekt ist in der globalen Kohorte und in der China-Erweiterungskohorte gleichgerichtet, erreicht in der China-Erweiterungskohorte jedoch keine statistische Signifikanz.

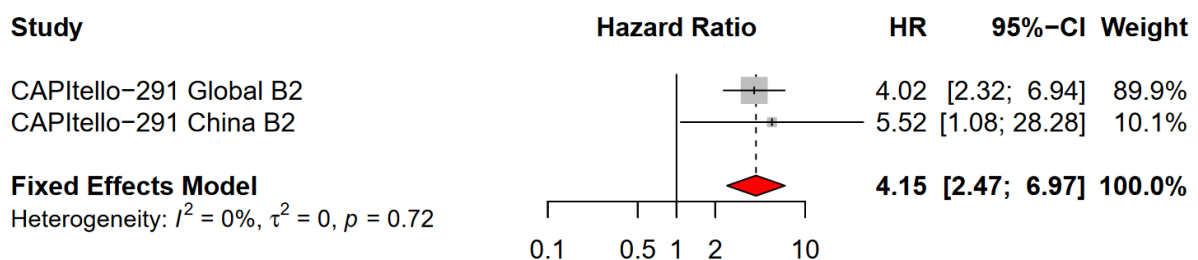
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

Abbildung 76: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Ausschlag** aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.9.2

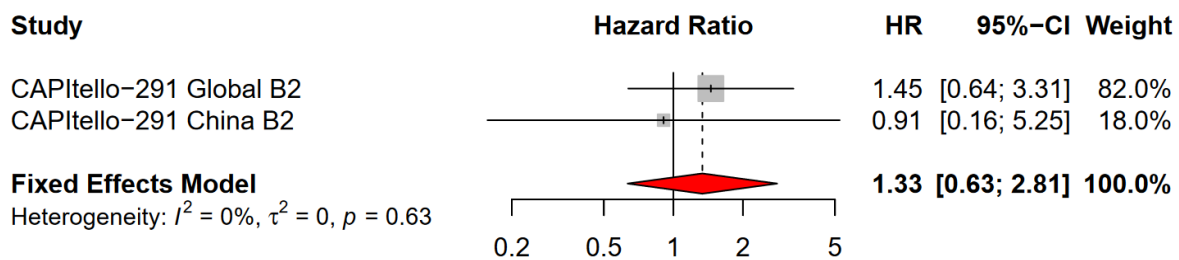


Abbildung 77: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Harnwegsinfektion** aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.9.4

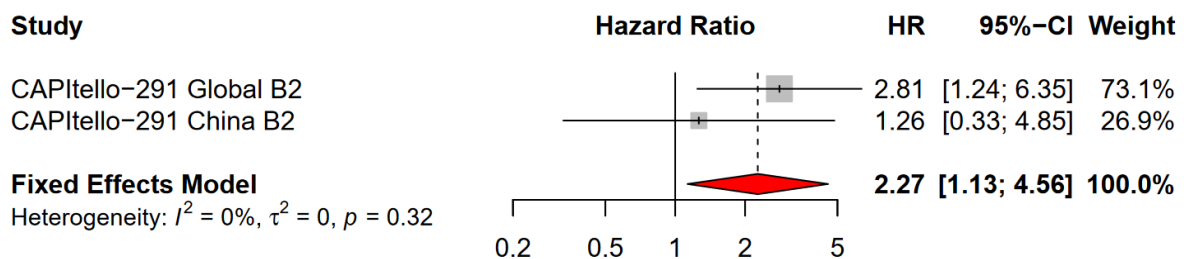


Abbildung 78: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Hyperglykämie** aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.9.6

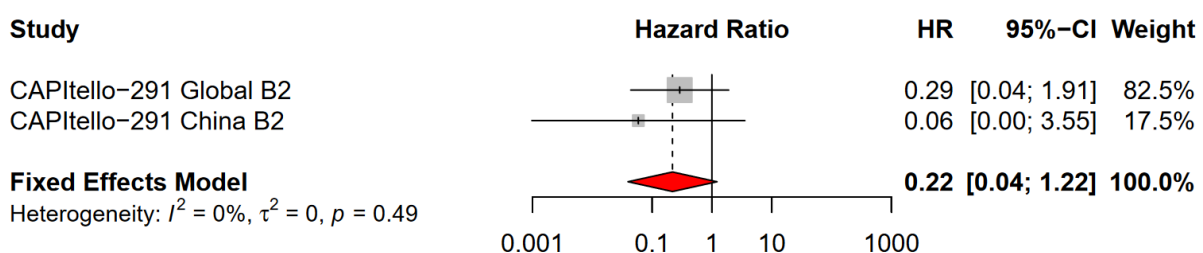


Abbildung 79: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Infektiöse Lungenentzündung** aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.9.8

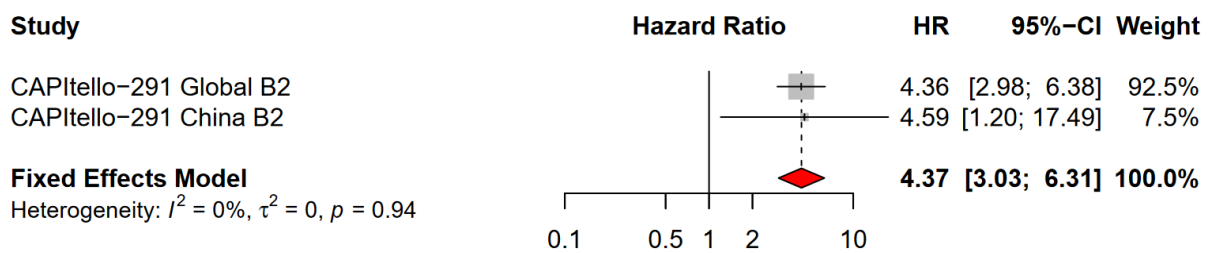


Abbildung 80: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe** aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.9.10

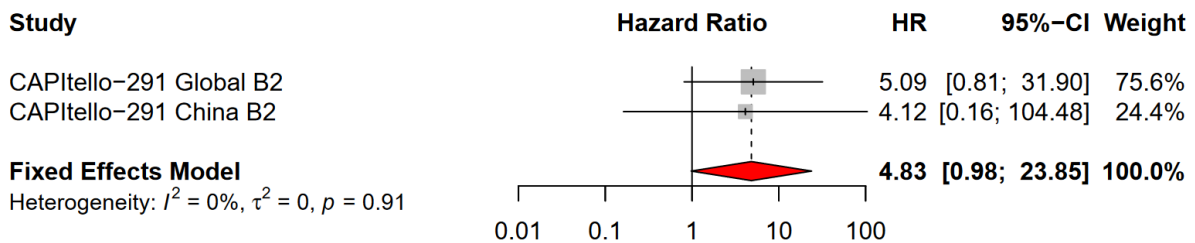


Abbildung 81: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) QT-Verlängerung** aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.9.12

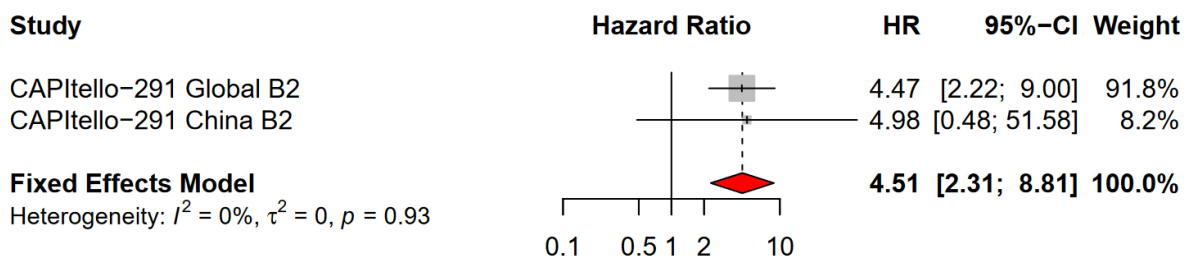


Abbildung 82: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Stomatitis** aus der RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.9.14

Die Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigt für die Kategorie (GT) Ausschlag – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,72$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capiasertib + FUL (HR [95%-KI]: 4,15 [2,47; 6,97]). Der Effekt ist in der globalen Kohorte und in der China-Erweiterungskohorte gleichgerichtet und statistisch signifikant.

Die Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigt für die Kategorie (GT) Harnwegsinfektion – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,63$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,33 [0,63; 2,81]). In der globalen Kohorte und in der China-Erweiterungskohorte zeigen sich dabei entgegengerichtete Effekte.

Die Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigt für die Kategorie (GT) Hyperglykämie – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,32$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capiasertib + FUL (HR [95%-KI]: 2,27 [1,13; 4,56]). Der Effekt ist in der globalen Kohorte und in der China-Erweiterungskohorte gleichgerichtet, erreicht in der China-Erweiterungskohorte jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigt für die Kategorie (GT) Infektiöse Lungenentzündung – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,49$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,22 [0,04; 1,22]).

Die Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigt für die Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,94$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Capiasertib + FUL (HR [95%-KI]: 4,37 [3,03; 6,31]). Der Effekt ist in der globalen Kohorte und in der China-Erweiterungskohorte gleichgerichtet und statistisch signifikant.

Die Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigt für die Kategorie (GT) QT-Verlängerung – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,91$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 4,83 [0,98; 23,85]). Der Effekt ist in der globalen Kohorte und in der China-Erweiterungskohorte gleichgerichtet und erreicht in beiden Kohorten keine statistische Signifikanz.

Die Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigt für die Kategorie (GT) Stomatitis – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,93$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capiasertib + FUL (HR [95%-KI]: 4,51 [2,31; 8,81]). Der Effekt ist in der globalen Kohorte und in der China-Erweiterungskohorte gleichgerichtet, erreicht in der China-Erweiterungskohorte jedoch keine statistische Signifikanz.

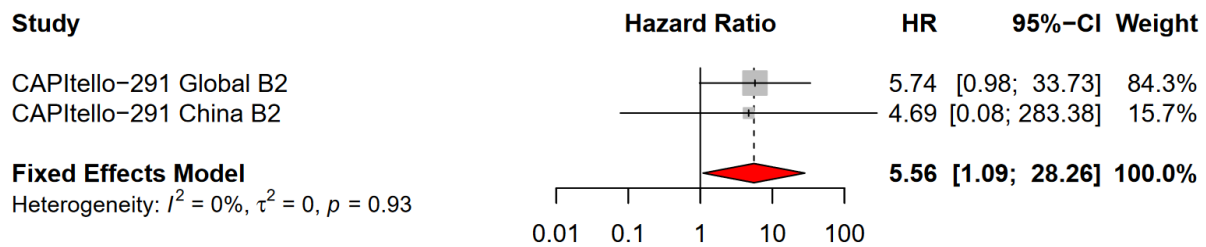
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

Abbildung 83: Forest-Plot für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Ausschlag** aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.11.12

Die Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigt für die Kategorie (GT) Ausschlag – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,93$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capiwasertib + FUL (HR [95%-KI]: 5,56 [1,09; 28,26]). Der Effekt ist in der globalen Kohorte und in der China-Erweiterungskohorte gleichgerichtet, erreicht jedoch in beiden Kohorten keine statistische Signifikanz.

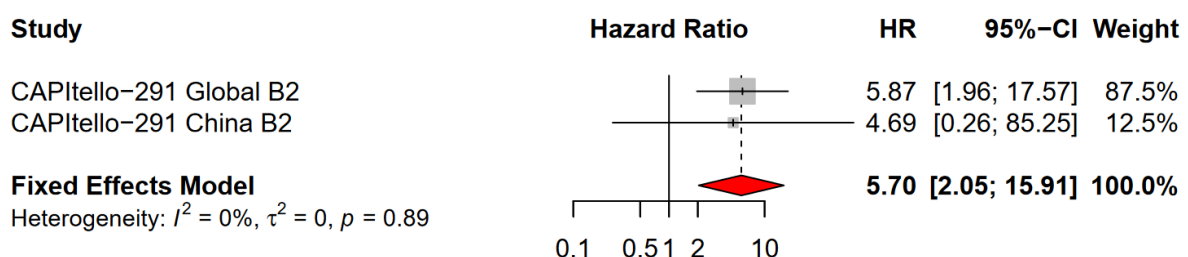
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Abbildung 84: Forest-Plot für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) **Kategorie (GT) Ausschlag** aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.10.2

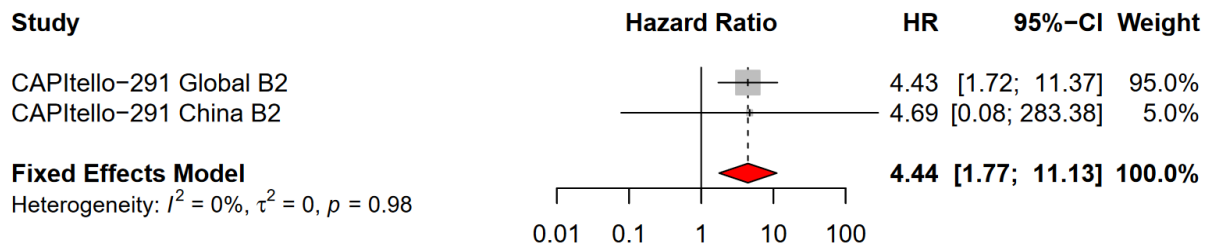


Abbildung 85: Forest-Plot für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) **Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe** aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.10.4

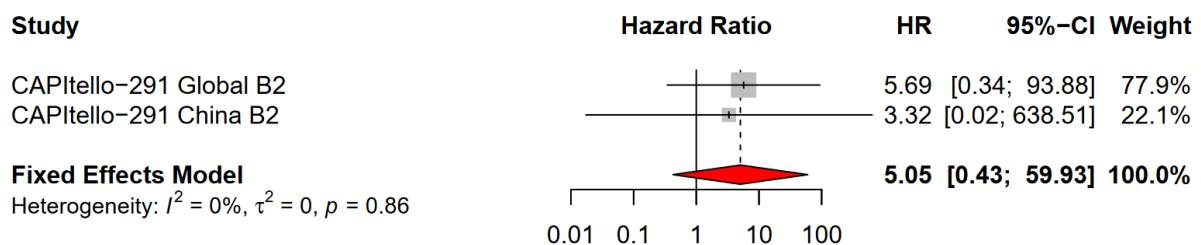


Abbildung 86: Forest-Plot für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) **Kategorie (GT) QT-Verlängerung** aus der RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HR; FEM, Teilpopulation b2]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 6.1.10.6

Die Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT) zeigt für die Kategorie (GT) Ausschlag – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,89$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capivasertib + FUL (HR [95%-KI]: 5,70 [2,05; 15,91]). Der Effekt ist in der globalen Kohorte und in der China-Erweiterungskohorte gleichgerichtet, erreicht in der China-Erweiterungskohorte jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT) zeigt für die Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe – bei nicht bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,98$) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Capivasertib + FUL (HR [95%-KI]: 4,44 [1,77; 11,13]). Der Effekt ist in der globalen Kohorte und in der China-Erweiterungskohorte gleichgerichtet, erreicht in der China-Erweiterungskohorte jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT) zeigt für die Kategorie (GT) QT-Verlängerung – bei nicht

bedeutsamer Heterogenität ($p = 0,98$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95-%-KI]: 5,05 [0,43; 59,93]).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der RCT CAPItello-291 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen kann vermehrt zu zufälligen statistisch signifikanten Ergebnissen führen [8]. Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden. Eine Effektmodifikation wird nicht als fazitrelevant eingestuft, wenn entgegengerichtete Effekte in den einzelnen Subgruppen vorliegen, aber diese nur teilweise statistisch signifikant sind.

In der CAPItello-291-Studie waren Subgruppenanalysen nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben präspezifiziert [10, 11]. Die Subgruppenanalysen der CAPItello-291-Studie umfassen folgende Merkmale:

- Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein)
- Lebermetastasen (ja vs. nein)
- Region (Region 1: Asien vs. Region 2: USA, Kanada, Westeuropa, Australien und Israel vs. Region 3: Lateinamerika, Osteuropa und Russland)
- Alter bei Randomisierung (Jahre) (<65 vs. ≥65 Jahre)
- Ethnie (Asiatisch vs. Weiß vs. Andere [einschließlich Afroamerikaner, Ureinwohner Hawaiis, anderer pazifischer Inseln oder Alaskas und *Native Americans*])
- Metastasenlokalisierung (nur Knochen vs. viszeral vs. andere)
- Krankheitsstadium bei Studieneinschluss (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)
- Vorherige Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen (inoperablen) oder metastasierten Setting (ja vs. nein)
- Menopausenstatus (prä-/peri- vs. post-menopausal; Ausschluss von Männern)
- Endokrine Resistenz (primär vs. sekundär)
- Vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)

- Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (0 vs. 1 vs. 2 oder mehr)
- Vorherige Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (einschließlich endokriner und Chemotherapie Vorherige Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting [Endo. oder Chemo.]) (0 vs. 1 vs. 2 oder mehr)
- Hormonrezeptorstatus (ER+/PR+ vs. ER+/PR- vs. ER+/PR unbekannt)
- Raucherstatus (ja vs. nein)
- Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse:
 - Grund für die Klassifizierung als postmenopausal (natürliche Ursachen vs. bilaterale Ovariectomie)

Da es sich bei FAKTION um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca nur Zugriff auf die im Rahmen der Vollpublikationen veröffentlichten Daten hat, basieren die im Dossier dargestellten Analyseergebnisse auf der aktuellsten Studienpublikation zum sekundären Datenschnitt am 25. November 2021 [3]. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation werden hierin nicht berichtet. Auch konnten aufgrund des fehlenden Zugriffs auf die Studiendaten keine Analysen für die, gemäß VerFO zu berücksichtigenden, Subgruppen durchgeführt werden.

Wahl von Trennpunkten und Subgruppen

Für die Subgruppenanalysen vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor, Region, Alter bei Randomisierung (Jahre), Ethnie, Krankheitsstadium bei Studieneinschluss, vorherige Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen (inoperablen) oder metastasierten Setting, Menopausenstatus, endokrine Resistenz, vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie, vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting, vorherige Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (Endo. oder Chemo), Hormonrezeptorstatus sowie Raucherstatus wird die im SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet. Für den Stratifizierungsfaktor Lebermetastasen wird im Rahmen der Nutzenbewertung eine separate Subgruppenanalyse durchgeführt. Entsprechend wurde für die Subgruppenanalyse nach Metastasenlokalisierung statt der im SAP präspezifizierten Kategorie „Lebermetastasen“ die Kategorie „andere“ verwendet. Zudem wurde die gemäß SAP definierte weitere Unterteilung je Lokalisation in „ja“ versus „nein“ nicht herangezogen, da Patient:innen ohne Metastasen bereits durch die Subgruppe Krankheitsstadium (lokal fortgeschritten) bei Studieneinschluss erfasst werden. Somit wurden den jeweiligen Kategorien der Subgruppe Metastasenlokalisierung ausschließlich Patient:innen zugeordnet, welche Metastasen in der jeweiligen Lokalisation aufwiesen. Für die Subgruppenanalyse hinsichtlich des Grundes für die Klassifizierung als postmenopausal wird unterschieden zwischen natürlichen Ursachen (Alter

≥60 Jahre oder <60 Jahre, sofern gemäß CSP seit ≥12 Monaten amenorrhöisch), und bilateraler Ovariectomie.

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Für die Teilpopulation b2 der gemäß AWG nutzenbewertungsrelevanten *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie waren aufgrund zu geringer Patientenzahlen nur bedingt Ergebnisse und keine Interaktionsterme berechenbar. Die meta-analytischen Zusammenfassungen der Subgruppen sind in Anhang 4-G dargestellt. Die Darstellung der Subgruppenanalysen basiert aus diesem Grund allein auf der globalen Kohorte. Die Subgruppenanalysen zur China-Erweiterungskohorte sind in Anhang 4-G dargestellt.

Zunächst wird in Tabelle 4-40 die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. In Tabelle 4-41 sind die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte basierend auf der Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen, endokrine Vortherapie aBC) der gemäß AWG nutzenbewertungsrelevanten *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie dargestellt. Für die Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium bei Studieneintritt, Menopausenstatus und Grund für die Klassifizierung als postmenopausal ließen sich aufgrund zu weniger Patient:innen in den entsprechenden Subgruppenstrata keine Interaktionsterme berechnen. Die genannten Subgruppen sind entsprechend nicht in Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 dargestellt. Die Ergebnisse eines Endpunktes sind nachfolgend nur dann getrennt nach Subgruppen berichtet, wenn sich ein p-Wert des Interaktionstests <0,05 ergibt. Diese Einzelergebnisse der Teilpopulation b2 der globalen Kohorte finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.5.7 gegliedert nach den entsprechenden Endpunkten. Alle Subgruppenanalysen finden sich vollständig in Anhang 4-G wieder.

Interaktionsergebnisse zu den häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn das entsprechende Ergebnis für die Hauptanalyse der jeweiligen Kohorte statistisch signifikant war. Andernfalls wurde auf die Darstellung der Interaktionstests für diese unerwünschten Ereignisse verzichtet. Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurden nur die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.

Die Subgruppenanalysen für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigelegt.

Es werden für die zusammengefassten Teilpopulationen b1 und b2 in Anhang 4-G weitere Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS hinsichtlich der Gründe für den postmenopausalen Status der Patient:innen dargestellt, wobei neben natürlichen Ursachen und bilateraler Ovariectomie auch nach LHRH-Agonisten unterschieden wird.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-40: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

CAPItello-291-Studie	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Lebermetastasen	Region	Alter ^a	Ethnie	Metastasenlokalisation	Vorherige Chemotherapie, aBC ^b	Endokrine Resistenz	Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapielinien, aBC ^c	Vorherige Therapielinien, aBC ^d	Hormonrezeptorstatus	Raucherstatus
Mortalität													
Gesamtüberleben	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität													
Progressionsfreies Überleben	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand													
<i>EORTC QLQ-C30</i>													
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für alle Symptome separat (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>EORTC QLQ-BR23</i>													
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für alle Symptome separat (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich, Belastung durch Haarausfall)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>EQ-5D-5L VAS</i>													

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CAPItello-291-Studie	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Lebermetastasen	Region	Alter ^a	Ethnie	Metastasenlokalisierung	Vorherige Chemotherapie, aBC ^b	Endokrine Resistenz	Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapielinien, aBC ^c	Vorherige Therapielinien, aBC ^d	Hormonrezeptorstatus	Raucherstatus
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D-5L VAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
<i>EORTC QLQ-C30</i>													
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für alle Funktionen separat (Globaler Gesundheitsstatus, physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>EORTC QLQ-BR23</i>													
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für alle Funktionen separat (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unerwünschte Ereignisse													
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>													
Unerwünschte Ereignisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CAPItello-291-Studie	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Lebermetastasen	Region	Alter ^a	Ethnie	Metastasenlokalisierung	Vorherige Chemotherapie, aBC ^b	Endokrine Resistenz	Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapielinien, aBC ^c	Vorherige Therapielinien, aBC ^d	Hormonrezeptorstatus	Raucherstatus
Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse													
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Häufige unerwünschte Ereignisse													
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT													
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die entsprechende Kohorte statistisch signifikant war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CAPItello-291-Studie	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Lebermetastasen	Region	Alter ^a	Ethnie	Metastasenlokalisierung	Vorherige Chemotherapie, aBC ^b	Endokrine Resistenz	Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapielinien, aBC ^c	Vorherige Therapielinien, aBC ^d	Hormonrezeptorstatus	Raucherstatus
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT													
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die entsprechende Kohorte statistisch signifikant war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT													
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die für die entsprechende Kohorte statistisch signifikant war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse													
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie													
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien (GT) dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CAPItello-291-Studie	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Lebermetastasen	Region	Alter ^a	Ethnie	Metastasenlokalisierung	Vorherige Chemotherapie, aBC ^b	Endokrine Resistenz	Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapielinien, aBC ^c	Vorherige Therapielinien, aBC ^d	Hormonrezeptorstatus	Raucherstatus
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie													
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien (GT) dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie													
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien (GT) dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<ul style="list-style-type: none"> ● A priori geplante Subgruppenanalyse ○ Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse <p>a: Subgruppe gemäß Studie: Alter bei Randomisierung (Jahre)</p> <p>b: Subgruppe gemäß Studie: Vorherige Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen (inoperablen) oder metastasierten Setting</p> <p>c: Subgruppe gemäß Studie: Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting</p> <p>d: Subgruppe gemäß Studie: Vorherige Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (Endokrine Therapie oder Chemotherapie)</p> <p>Für die Subgruppenanalysen nach Krankheitsstadium bei Studieneinschluss, Menopausenstatus und Grund für die Klassifizierung als postmenopausal ließen sich aufgrund zu weniger Patient:innen im entsprechenden Subgruppenstratum keine Interaktionsterme berechnen. Die genannten Subgruppen sind entsprechend nicht in dieser Tabelle dargestellt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>													

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-41 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-41: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der CAPItello-291-Studie – Teilpopulation b2 des aFAS (Globale Kohorte)

CAPItello-291-Studie	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Lebermetastasen	Region	Alter ^a	Ethnie	Metastasenlokalisierung	Vorherige Chemotherapie, aBC ^b	Endokrine Resistenz	Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapielinien, aBC ^c	Vorherige Therapielinien, aBC ^d	Hormonrezeptorstatus	Raucherstatus
Mortalität													
Gesamtüberleben	0,3992	0,7682	0,8851	0,4488	0,3229	0,3302	0,6126	0,5084	0,5330	0,9509	0,9432	0,3032	NC
Morbidität													
Progressionsfreies Überleben	0,0499	0,5490	0,1624	0,9857	0,0984	0,2760	0,9181	0,9416	0,2977	0,6850	0,8641	0,0137	0,2031
Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand													
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)													
Ermüdung	0,8783	0,2028	0,4679	0,5507	0,6003	0,8186	0,0856	0,7601	0,4405	0,9803	0,1376	0,7949	0,4432
Übelkeit und Erbrechen	0,9824	0,8330	0,9551	0,1820	0,1452	0,4804	0,9547	0,6509	0,6875	0,8580	0,4824	0,8560	0,7525
Schmerz	0,1438	0,3804	0,9035	0,6841	0,5336	0,9316	0,5558	0,5790	0,8761	0,7777	0,2947	0,8403	0,1864
Dyspnoe	0,0185	0,7387	0,5612	0,2282	0,0838	0,0631	0,3307	0,6007	0,6298	0,2690	0,2478	0,6648	0,3674
Schlaflosigkeit	0,7443	0,3322	0,7852	0,6330	0,7070	0,1258	0,0256	0,4428	0,4070	0,7585	0,1005	0,0244	0,4309
Appetitverlust	0,3181	0,3756	0,5136	0,8973	0,7311	0,4211	0,9178	0,2075	0,5172	0,0424	0,1085	0,1259	0,0608
Obstipation	0,4257	0,5173	0,0357	0,7963	0,2474	0,7213	0,5953	0,7818	0,2139	0,7564	0,1017	0,4663	0,3661
Diarrhoe	0,1211	0,5637	0,1292	0,3295	0,5543	0,8649	0,9798	0,7900	0,7630	0,2920	0,8380	0,6126	0,4399
EORTC QLQ-BR23 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)													
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,2348	0,0752	0,6364	0,7969	0,1519	0,7970	0,1863	0,5088	0,0740	0,2844	0,3529	0,0983	0,2213

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CAPITello-291-Studie	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Lebermetastasen	Region	Alter ^a	Ethnie	Metastasenlokalisation	Vorherige Chemotherapie, aBC ^b	Endokrine Resistenz	Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapielinien, aBC ^c	Vorherige Therapielinien, aBC ^d	Hormonrezeptorstatus	Raucherstatus
Symptome im Brustbereich	0,0006	0,9556	0,4669	0,4571	0,5975	0,9071	0,7822	0,8856	0,8645	0,9349	0,9330	0,4729	0,8453
Symptome im Armbereich	0,2565	0,6446	0,7734	0,3886	0,7862	0,1302	0,2984	0,1717	0,6228	0,2665	0,8990	0,6059	0,9017
Belastung durch Haar- ausfall	0,0222	0,6174	0,7365	NC	0,8619	0,3738	NC	0,3644	0,3435	NC	NC	0,5904	NC
<i>EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)</i>													
EQ-5D-5L VAS (MID 15 Punkte)	0,8765	0,6616	0,2761	0,8271	0,3988	0,7442	0,9000	0,5633	0,9864	0,4342	0,2736	0,4691	0,3401
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
<i>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)</i>													
Globaler Gesundheitsstatus	0,0285	0,0710	0,2620	0,2694	0,4357	0,4694	0,9666	0,8952	0,5718	0,5977	0,4164	0,4998	0,1214
Physische Funktion	0,6686	0,5597	0,4172	0,5618	0,8076	0,9590	0,6664	0,3286	0,9247	0,6946	0,4908	0,3832	0,5522
Rollenfunktion	0,4316	0,3379	0,0327	0,6810	0,0119	0,1347	0,8582	0,6522	0,1357	0,0788	0,2563	0,8629	0,2598
Kognitive Funktion	0,7761	0,1796	0,6108	0,0569	0,7058	0,3778	0,5733	0,4234	0,7244	0,3066	0,9566	0,2652	0,4399
Emotionale Funktion	0,3603	0,4054	0,7655	0,8575	0,8616	0,9673	0,4704	0,7721	0,2669	0,4292	0,9102	0,9424	0,3678
Soziale Funktion	0,0941	0,0117	0,8683	0,3548	0,4153	0,9989	0,7656	0,6298	0,1997	0,5109	0,6033	0,1568	0,7543
<i>EORTC QLQ-BR23 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)</i>													
Körperbild	0,2594	0,3513	0,8110	0,6786	0,2971	0,8404	0,1031	0,4220	0,4575	0,7615	0,3226	0,4722	0,8534
Sexuelle Aktivität	0,6599	0,5296	0,2377	0,2643	0,1088	0,3081	0,1116	0,8817	0,0974	0,8621	0,1496	0,7902	NC
Freude an Sex	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Zukunftsperspektive	0,1452	0,8495	0,6723	0,0816	0,7893	0,9917	0,5913	0,4265	0,6406	0,4814	0,9332	0,0560	0,1968

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CAPITello-291-Studie	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Lebermetastasen	Region	Alter ^a	Ethnie	Metastasenlokalisation	Vorherige Chemotherapie, aBC ^b	Endokrine Resistenz	Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapielinien, aBC ^c	Vorherige Therapielinien, aBC ^d	Hormonrezeptorstatus	Raucherstatus
Unerwünschte Ereignisse													
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>													
Unerwünschte Ereignisse	0,2126	0,7203	0,0707	0,3418	0,1755	0,5062	0,0501	0,0413	0,4200	0,9100	0,0428	0,9918	0,9270
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,4596	0,0283	0,4233	0,6635	0,3639	0,6289	0,8589	0,5541	0,2568	NC	0,4618	0,9661	NC
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,4364	0,1456	0,7296	0,0901	0,8606	0,6370	0,1034	0,1794	0,4630	0,2711	0,4724	0,0131	0,7295
<i>Häufige unerwünschte Ereignisse</i>													
<i>Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^e</i>													
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,7795	0,9368	0,4591	0,3246	0,2777	0,7146	0,3491	0,1698	0,5355	0,0665	0,2057	0,3815	0,4795
PT: Ausschlag	0,3599	0,8262	NC	0,4690	NC	NC	0,7489	0,6143	0,8574	NC	0,2851	0,5879	NC
PT: Ausschlag makulo-papulös	NC	NC	0,8674	NC	0,7873	NC	NC	NC	0,8029	NC	NC	0,6799	NC
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,6130	0,9101	0,2508	0,3607	0,4924	0,4821	0,0327	0,2902	0,6796	0,4035	0,1524	0,4667	0,3742
PT: Diarrhoe	0,3595	0,7653	0,0718	0,4008	0,7451	0,2912	0,0687	0,6548	0,8088	0,0441	0,5680	0,2580	0,4076
PT: Erbrechen	0,8610	0,9885	0,9878	0,2537	NC	0,5740	0,3404	0,4421	0,6207	NC	0,5265	0,9118	NC
PT: Stomatitis	0,3876	0,9813	0,9425	0,7592	0,7140	0,3552	NC	NC	0,7568	NC	NC	0,9029	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CAPITello-291-Studie	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Lebermetastasen	Region	Alter ^a	Ethnie	Metastasenlokalisation	Vorherige Chemotherapie, aBC ^b	Endokrine Resistenz	Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapielinien, aBC ^c	Vorherige Therapielinien, aBC ^d	Hormonrezeptorstatus	Raucherstatus
PT: Übelkeit	0,2012	0,4576	0,7320	0,1528	0,7877	0,0483	0,0971	0,2530	0,5690	0,8445	0,4667	0,4217	NC
PT: Dysgeusie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,4788	0,0368	0,1766	0,9258	0,7185	0,3913	0,5981	0,5093	0,9583	0,2874	0,1491	0,9435	NC
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,7280	0,1476	0,5744	0,6758	0,2725	0,9455	0,0967	0,3452	0,4852	0,5330	0,1826	0,3870	0,3065
PT: Hyperglykämie	0,6995	0,4388	0,8041	0,6459	0,8649	0,1994	0,2672	NC	NC	0,3973	0,0872	NC	NC
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^e													
SUE SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ^e													
G≥3 SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
G≥3 PT: Ausschlag makulo-papulös	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
G≥3 SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3656	0,8728	NC	NC	0,3271	NC	0,2672	0,4368	NC	NC	0,4535	0,3140	NC
G≥3 PT: Diarrhoe	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse													
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie ^f													
UESI GT: Ausschlag	0,9867	0,3783	0,2145	0,0416	0,0850	NC	0,4805	0,1797	0,6653	0,9103	0,8246	0,4481	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CAPITello-291-Studie	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Lebermetastasen	Region	Alter ^a	Ethnie	Metastasenlokalisation	Vorherige Chemotherapie, aBC ^b	Endokrine Resistenz	Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapielinien, aBC ^c	Vorherige Therapielinien, aBC ^d	Hormonrezeptorstatus	Raucherstatus
UESI GT: Harnwegsinfektionen	0,8782	0,3485	0,5026	0,6907	0,6527	0,2631	0,1436	0,8081	0,3834	0,6326	0,1345	0,3249	NC
UESI GT: Hyperglykämie	0,9310	0,2283	0,9534	0,3915	0,8821	0,2858	0,3775	0,0234	0,5661	0,5387	0,1892	NC	NC
UESI GT: Infektiöse Lungenentzündung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe	0,3595	0,7653	0,0718	0,4008	0,7451	0,2912	0,0687	0,6548	0,8088	0,0441	0,5680	0,2580	0,4076
UESI GT: QT-Verlängerung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Stomatitis	0,3806	0,9623	0,8310	0,9905	0,8289	0,3061	NC	NC	0,6732	NC	NC	0,7472	0,7239
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie ^f													
SUESI GT: Ausschlag	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Harnwegsinfektionen	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Hyperglykämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Infektiöse Lungenentzündung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: QT-Verlängerung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Stomatitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CAPITello-291-Studie	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Lebermetastasen	Region	Alter ^a	Ethnie	Metastasenlokalisation	Vorherige Chemotherapie, aBC ^b	Endokrine Resistenz	Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapielinien, aBC ^c	Vorherige Therapielinien, aBC ^d	Hormonrezeptorstatus	Raucherstatus
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie ^f</i>													
UESI G≥3 GT: Ausschlag	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Harnwegsinfektionen	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Hyperglykämie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Infektiöse Lungenentzündung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: QT-Verlängerung	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Stomatitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CAPitello-291-Studie	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	Lebermetastasen	Region	Alter ^a	Ethnie	Metastasenlokalisierung	Vorherige Chemotherapie, aBC ^b	Endokrine Resistenz	Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapielinien, aBC ^c	Vorherige Therapielinien, aBC ^d	Hormonrezeptorstatus	Raucherstatus
<p>Datenschnitt CAPitello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 (Endpunkte: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. 27.03.2023 (Endpunkte: Sicherheit)</p> <p>p-Wert des Interaktionstests basiert ausschließlich auf den Ergebnissen der globalen Kohorte</p> <p>Fett gedruckte p-Werte zeigen eine statistisch signifikante Interaktion zum Niveau $\alpha=0,05$ an.</p> <p>a: Subgruppe gemäß Studie: Alter bei Randomisierung (Jahre)</p> <p>b: Subgruppe gemäß Studie: Vorherige Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen (inoperablen) oder metastasierten Setting</p> <p>c: Subgruppe gemäß Studie: Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting</p> <p>d: Subgruppe gemäß Studie: Vorherige Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (Endo. oder Chemo.)</p> <p>e: Gemäß Dossievorlage wurden Ergebnisse zu häufigen unerwünschten Ereignissen nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die entsprechende Kohorte statistisch signifikant war.</p> <p>f: Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurden nur die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.</p> <p>Für die Subgruppenanalysen nach Krankheitsstadium bei Studieneinschluss, Menopausenstatus und Grund für die Klassifizierung als postmenopausal ließen sich aufgrund zu weniger Patient:innen im entsprechenden Subgruppenstratum keine Interaktionsterme berechnen. Die genannten Subgruppen sind entsprechend nicht in dieser Tabelle dargestellt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>													

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

4.3.1.3.2.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben zeigen sich in Teilpopulation b2 der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-42: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Progressionsfreies Überleben							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0499$)							
<i>Ja</i>	93	74 (79,6)	6,2 [4,2; 9,0]	72	65 (90,3)	2,0 [1,8; 3,5]	0,41 [0,29; 0,58] <0,0001
<i>Nein</i>	24	18 (75,0)	7,3 [3,9; 11,1]	15	10 (66,7)	7,9 [2,1; 14,1]	0,94 [0,44; 2,14] 0,8865

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Hormonrezeptorstatus ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0137$)							
ER+/PR+	88	70 (79,5)	6,4 [3,9; 9,1]	65	56 (86,2)	3,5 [2,1; 5,3]	0,60 [0,42; 0,86] 0,0052
ER+/PR-	26	21 (80,8)	7,2 [5,4; 11,1]	22	19 (86,4)	1,8 [1,7; 2,0]	0,24 [0,13; 0,46] <0,0001
ER+/PR unbekannt	3	1 (33,3)	NE [NE; NE]	0	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
<p>Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.1.1.2</p>							

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zeigen die Subgruppenanalysen nach „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor“ ($p = 0,0499$) und „Hormonrezeptorstatus“ ($p = 0,0137$) jeweils eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor

In der Subgruppe „Ja“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 0,41 [0,29; 0,58]; $p < 0,0001$). In der Subgruppe „Nein“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,44; 2,14]; $p = 0,8865$). Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Hormonrezeptorstatus

In der Subgruppe „ER+/PR+“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 0,60 [0,42; 0,86]; $p = 0,0052$). In der Subgruppe „ER+/PR-“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 0,24 [0,13; 0,46]; $p < 0,0001$). In der Subgruppe „ER+/PR unbekannt“ konnte kein HR berechnet werden. Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

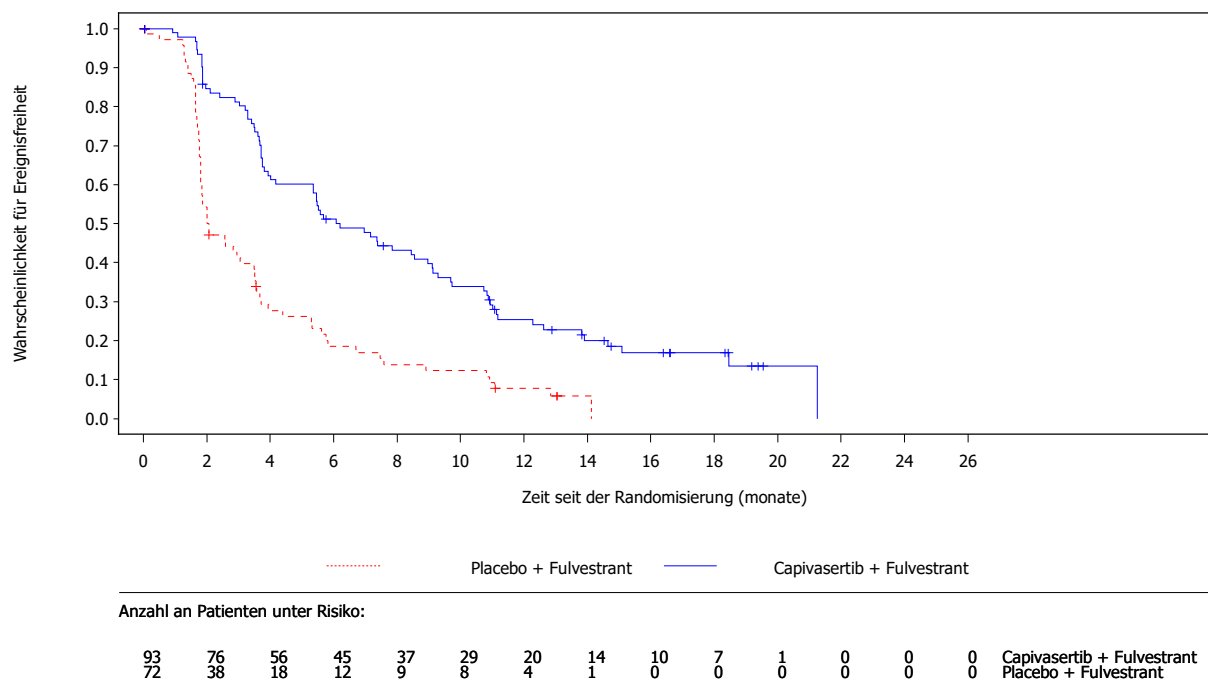


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ **nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Capiello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.1.1.2.1

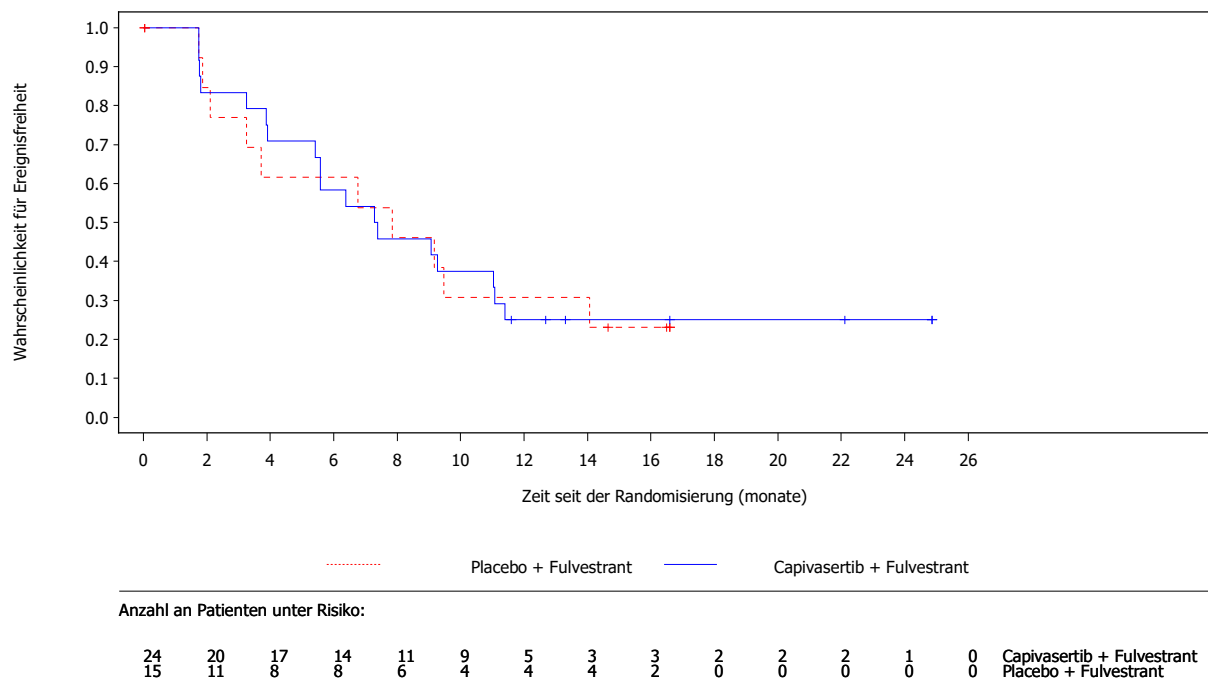


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.1.1.2.2

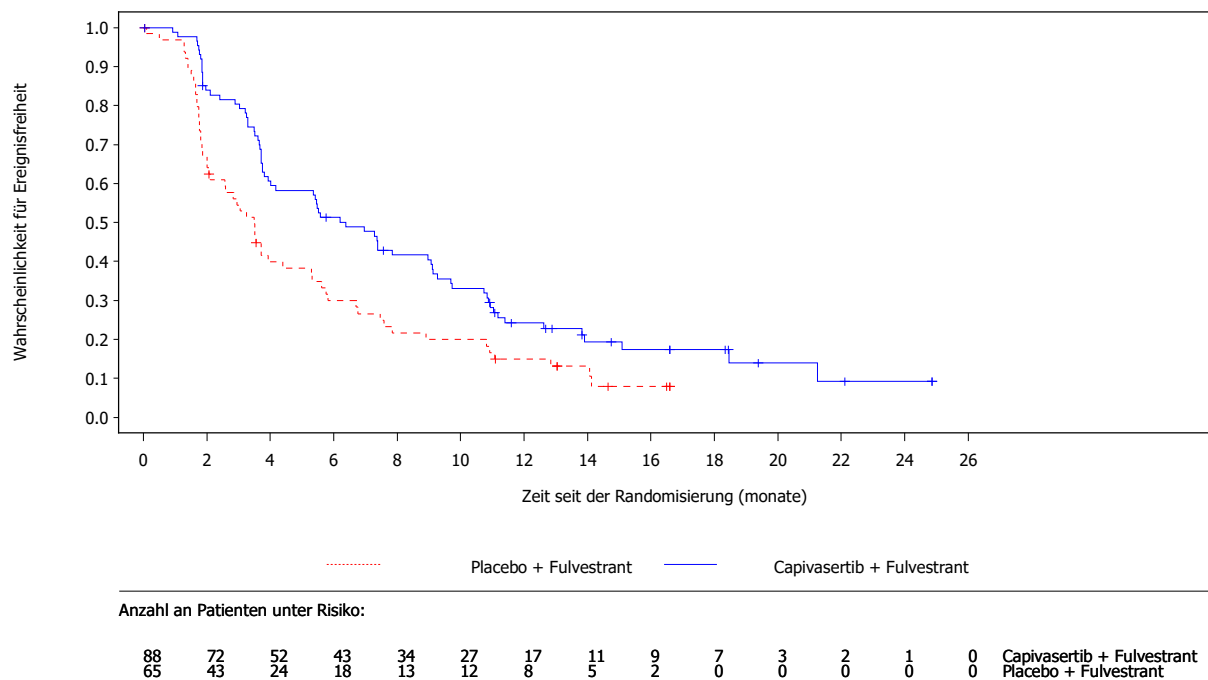


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ nach **Hormonrezeptorstatus „ER+/PR+“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.1.1.2.3

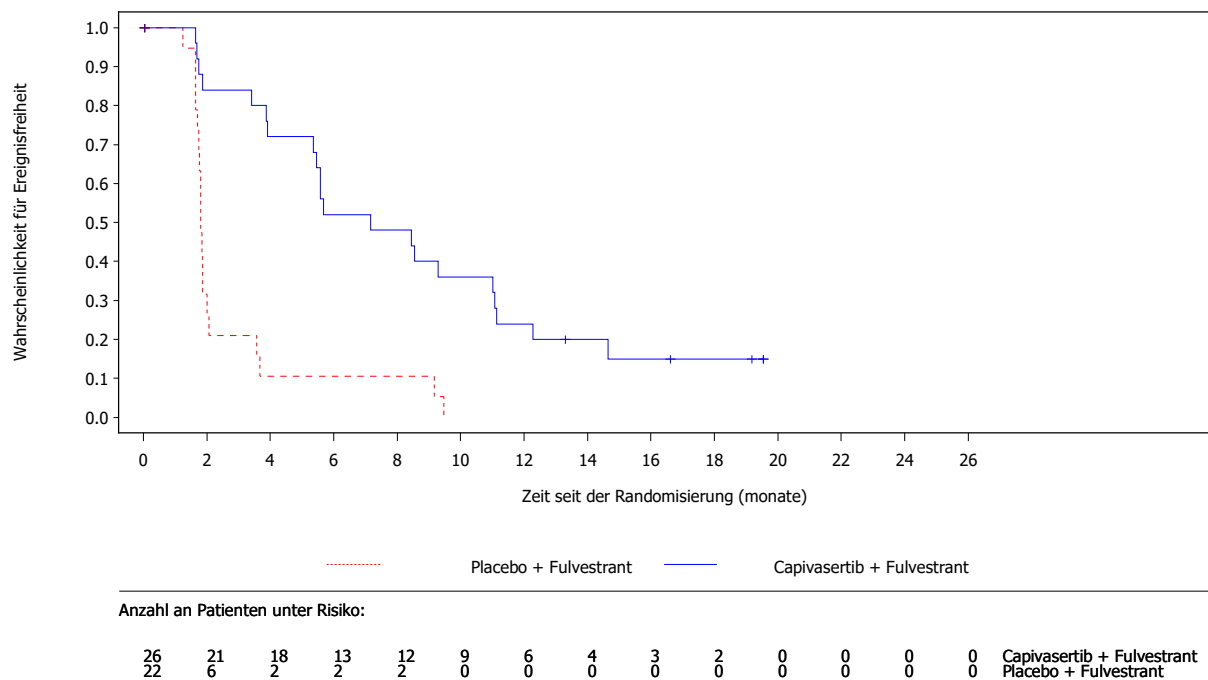


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR-“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.1.1.2.4

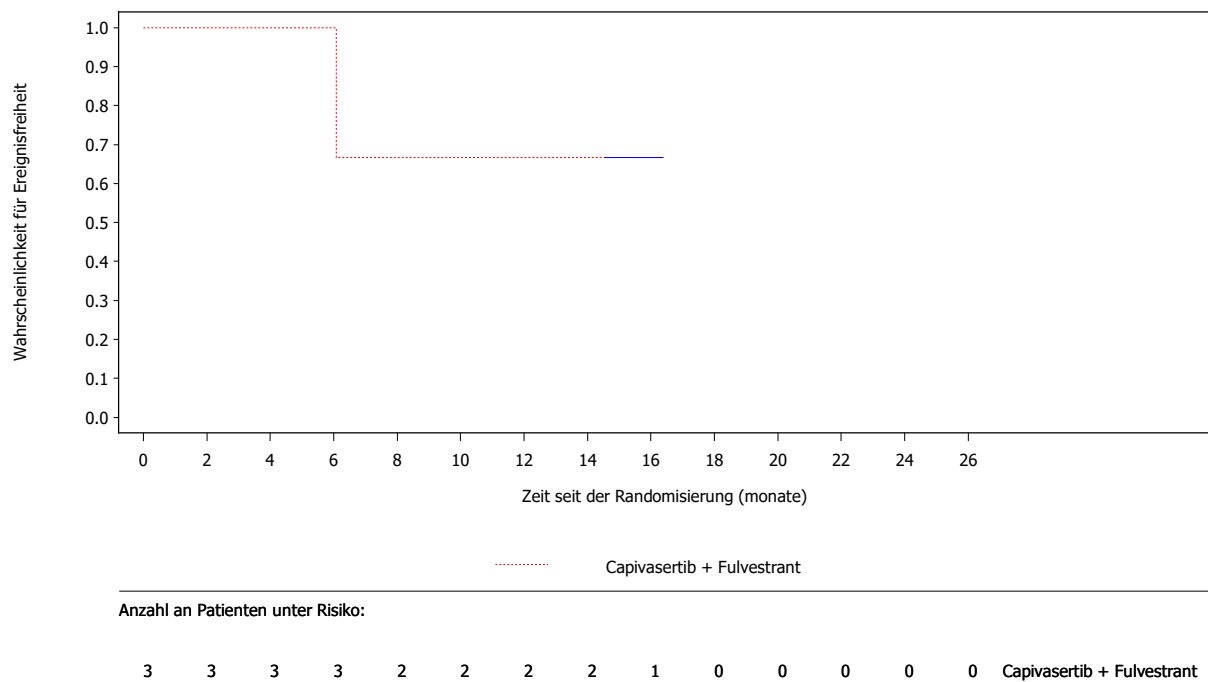


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ nach **Hormonrezeptorstatus „ER+/PR unbekannt“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.1.1.2.5

4.3.1.3.2.3 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT**4.3.1.3.2.3.1 Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Dyspnoe**

Tabelle 4-43: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Dyspnoe“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT

CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPitello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Dyspnoe							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0185$)							
<i>Ja</i>	93	31 (33,3)	10,1 [4,7; NE]	72	25 (34,7)	6,5 [2,8; 7,3]	0,58 [0,34; 0,99] 0,0463
<i>Nein</i>	24	14 (58,3)	5,5 [2,8; NE]	15	4 (26,7)	NE [NE; NE]	2,33 [0,83; 8,25] 0,1125
<p>Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPitello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.2.1.1.10</p>							

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Dyspnoe“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor“ ($p = 0,0185$) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor

In der Subgruppe „Ja“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 0,58 [0,34; 0,99]; $p = 0,0463$). In der Subgruppe „Nein“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 2,33 [0,83; 8,25]; $p = 0,1125$). Es zeigen sich nicht gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Der Behandlungseffekt ist dabei teilweise statistisch signifikant. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

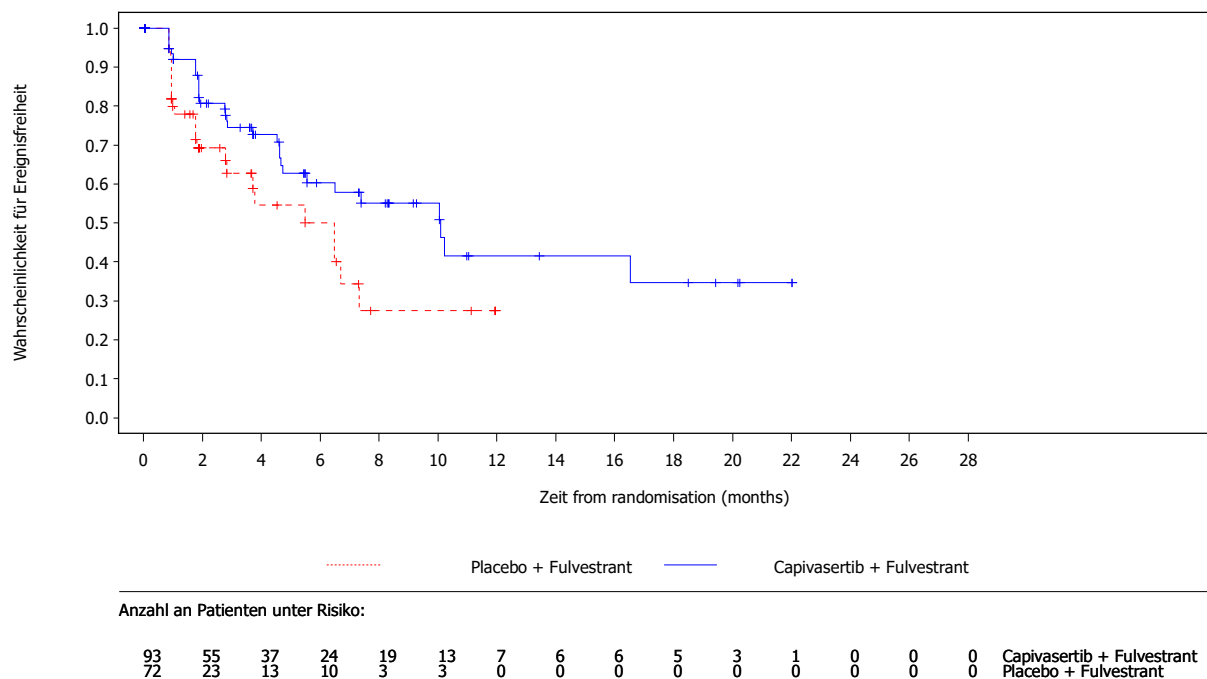


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.11

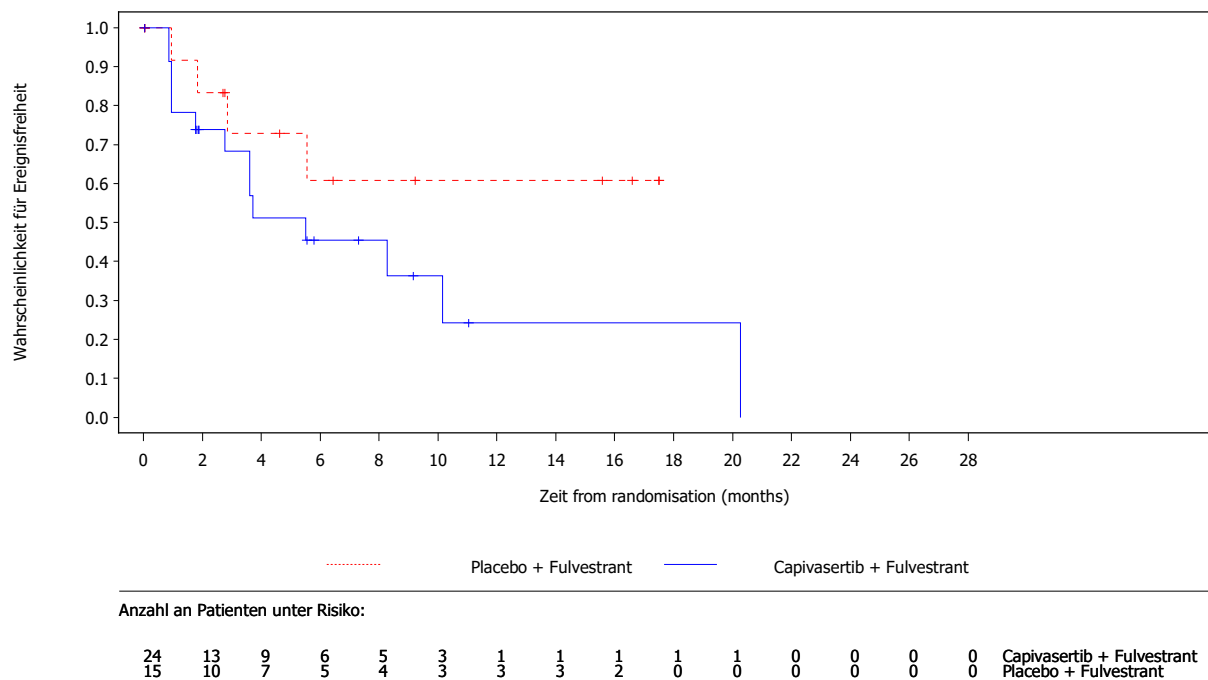


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.12

4.3.1.3.2.3.2 Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit

Tabelle 4-44: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Vorherige Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen (inoperablen) oder metastasierten Setting (<i>p</i> _{Interaktion} = 0,0256)							
<i>Ja</i>	26	10 (38,5)	7,3 [4,5; NE]	19	10 (52,6)	2,0 [1,0; NE]	0,27 [0,11; 0,66] 0,0047
<i>Nein</i>	91	32 (35,2)	9,3 [5,6; NE]	68	19 (27,9)	7,4 [4,7; NE]	0,89 [0,51; 1,60] 0,6812
Hormonrezeptorstatus (<i>p</i>_{Interaktion} = 0,0244)							
<i>ER+/PR+</i>	88	33 (37,5)	5,6 [3,6; NE]	65	20 (30,8)	6,6 [3,7; NE]	0,91 [0,53; 1,62] 0,7484
<i>ER+/PR-</i>	26	7 (26,9)	13,0 [7,3; NE]	22	9 (40,9)	6,5 [1,0; NE]	0,25 [0,09; 0,67] 0,0068
<i>ER+/PR unbekannt</i>	3	2 (66,7)	7,8 [6,4; NE]	0	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
<p>Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.2.1.1.12</p>							

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit“ zeigen die Subgruppenanalysen nach „Vorherige Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen (inoperablen) oder metastasierten Setting“ (p = 0,0256) und „Hormonrezeptorstatus“ (p = 0,0244) jeweils eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Vorherige Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen (inoperablen) oder metastasierten Setting

In der Subgruppe „Ja“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 0,27 [0,11; 0,66]; p = 0,0047). In der Subgruppe „Nein“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,89 [0,51; 1,60]; p = 0,6812). Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Hormonrezeptorstatus

In der Subgruppe „ER+/PR+“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,91 [0,53; 1,62]; p = 0,7484). In der Subgruppe „ER+/PR-“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 0,25 [0,09; 0,67]; p = 0,0068). In der Subgruppe „ER+/PR unbekannt“ konnte kein HR berechnet werden. Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

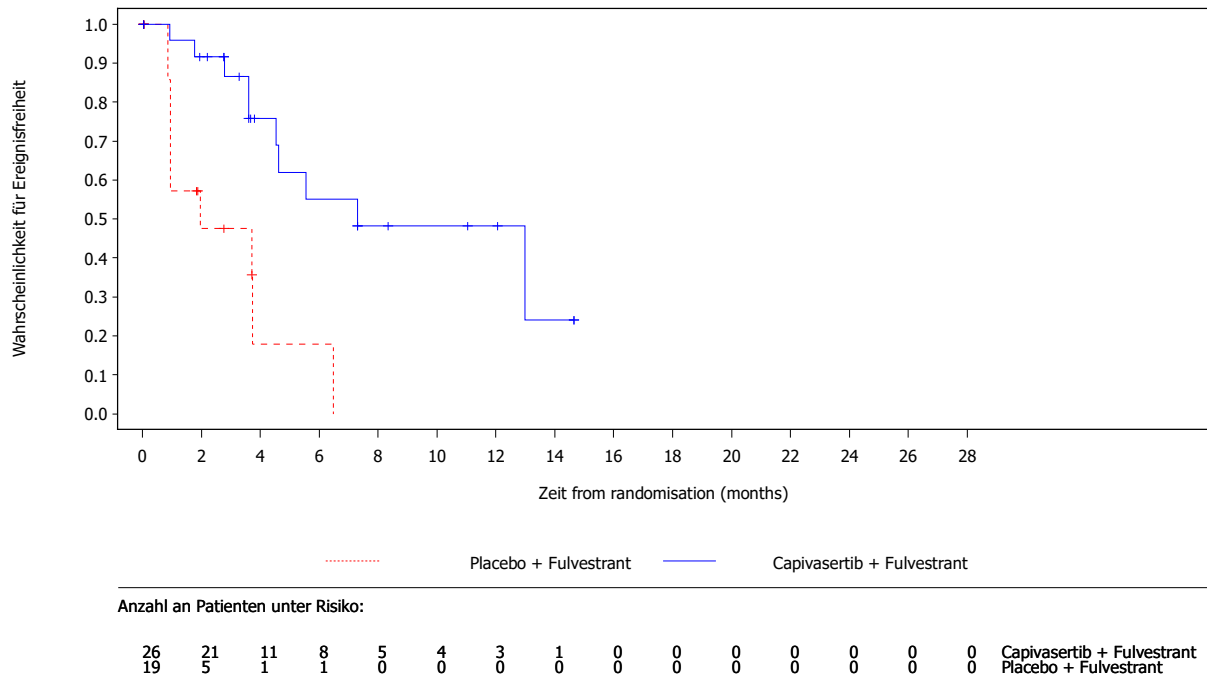


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 nach vorheriger Chemotherapie, aBC „Ja“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.15

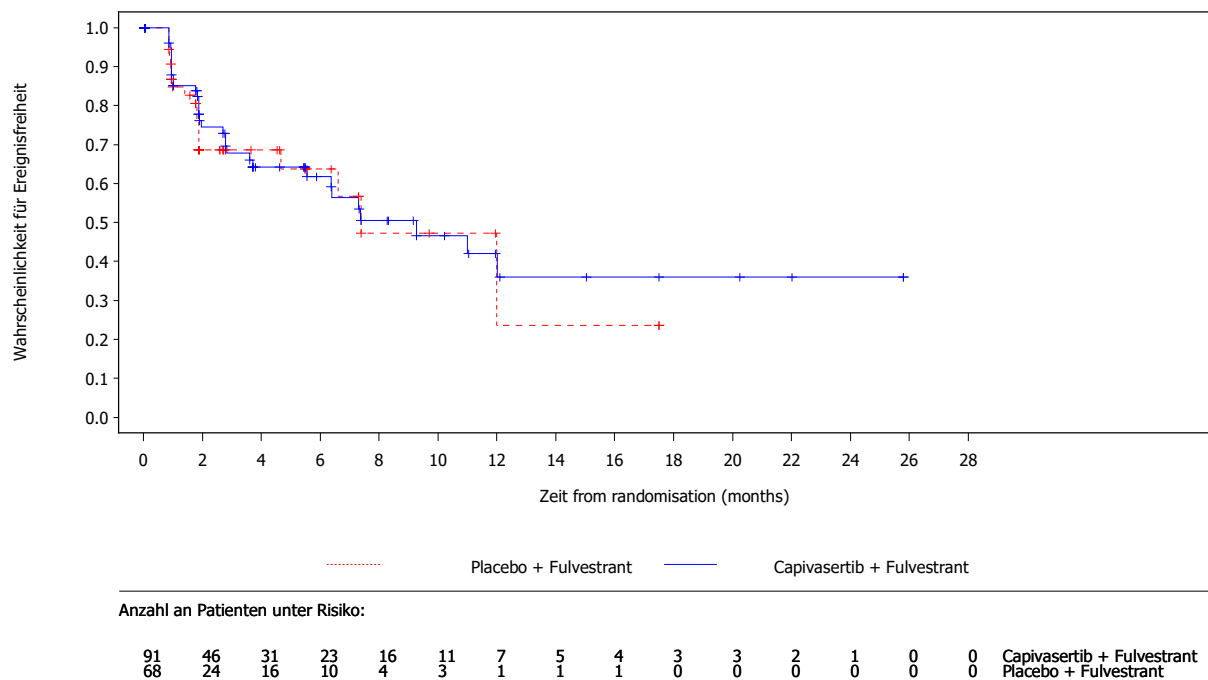


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 nach vorheriger Chemotherapie, aBC „Nein“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.16

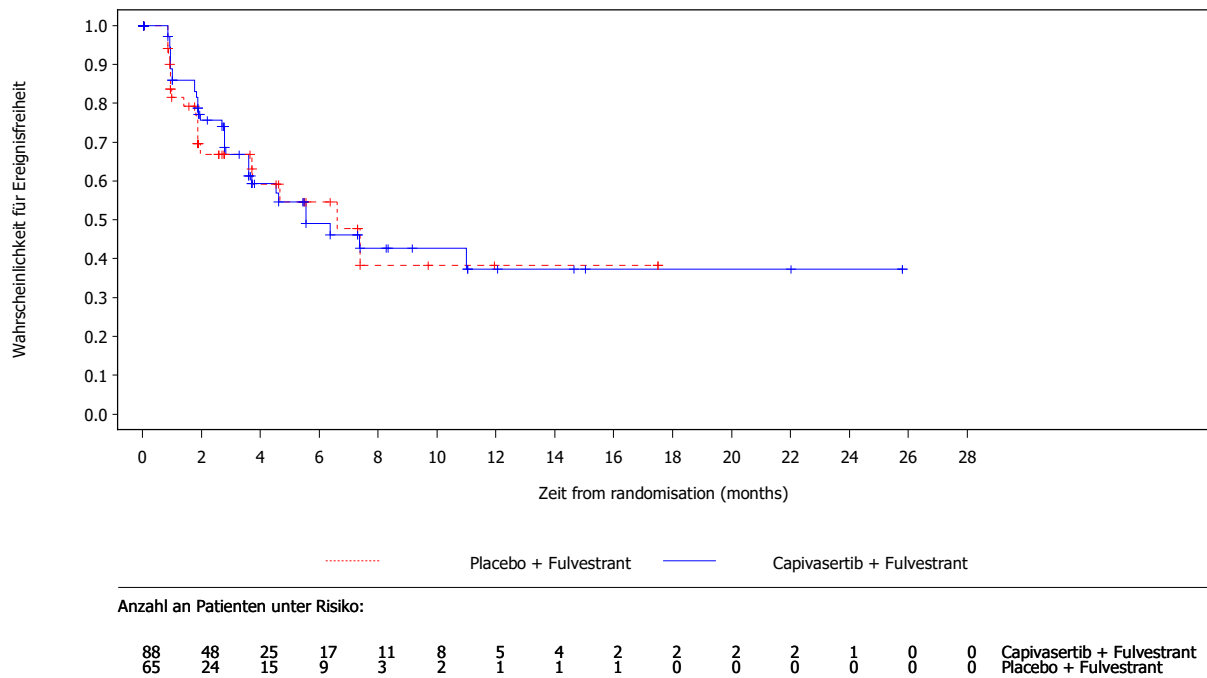


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR+“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.17

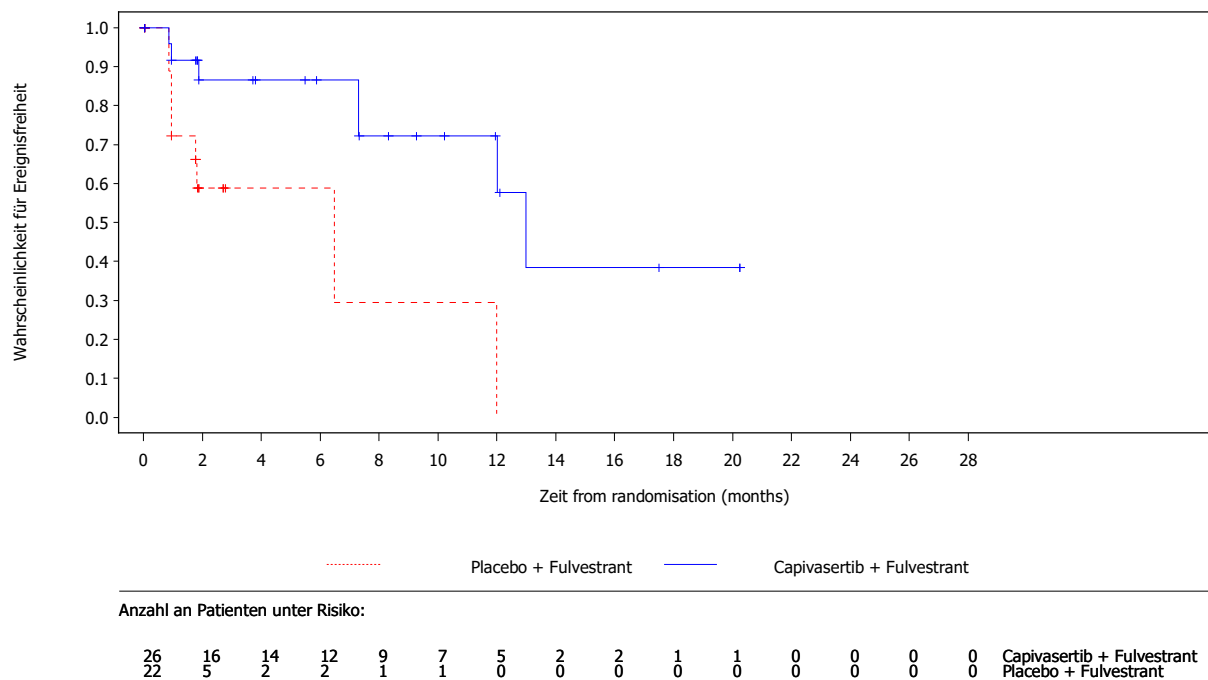


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30** nach **Hormonrezeptorstatus „ER+/PR-“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.18

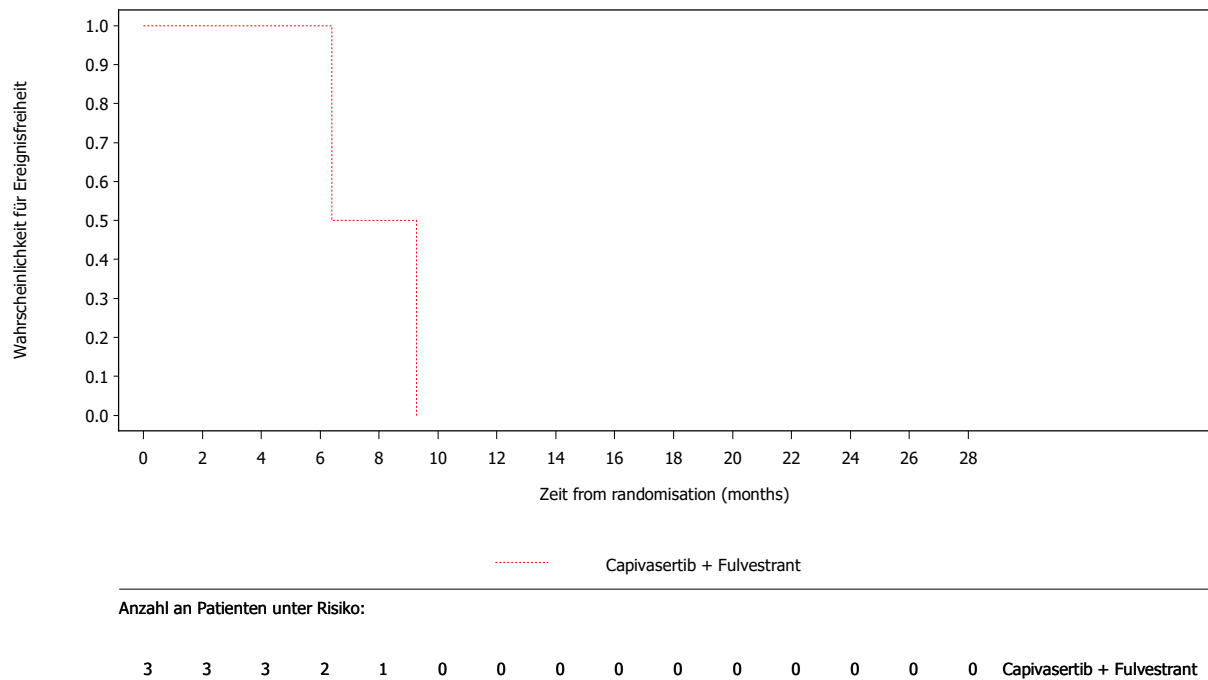


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR unbekannt“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.19

4.3.1.3.2.3.3 Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Appetitverlust

Tabelle 4-45: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Appetitverlust“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Appetitverlust							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (<i>p</i> _{Interaktion} = 0,0424)							
1	109	56 (51,4)	2,8 [1,9; 5,5]	74	27 (36,5)	6,7 [2,8; 10,1]	1,39 [0,89; 2,23] 0,1554
2 oder mehr	8	6 (75,0)	1,0 [0,9; NE]	13	3 (23,1)	NE [NE; NE]	6,02 [1,58; 28,64] 0,0087
Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt. a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i> -Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.2.1.1.11							

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Appetitverlust“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting“ (*p* = 0,0424) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting

In der Subgruppe „1“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 1,39 [0,89; 2,23]; $p = 0,1554$). In der Subgruppe „2 oder mehr“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 6,02 [1,58; 28,64]; $p = 0,0087$). Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

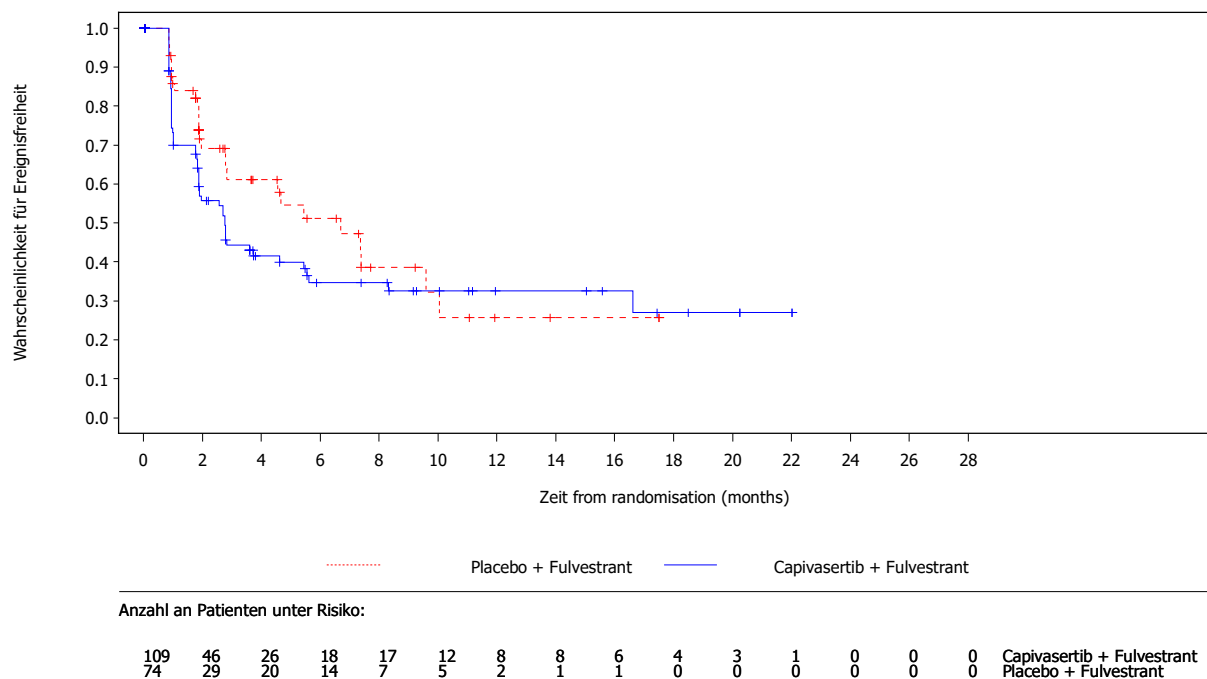


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 nach vorherigen endokrinen Therapielinien, aBC „1“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.13

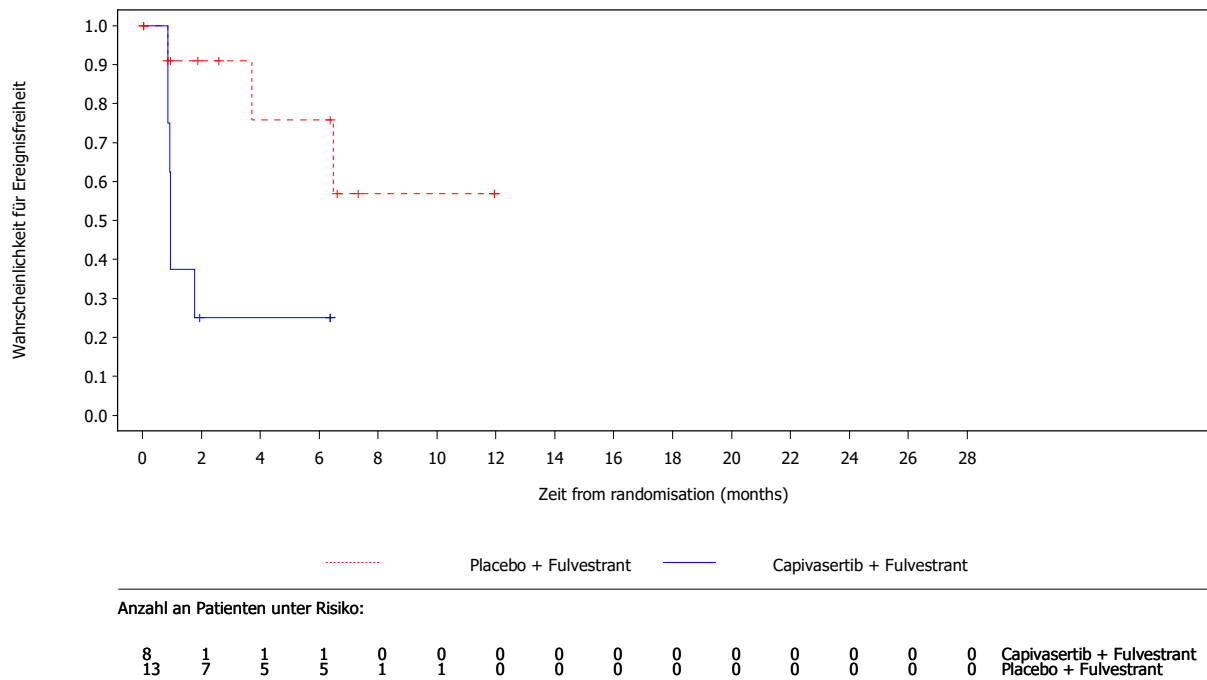


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 nach vorherigen endokrinen Therapielinien, aBC „2 oder mehr“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPitello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.14

4.3.1.3.2.3.4 Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Obstipation

Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Obstipation“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Obstipation							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Region ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0357$)							
<i>Asien</i>	31	12 (38,7)	NE [NE; NE]	19	6 (31,6)	NE [NE; NE]	1,03 [0,40; 2,96] 0,9554
<i>USA, Kanada, Westeuropa, Australien, Israel</i>	63	17 (27,0)	11,1 [6,4; NE]	53	17 (32,1)	5,6 [1,8; NE]	0,58 [0,29; 1,16] 0,1200
<i>Lateinamerika, Osteuropa und Russland</i>	23	3 (13,0)	NE [NE; NE]	15	7 (46,7)	1,8 [0,9; NE]	0,13 [0,03; 0,46] 0,0017
<p>Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.2.1.1.13</p>							

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Obstipation“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Region“ ($p = 0,0357$) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Region

In der Subgruppe „Asien“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 1,03 [0,40; 2,96]; p = 0,9554). In der Subgruppe „USA, Kanada, Westeuropa, Australien, Israel“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,58 [0,29; 1,16]; p = 0,1200). In der Subgruppe „Lateinamerika, Osteuropa und Russland“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von „Capiasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 0,13 [0,03; 0,46]; p = 0,0017). Es liegen nicht gleichgerichtete Effekte in den Subgruppen vor. Der Behandlungseffekt ist dabei teilweise statistisch signifikant. Die Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

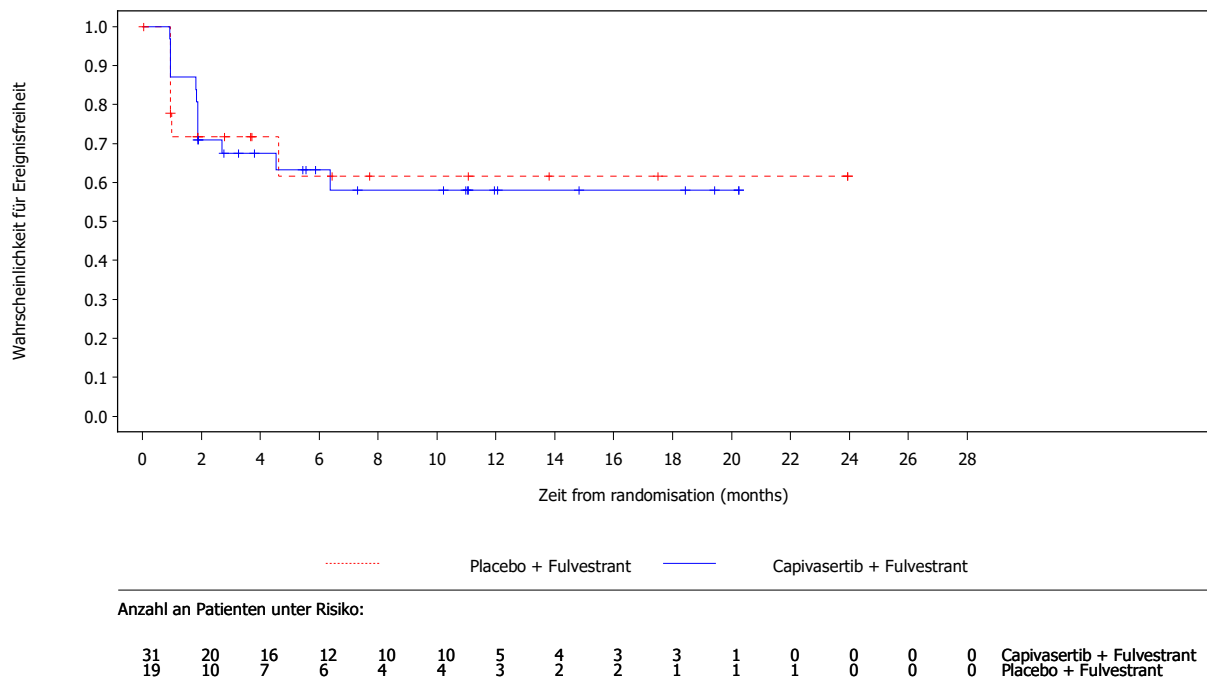


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 nach Region „Asien“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.20

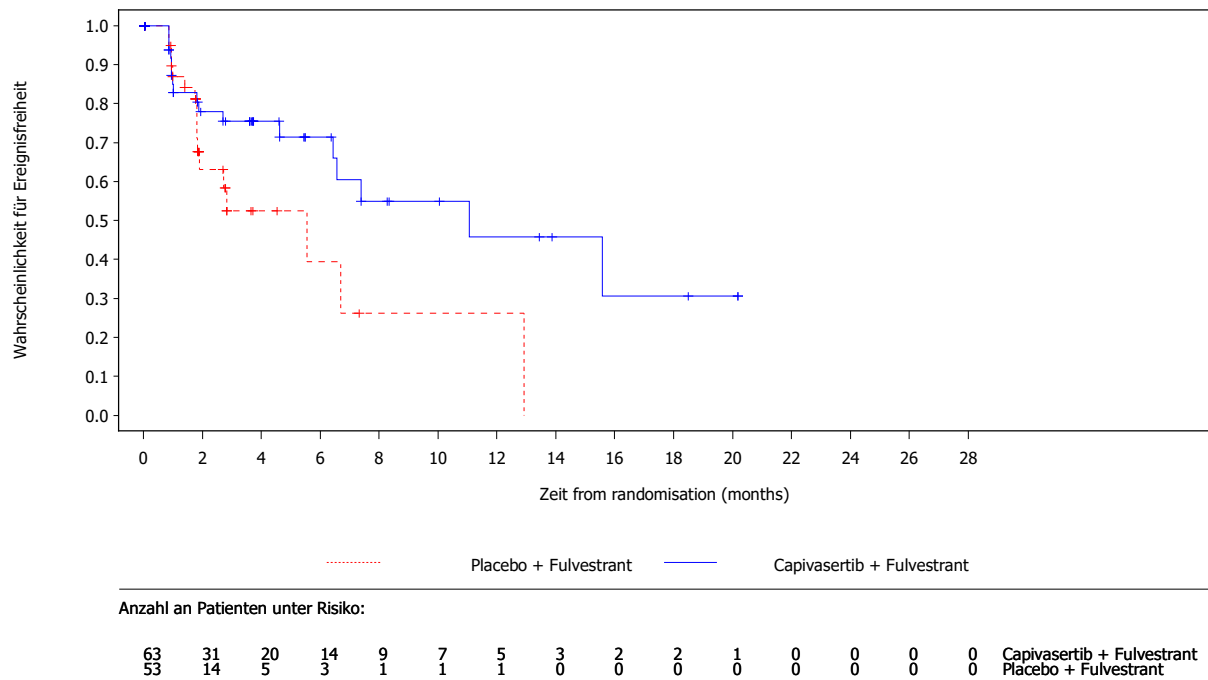


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30** nach Region „USA, Kanada, Westeuropa, Australien, Israel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.21

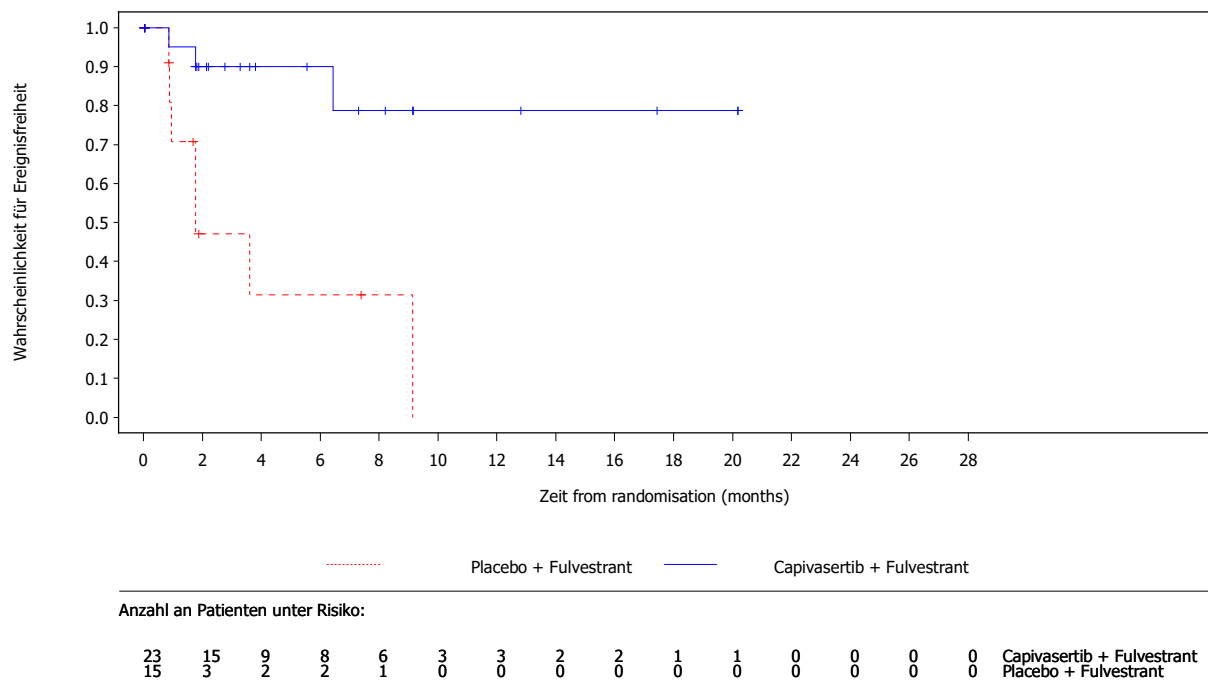


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 nach Region „Lateinamerika, Osteuropa und Russland“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.22

4.3.1.3.2.3.5 Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich

Tabelle 4-47: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0006$)							
<i>Ja</i>	93	18 (19,4)	NE [NE; NE]	72	18 (25,0)	5,6 [2,8; NE]	0,42 [0,21; 0,83] 0,0127
<i>Nein</i>	24	11 (45,8)	6,4 [1,9; NE]	15	1 (6,7)	NE [NE; NE]	7,66 [1,49; 140,14] 0,0107
Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt. a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i> -Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.2.1.2.6							

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor“ ($p = 0,0006$) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor

In der Subgruppe „Ja“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von „Capiasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 0,42

[0,21; 0,83]; $p = 0,0127$). In der Subgruppe „Nein“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 7,66 [1,49; 140,14]; $p = 0,0107$). Es zeigen sich nicht gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Der Behandlungseffekt ist dabei in allen Fällen statistisch signifikant. Die Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

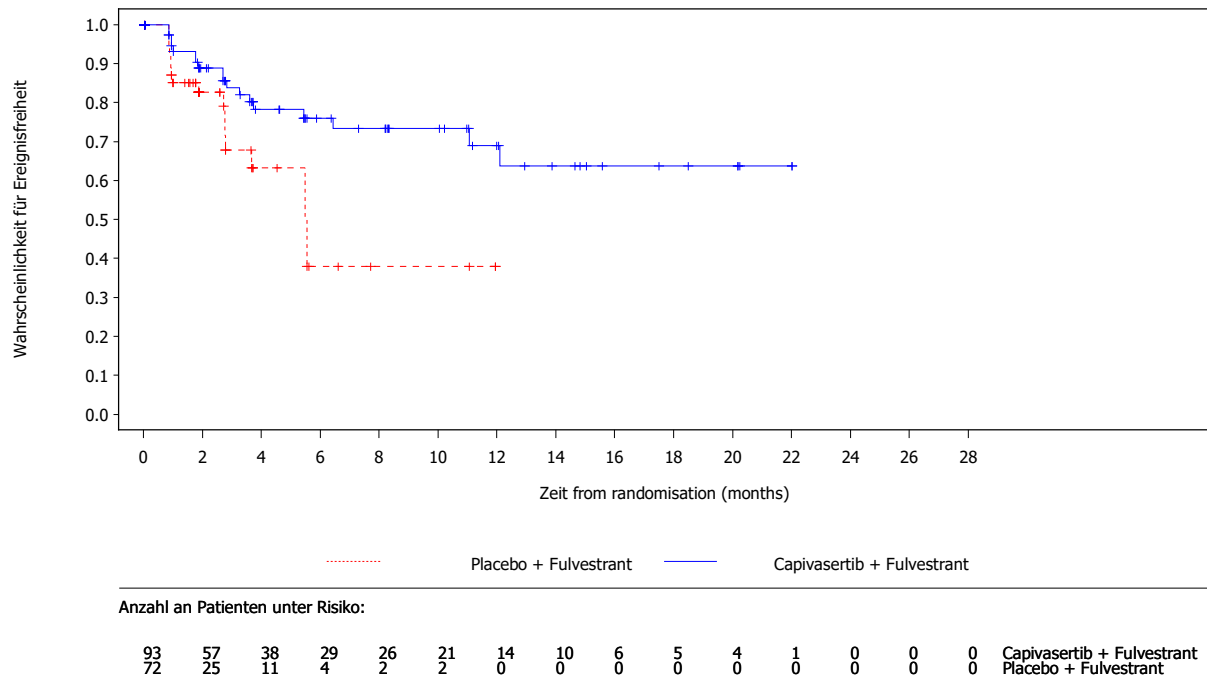


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.6.1

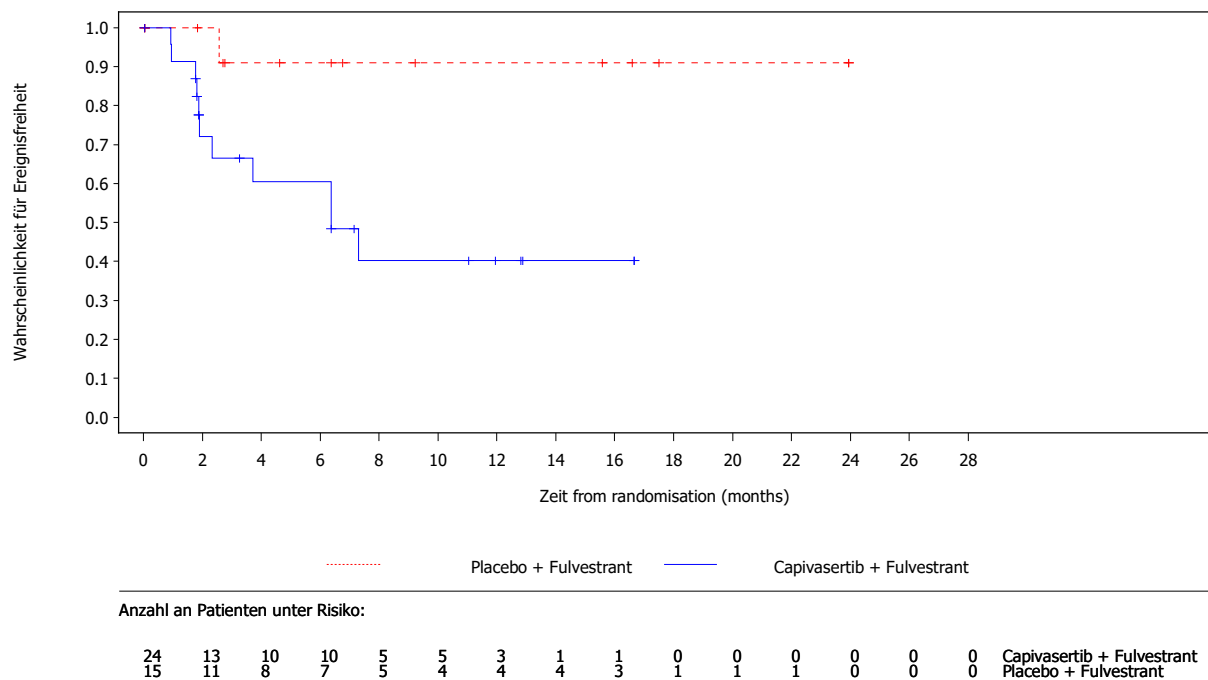


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPitello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.6.2

4.3.1.3.2.3.6 Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-BR23 Belastung durch Haarausfall

Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-BR23 Belastung durch Haarausfall“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-BR23 Belastung durch Haarausfall							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0222$)							
<i>Ja</i>	93	7 (7,5)	7,3 [2,7; NE]	72	8 (11,1)	NE [NE; NE]	0,65 [0,23; 1,83] 0,4151
<i>Nein</i>	24	1 (4,2)	0,9 [NE; NE]	15	1 (6,7)	NE [NE; NE]	47,58 [1,59; 1472,2] 0,0300
Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt. a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i> -Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.2.1.2.8							

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-BR23 Belastung durch Haarausfall“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor“ ($p = 0,0222$) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor

In der Subgruppe „Ja“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,65 [0,23; 1,83]; $p = 0,4151$). In der

Subgruppe „Nein“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 47,58 [1,59; 1472,2]; $p = 0,0300$). Es zeigen sich nicht gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Der Behandlungseffekt ist dabei teilweise statistisch signifikant. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

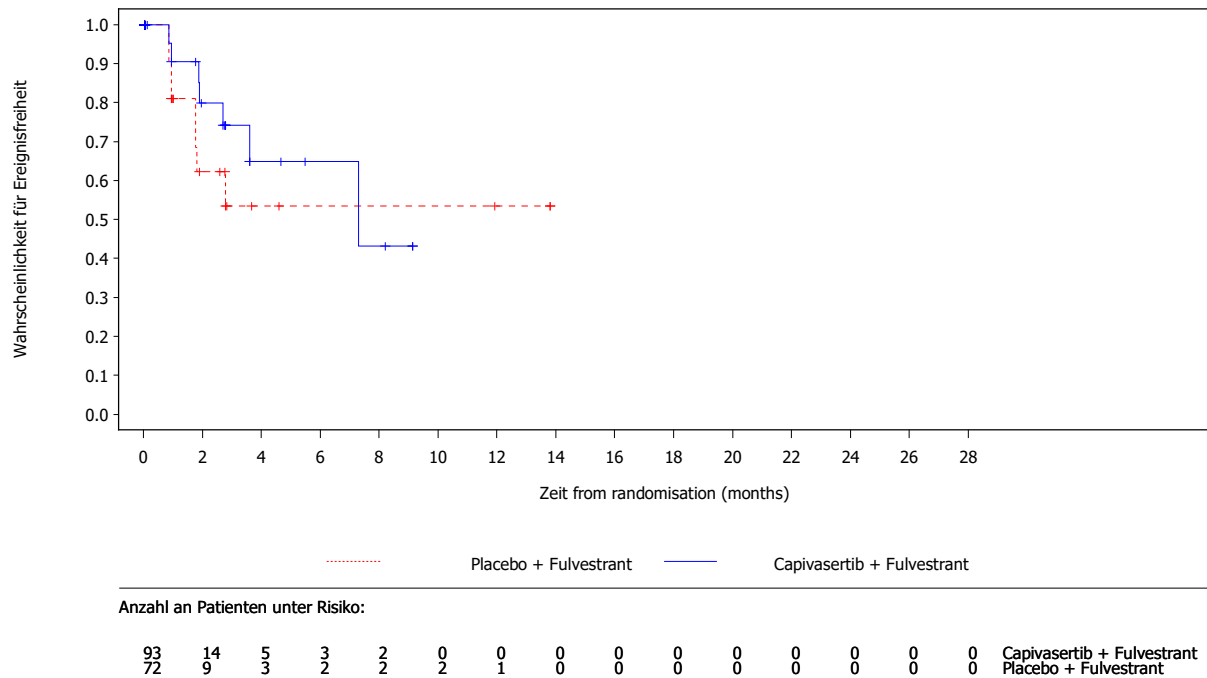


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23** nach vorheriger **Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.6.3

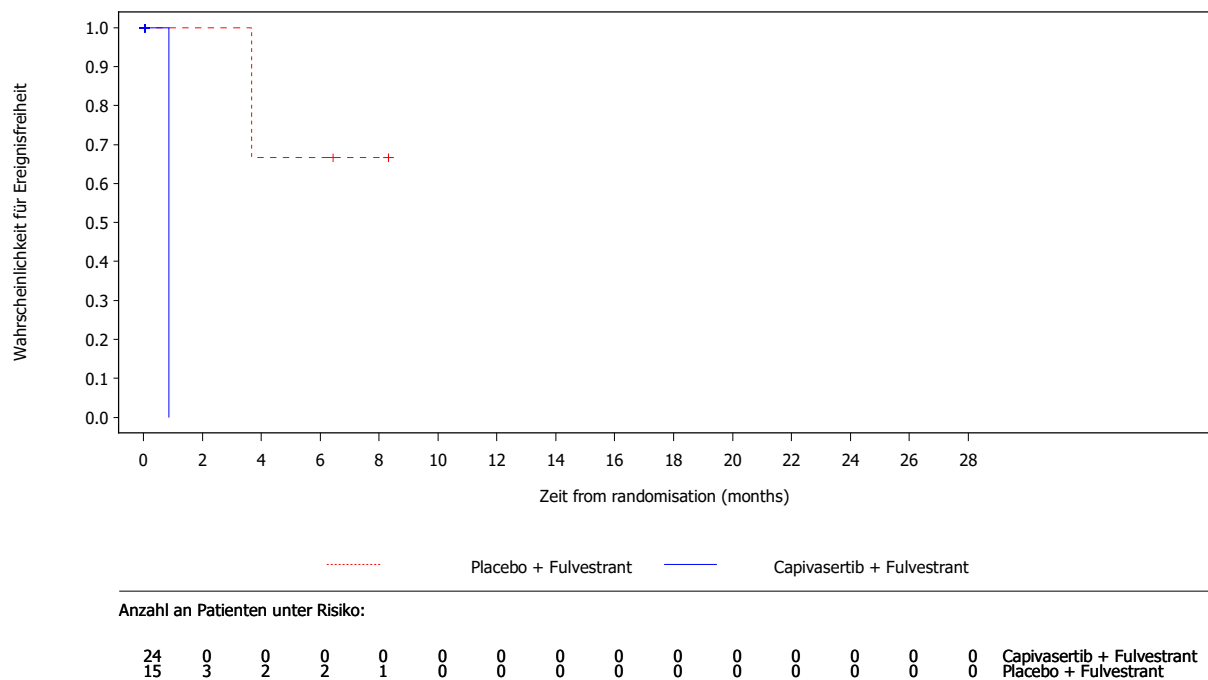


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPitello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.6.4

4.3.1.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.2.4.1 Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0285$)							
<i>Ja</i>	93	37 (39,8)	5,6 [3,6; 12,8]	72	26 (36,1)	2,8 [1,9; NE]	0,80 [0,49; 1,34] 0,3974
<i>Nein</i>	24	14 (58,3)	7,4 [1,0; 8,3]	15	4 (26,7)	NE [NE; NE]	2,92 [1,04; 10,34] 0,0415
<p>Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G, Tabelle 4.2.1.1.1</p>							

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor“ ($p = 0,0285$) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitor

In der Subgruppe „Ja“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,80 [0,49; 1,34]; $p = 0,3974$). In der Subgruppe „Nein“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 2,92 [1,04; 10,34]; $p = 0,0415$). Es zeigen sich nicht gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Der Behandlungseffekt ist dabei teilweise statistisch signifikant. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

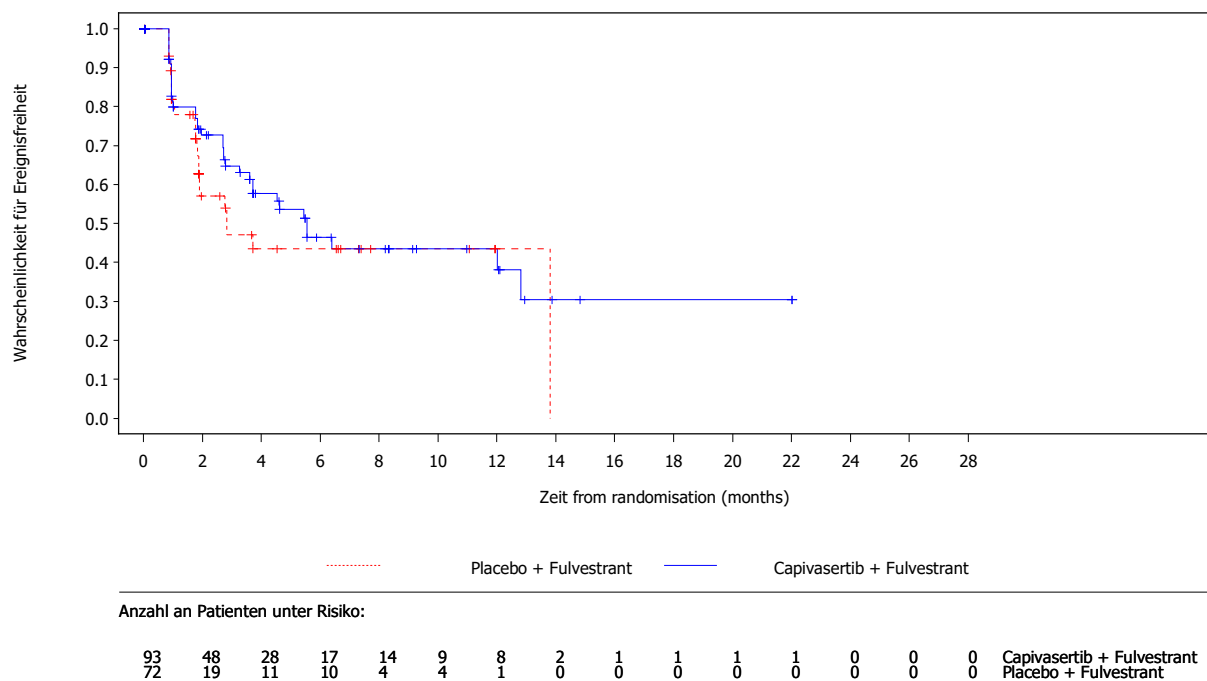


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Ja“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.1

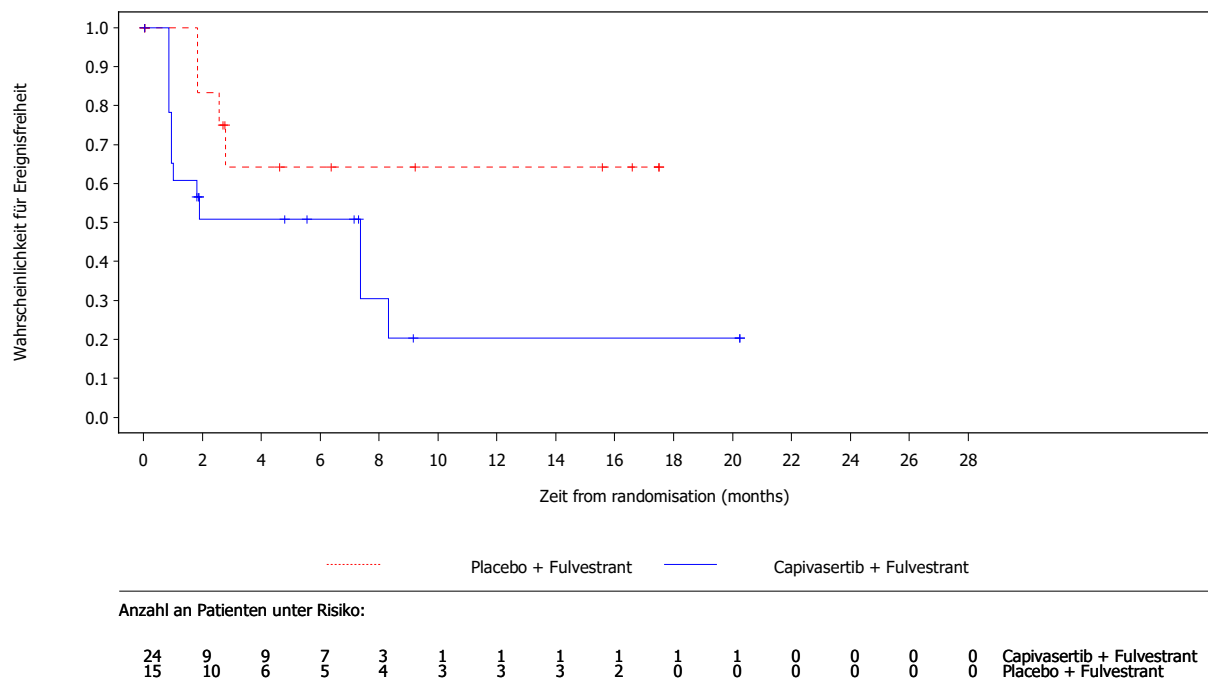


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des **Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 nach vorheriger Therapie mit CDK4/6-Inhibitor „Nein“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.2

4.3.1.3.2.4.2 Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Region ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0327$)							
<i>Asien</i>	31	25 (80,6)	1,9 [1,0; 2,8]	19	10 (52,6)	4,7 [1,9; NE]	1,71 [0,85; 3,73] 0,1384
<i>USA, Kanada, Westeuropa, Australien, Israel</i>	63	26 (41,3)	4,7 [1,9; 13,9]	53	25 (47,2)	1,8 [1,0; 2,8]	0,63 [0,36; 1,10] 0,1032
<i>Lateinamerika, Osteuropa und Russland</i>	23	11 (47,8)	5,6 [1,8; NE]	15	8 (53,3)	0,9 [0,9; NE]	0,43 [0,18; 1,12] 0,0827
Ethnie ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0119$)							
<i>Asiatisch</i>	33	25 (75,8)	1,9 [1,0; 2,8]	20	10 (50,0)	4,7 [1,9; NE]	1,68 [0,83; 3,67] 0,1513
<i>Weiß</i>	61	29 (47,5)	3,6 [1,8; 7,4]	49	25 (51,0)	1,8 [1,0; 4,6]	0,73 [0,43; 1,26] 0,2573
<i>Andere</i>	23	8 (34,8)	13,9 [2,8; NE]	18	8 (44,4)	1,0 [0,9; NE]	0,26 [0,10; 0,73] 0,0112

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
<p>Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.2.1.1.3</p>							

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion“ zeigen die Subgruppenanalysen nach „Region“ (p = 0,0327) und „Ethnie“ (p = 0,0119) jeweils eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Region

In der Subgruppe „Asien“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 1,71 [0,85; 3,73]; p = 0,1384). In der Subgruppe „USA, Kanada, Westeuropa, Australien, Israel“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,63 [0,36; 1,10]; p = 0,1032). In der Subgruppe „Lateinamerika, Osteuropa und Russland“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,43 [0,18; 1,12]; p = 0,0827). Es zeigen sich nicht gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Der Behandlungseffekt ist dabei jeweils nicht statistisch signifikant. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ethnie

In der Subgruppe „Asiatisch“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 1,68 [0,83; 3,67]; p = 0,1513). In der Subgruppe „Weiß“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,73 [0,43; 1,26]; p = 0,2573). In der Subgruppe „Andere“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 0,26 [0,10; 0,73]; p = 0,0112). Es zeigen sich nicht gleichgerichtete Effekte innerhalb der

Subgruppenanalysen. Der Behandlungseffekt ist dabei teilweise statistisch signifikant. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

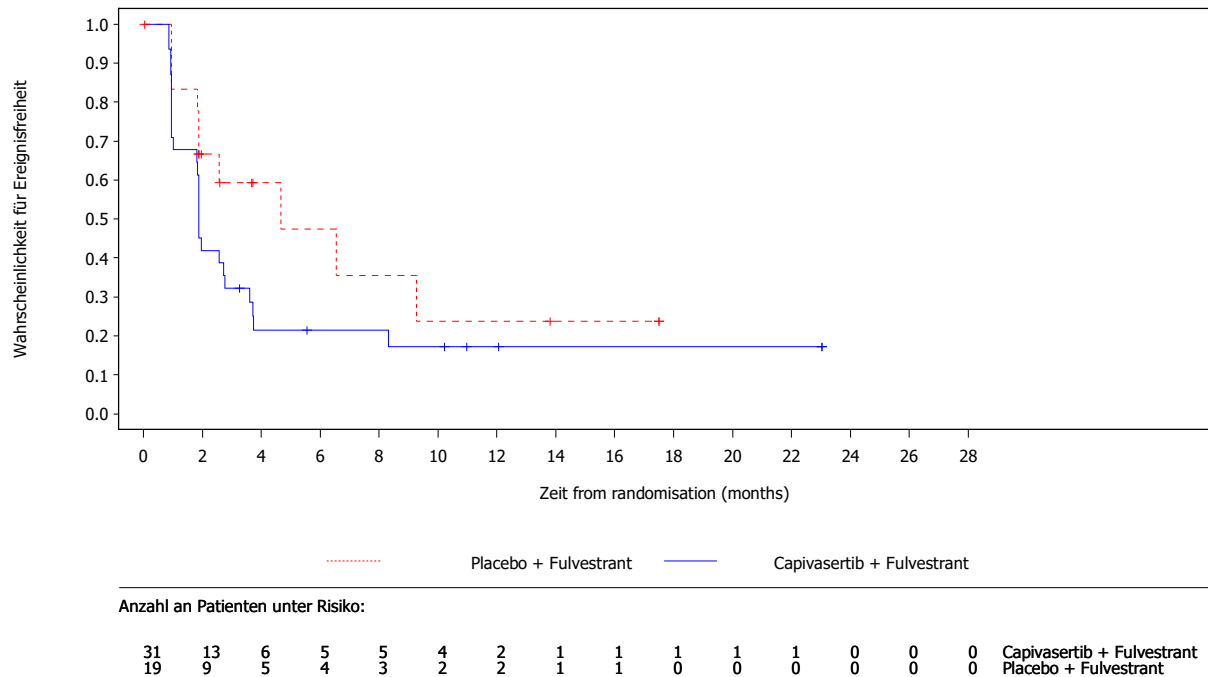


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Region „Asien“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPitello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.3

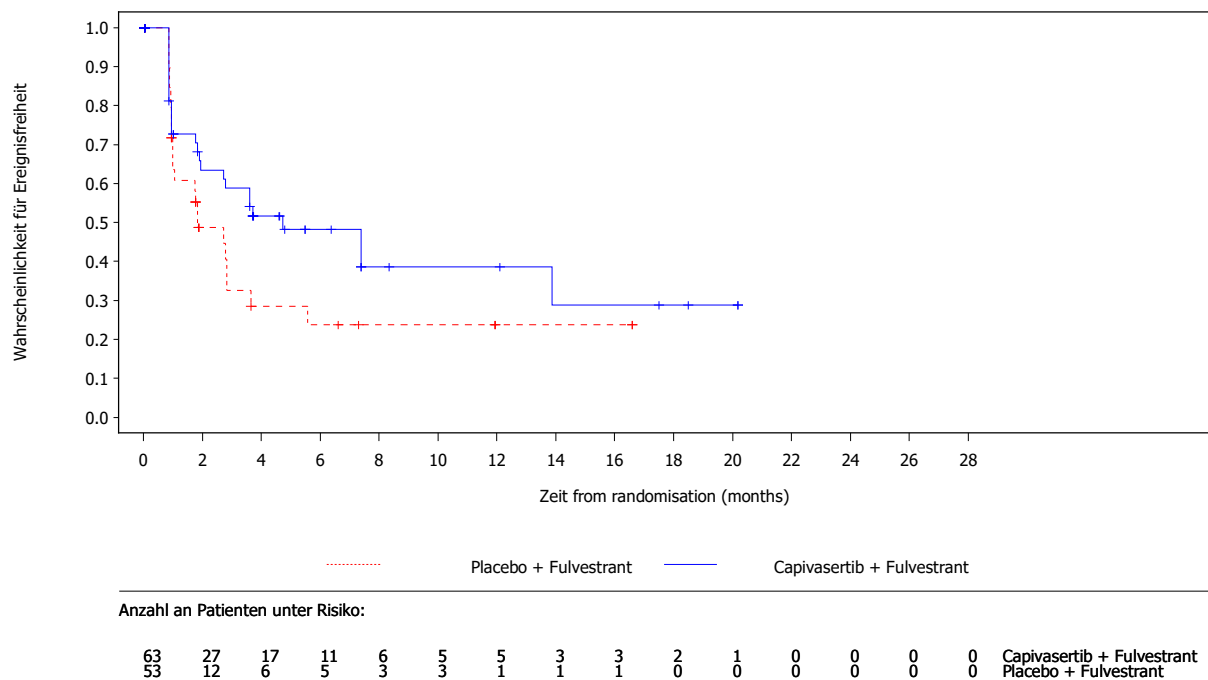


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Region „USA, Kanada, Westeuropa, Australien, Israel“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.4

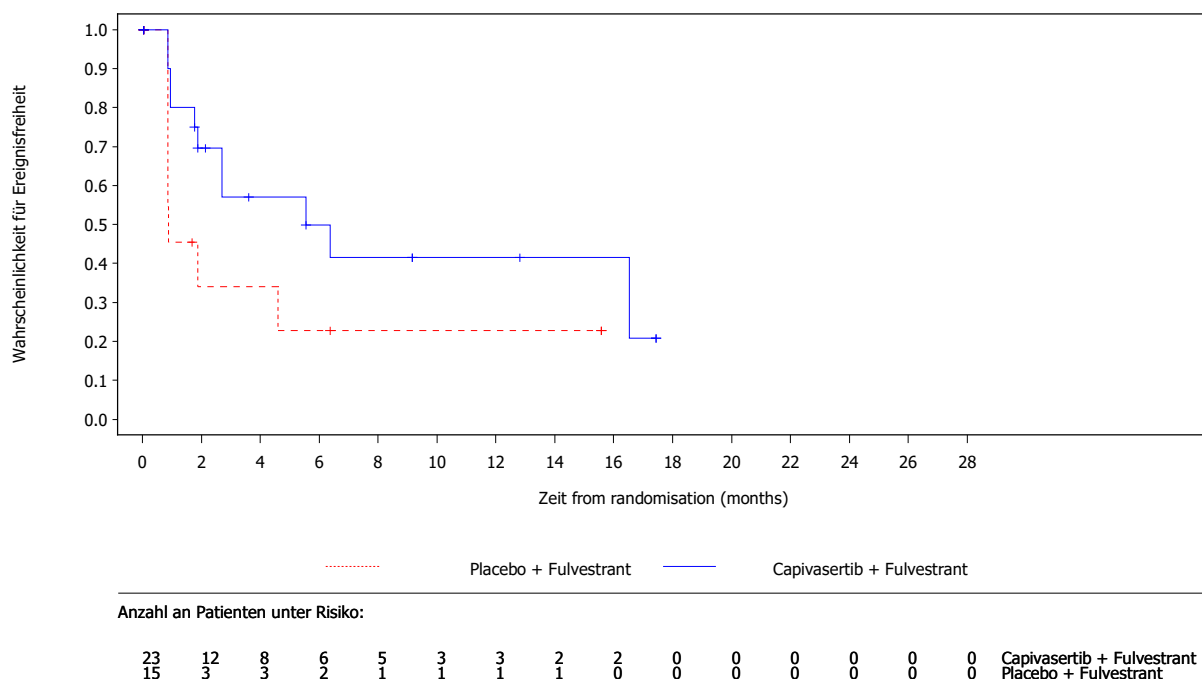


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Region „Lateinamerika, Osteuropa und Russland“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.5

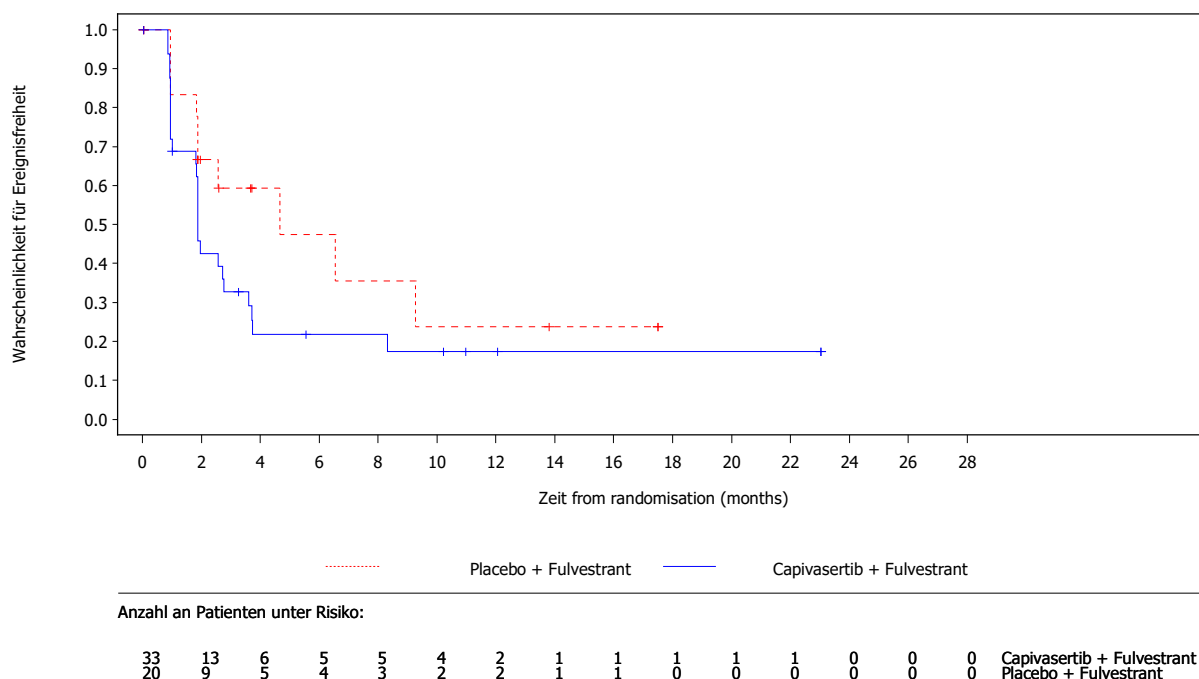


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Ethnie „Asiatisch“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.6

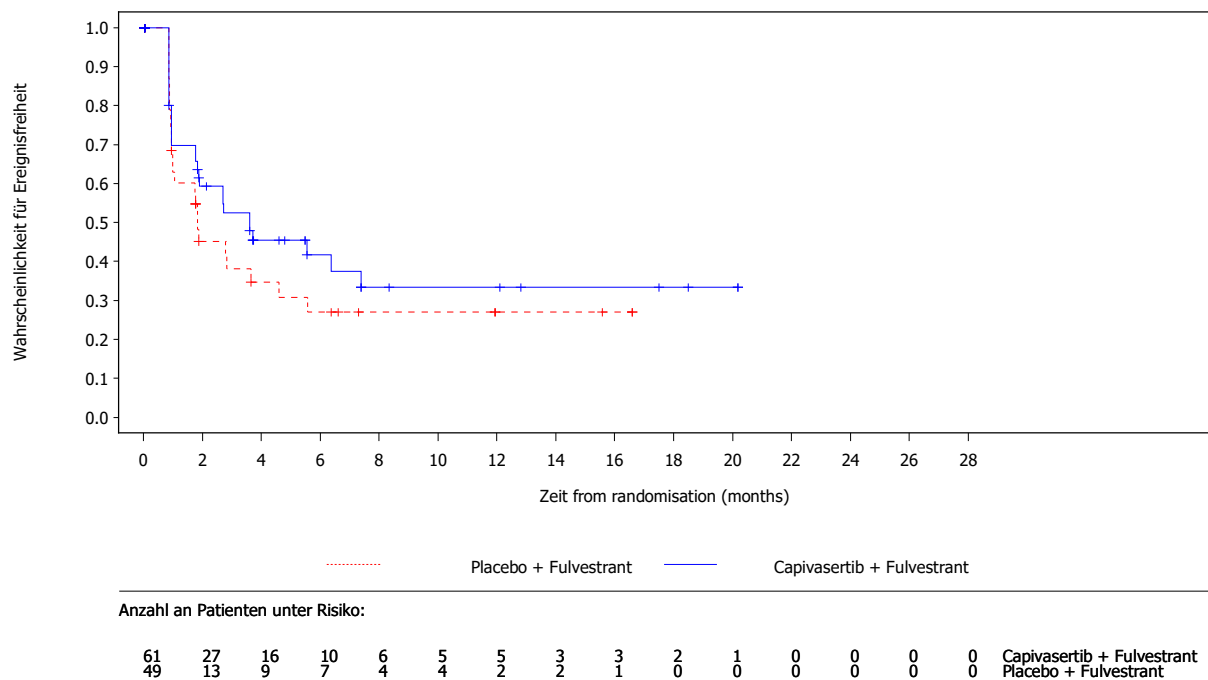


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Ethnie „Weiß“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.7

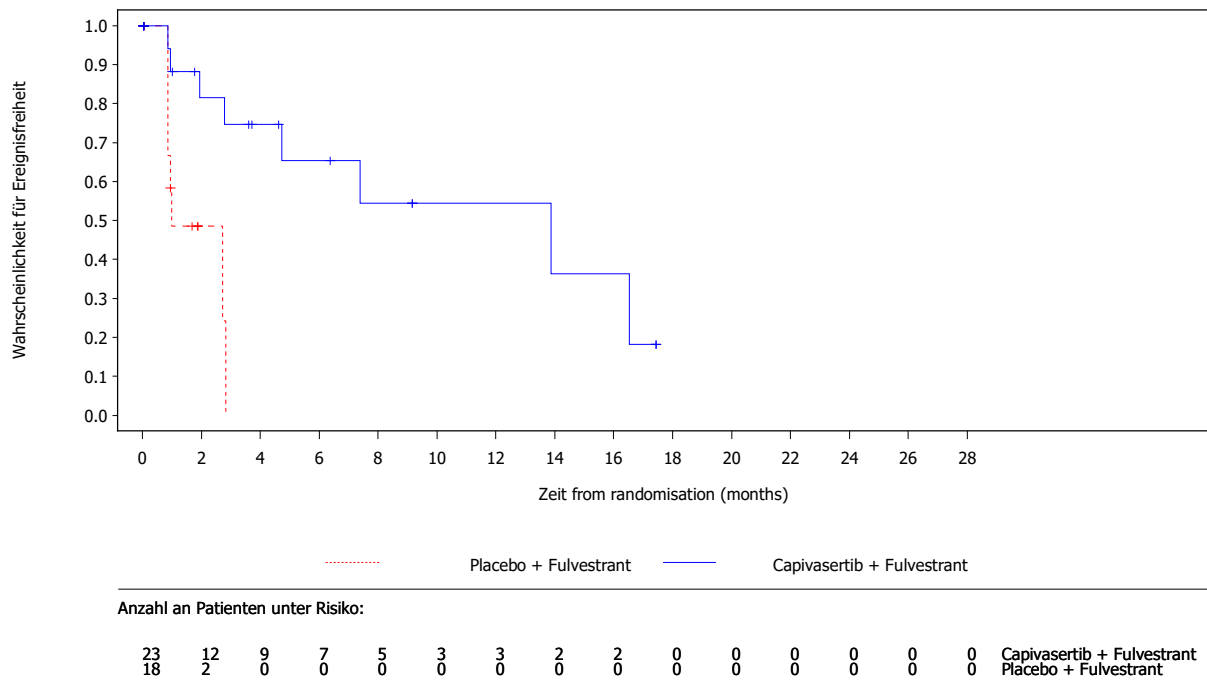


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Ethnie „Andere“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.8

4.3.1.3.2.4.3 Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 soziale Funktion

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 soziale Funktion“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 soziale Funktion							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Lebermetastasen ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0117$)							
<i>Ja</i>	53	24 (45,3)	2,8 [1,8; 11,9]	37	16 (43,2)	1,9 [1,0; NE]	0,78 [0,41; 1,49] 0,4393
<i>Nein</i>	64	46 (71,9)	1,9 [1,0; 3,7]	50	16 (32,0)	8,3 [2,8; NE]	2,33 [1,35; 4,25] 0,0020
Analysepopulation: aFAS Datenschnitt CAPItello-291 - Globale Kohorte: 15.08.2022 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt. a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i> -Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.2.1.1.6							

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 soziale Funktion“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen“ ($p = 0,0117$) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Lebermetastasen

In der Subgruppe „Ja“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,78 [0,41; 1,49]; $p = 0,4393$). In der Subgruppe „Nein“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 2,33 [1,35; 4,25];

p = 0,0020). Es zeigen sich nicht gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Der Behandlungseffekt ist dabei teilweise statistisch signifikant. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

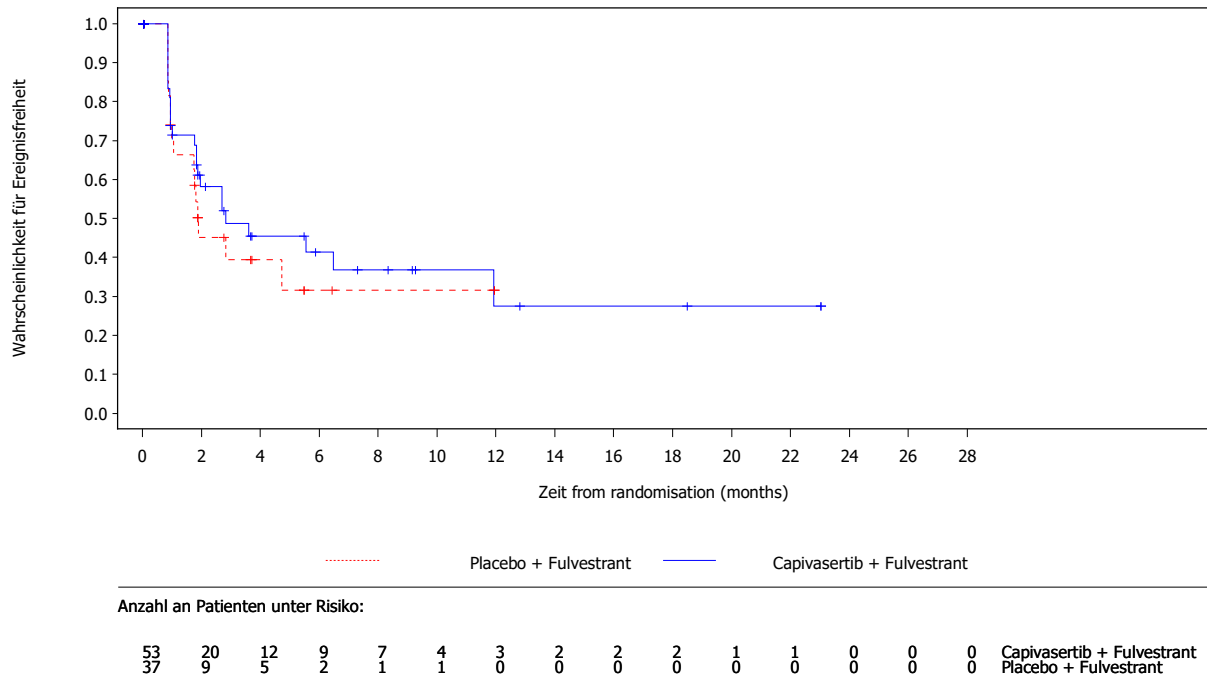


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 nach Lebermetastasen „Ja“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.9

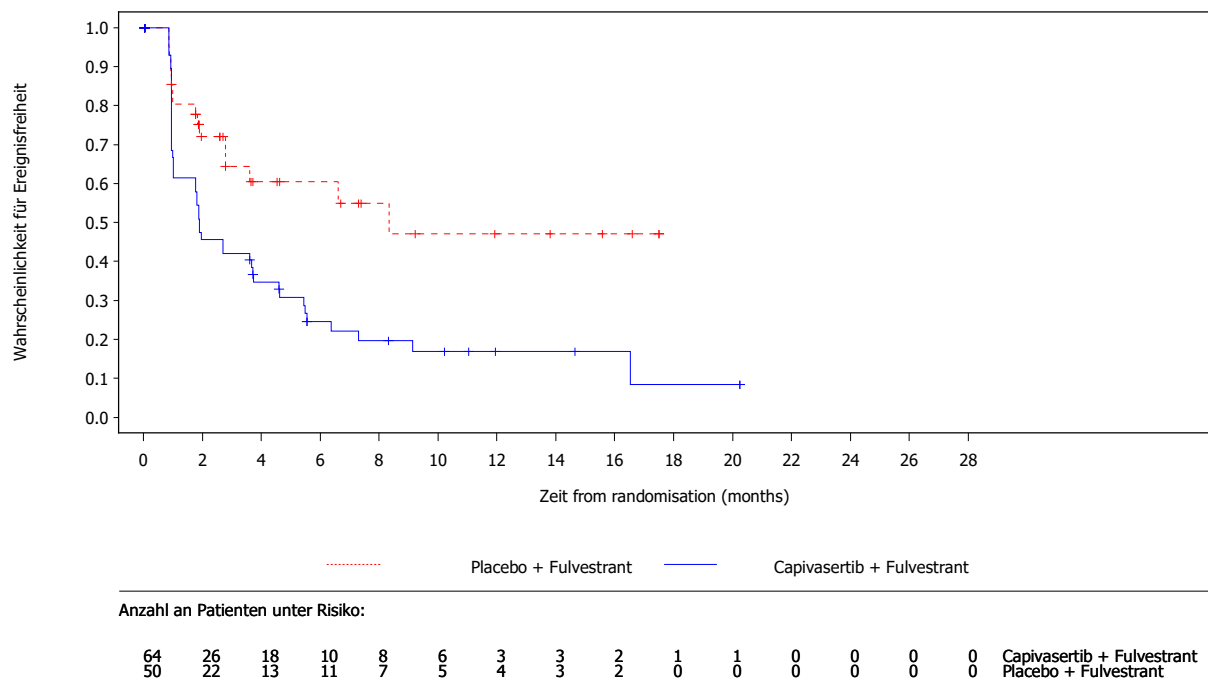


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der **Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 nach Lebermetastasen „Nein“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aFAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 15.08.2022]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.2.1.5.10

4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

4.3.1.3.2.5.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

4.3.1.3.2.5.1.1 Gesamtraten UE

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Gesamtraten UE							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Endokrine Resistenz ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0413$)							
<i>Primär</i>	42	41 (97,6)	0,1 [0,1; 0,3]	35	27 (77,1)	0,9 [0,5; 2,4]	3,18 [1,94; 5,31] <0,0001
<i>Sekundär</i>	75	72 (96,0)	0,2 [0,0; 0,3]	51	47 (92,2)	0,5 [0,3; 0,7]	1,68 [1,16; 2,44] 0,0058
Vorherige Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (Endo. oder Chemo.) ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0428$)							
<i>1</i>	87	85 (97,7)	0,1 [0,1; 0,3]	60	48 (80,0)	0,5 [0,5; 1,0]	2,64 [1,84; 3,83] <0,0001
<i>2 oder mehr</i>	30	28 (93,3)	0,1 [0,0; 0,4]	26	26 (100)	0,5 [0,1; 1,0]	1,35 [0,79; 2,32] 0,2748

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
<p>Analysepopulation: aSAS</p> <p>Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023</p> <p>Subgruppenanalysen auf SOC-/ PT-Ebene wurden nur durchgeführt, wenn die jeweilige Hauptanalyse statistisch signifikant war (p-Wert <0,05).</p> <p>Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0</p> <p>Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL.</p> <p>Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet.</p> <p>c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.3.1.1.1</p>							

Für den Endpunkt „Gesamtraten UE“ zeigen die Subgruppenanalysen nach „Endokrine Resistenz“ (p = 0,0413) und „Vorherige Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (Endo. oder Chemo.)“ (p = 0,0428) jeweils eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Endokrine Resistenz

In der Subgruppe „Primär“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 3,18 [1,94; 5,31]; p <0,0001). In der Subgruppe „Sekundär“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 1,68 [1,16; 2,44]; p = 0,0058). Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Vorherige Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (Endo. oder Chemo.)

In der Subgruppe „1“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 2,64 [1,84; 3,83]; p <0,0001). In der Subgruppe „2 oder mehr“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 1,35 [0,79; 2,32];

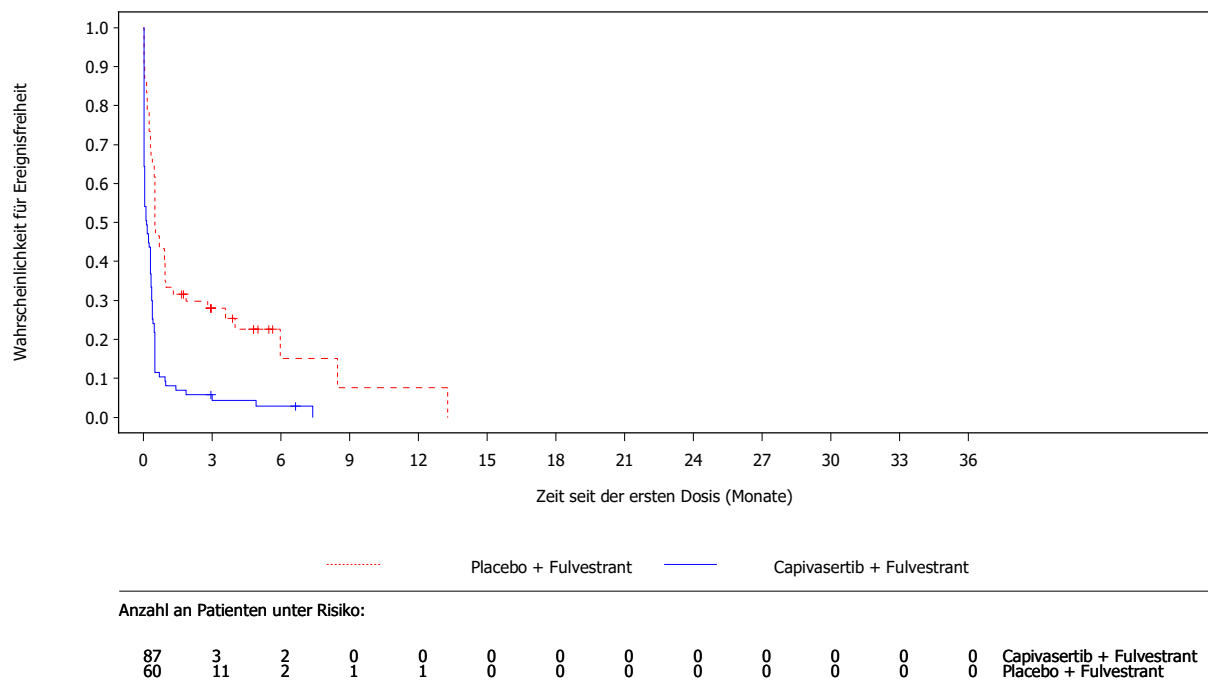


Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse **nach vorherigen Therapielinien, aBC „1“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.1.1.3

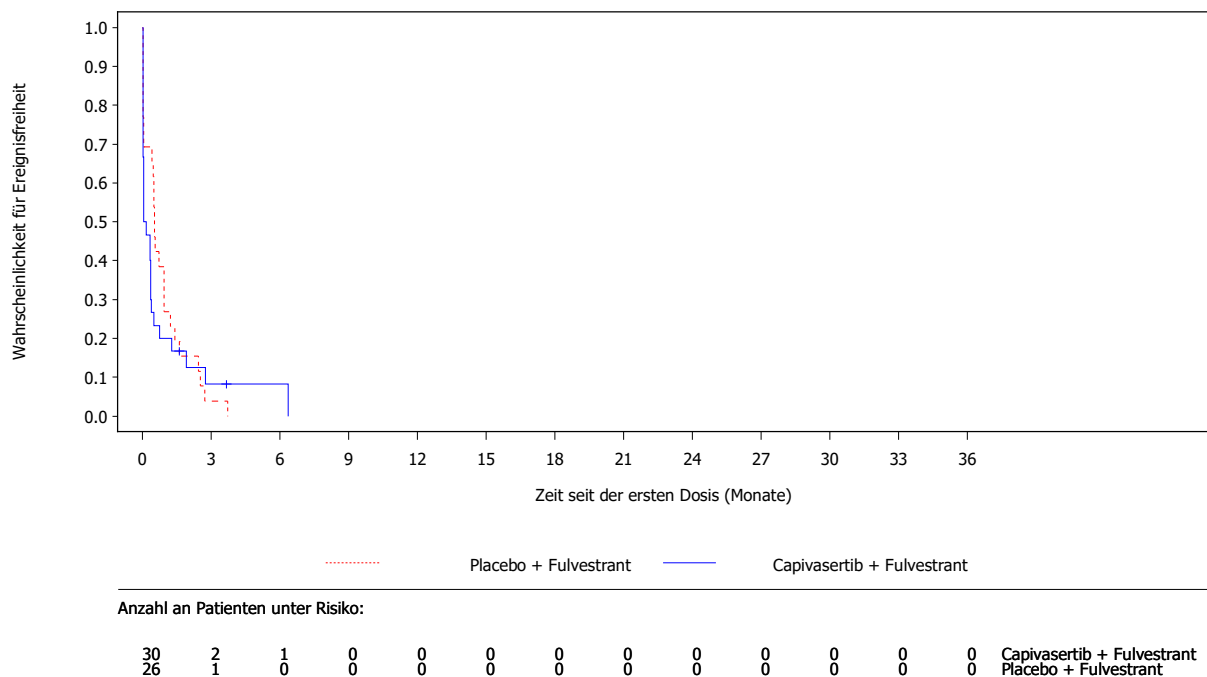


Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse **nach vorherigen Therapielinien, aBC „2 oder mehr“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.1.1.4

4.3.1.3.2.5.1.2 Gesamtraten SUE

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SUE“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Gesamtraten SUE							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Lebermetastasen ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0283$)							
<i>Ja</i>	53	6 (11,3)	NE [NE; NE]	36	5 (13,9)	NE [NE; NE]	0,60 [0,18; 2,11] 0,4125
<i>Nein</i>	64	17 (26,6)	33,3 [NE; NE]	50	3 (6,0)	NE [NE; NE]	3,91 [1,30; 16,86] 0,0132
<p>Analysepopulation: aSAS Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023 Subgruppenanalysen auf SOC-/ PT-Ebene wurden nur durchgeführt, wenn die jeweilige Hauptanalyse statistisch signifikant war (p-Wert <0,05) Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>≥Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.3.2.1.1</p>							

Für den Endpunkt „Gesamtraten SUE“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen“ (p = 0,0283) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Lebermetastasen

In der Subgruppe „Ja“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,60 [0,18; 2,11]; p = 0,4125). In der Subgruppe „Nein“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capivasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 3,91 [1,30; 16,86]; p = 0,0132). Es zeigen sich nicht gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Der Behandlungseffekt ist dabei teilweise statistisch signifikant. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

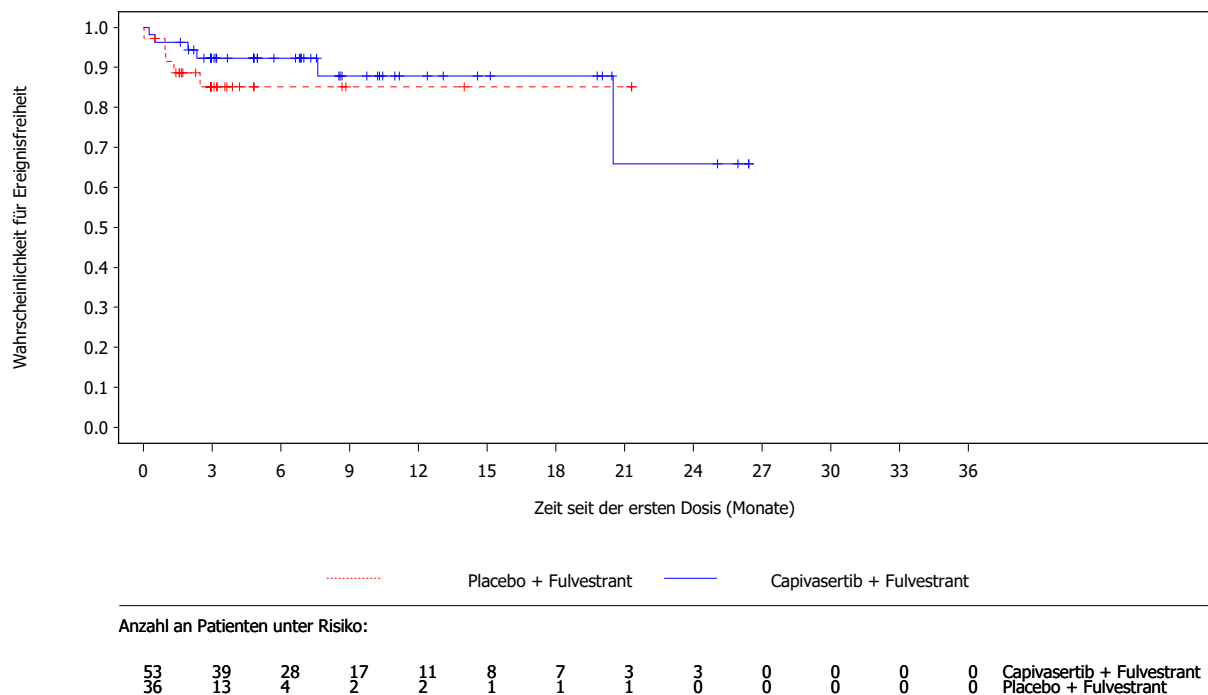


Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse **nach Lebermetastasen „Ja“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPitello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.2.1.1

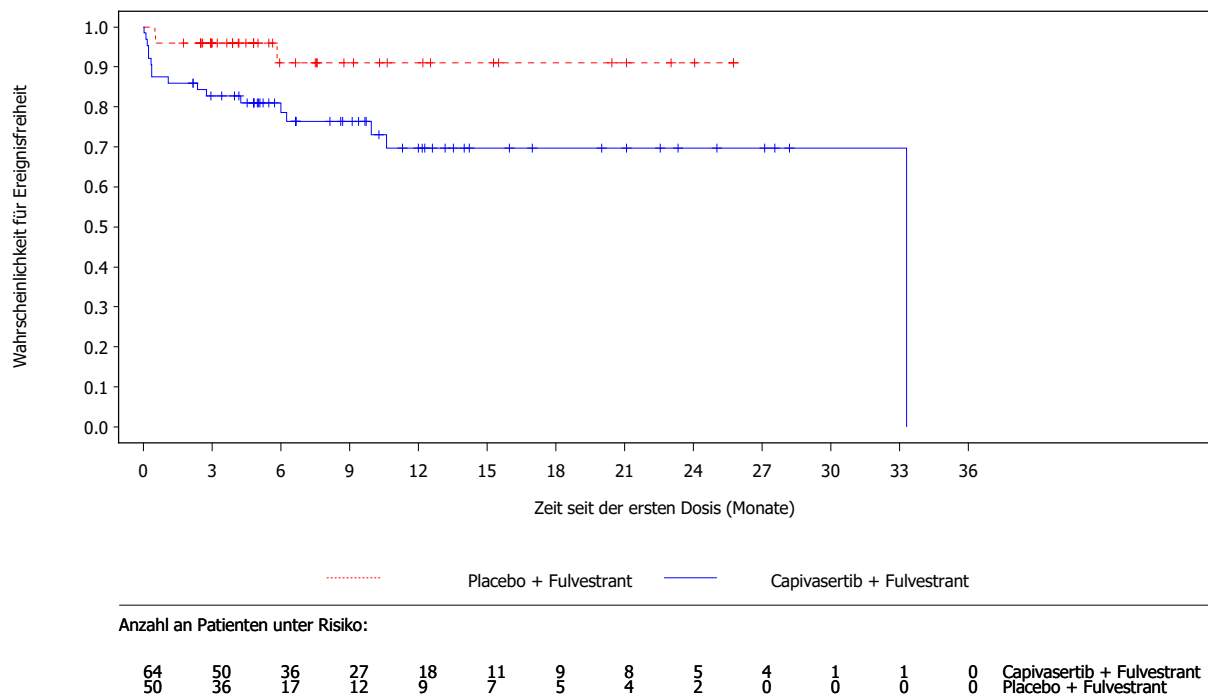


Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse **nach Lebermetastasen „Nein“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPitello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.2.1.2

4.3.1.3.2.5.1.3 Gesamtraten UE mit CTCAE Grad ≥ 3

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UE mit CTCAE Grad ≥ 3 “ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
Gesamtraten UE mit CTCAE Grad ≥ 3							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Hormonrezeptorstatus ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0131$)							
<i>ER+/PR+</i>	88	40 (45,5)	25,6 [4,2; NE]	64	7 (10,9)	NE [NE; NE]	4,54 [2,17; 11,09] <0,0001
<i>ER+/PR-</i>	26	9 (34,6)	NE [NE; NE]	22	7 (31,8)	10,6 [1,4; NE]	0,90 [0,33; 2,52] 0,8301
<i>ER+/PR unbekannt</i>	3	1 (33,3)	NE [NE; NE]	0	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
<p>Analysepopulation: aSAS</p> <p>Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023</p> <p>Subgruppenanalysen auf SOC-/PT-Ebene wurden nur durchgeführt, wenn die jeweilige Hauptanalyse statistisch signifikant war (p-Wert <0,05)</p> <p>Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0</p> <p>Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiasertib + FUL.</p> <p>Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet.</p> <p>c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>>>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.3.4.1.1</p>							

Für den Endpunkt „Gesamtraten UE mit CTCAE Grad ≥ 3 “ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Hormonrezeptorstatus“ ($p = 0,0131$) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Hormonrezeptorstatus

In der Subgruppe „ER+/PR+“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 4,54 [2,17; 11,09]; $p < 0,0001$). In der Subgruppe „ER+/PR-“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,90 [0,33; 2,52]; $p = 0,8301$). In der Subgruppe „ER+/PR unbekannt“ kann kein HR berechnet werden. Es zeigen sich nicht gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Der Behandlungseffekt ist dabei teilweise statistisch signifikant. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

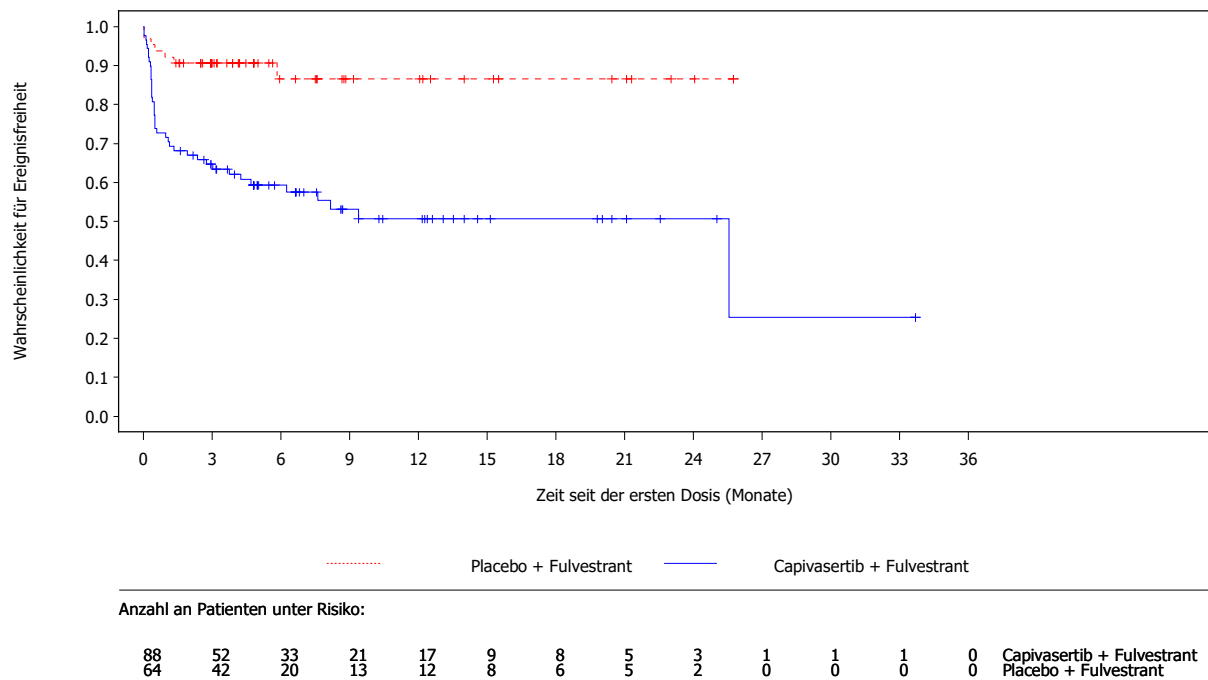


Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR+“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.4.1.1

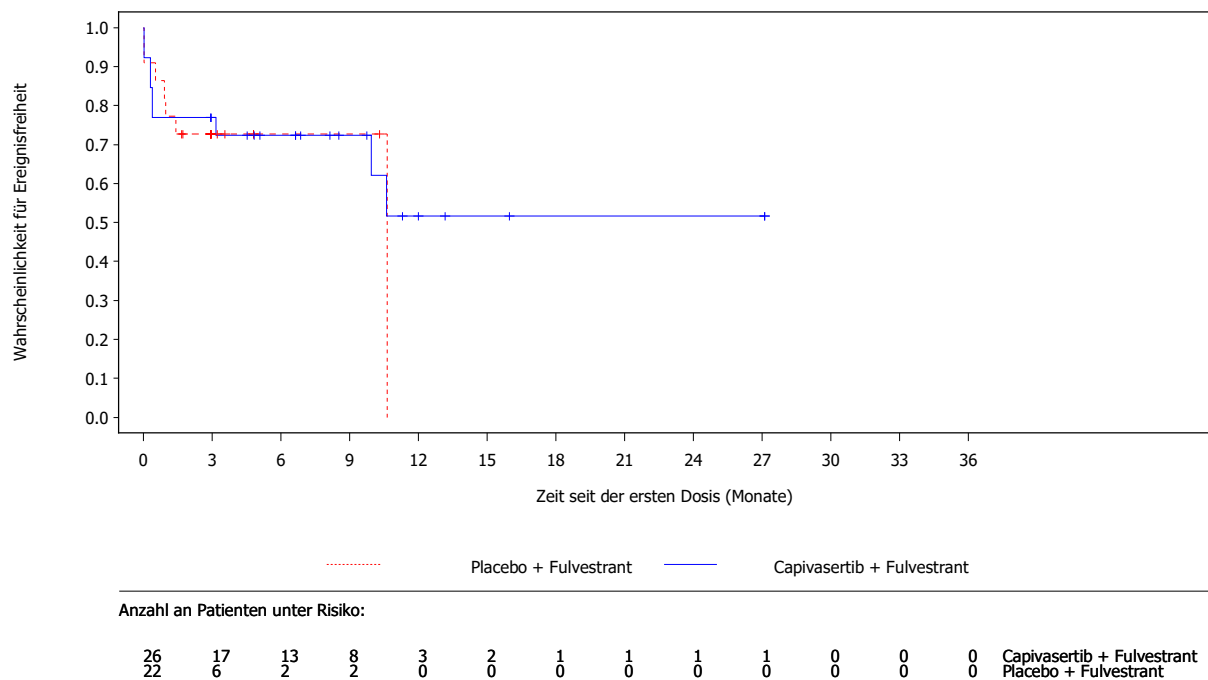


Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR-“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.4.1.2

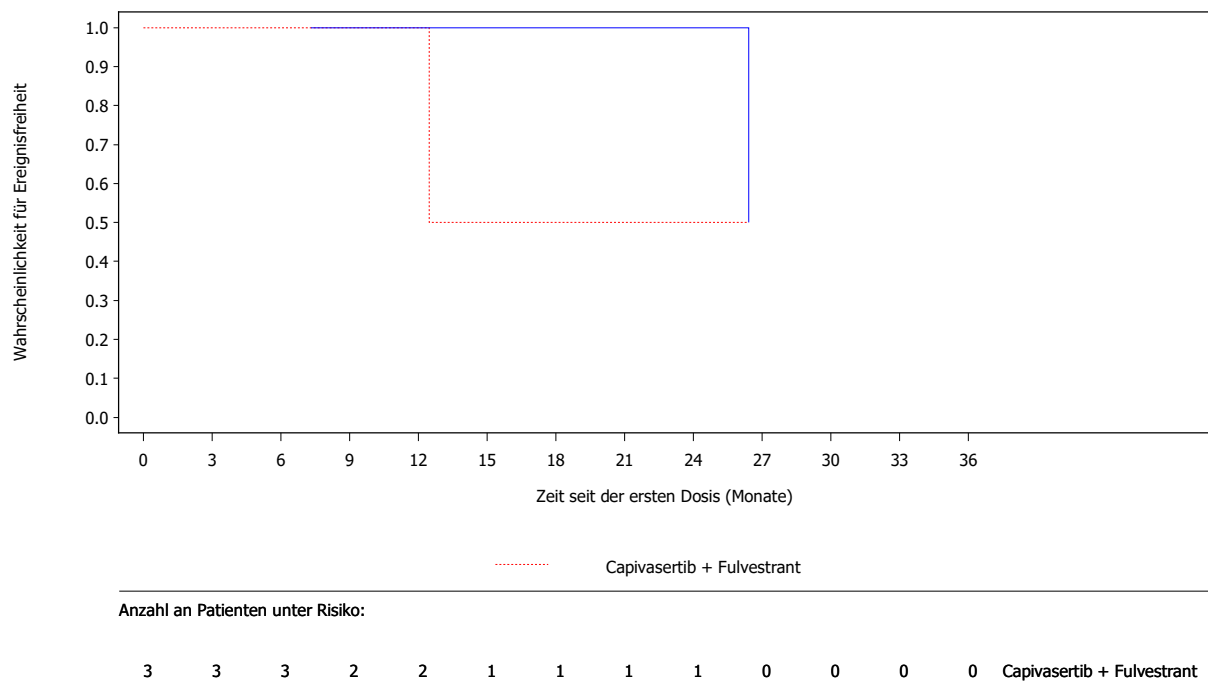


Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Hormonrezeptorstatus „ER+/PR unbekannt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.4.1.3

4.3.1.3.2.5.2 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

4.3.1.3.2.5.2.1 SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Vorherige Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen (inoperablen) oder metastasierten Setting (<i>p</i> _{Interaktion} = 0,0327)							
<i>Ja</i>	26	20 (76,9)	0,4 [0,1; 1,3]	18	12 (66,7)	0,8 [0,5; NE]	1,47 [0,73; 3,09] 0,2895
<i>Nein</i>	91	81 (89,0)	0,3 [0,1; 0,4]	68	31 (45,6)	4,4 [2,2; NE]	3,71 [2,47; 5,71] <0,0001
<p>Analysepopulation: aSAS Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023 Subgruppenanalysen auf SOC-/ PT-Ebene wurden nur durchgeführt, wenn die jeweilige Hauptanalyse statistisch signifikant war (p-Wert <0,05) Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.3.1.1.5</p>							

Für den Endpunkt „SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Vorherige Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen (inoperablen)

oder metastasierten Setting“ ($p = 0,0327$) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Vorherige Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen (inoperablen) oder metastasierten Setting

In der Subgruppe „Ja“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 1,47 [0,73; 3,09]; $p = 0,2895$). In der Subgruppe „Nein“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiivasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 3,71 [2,47; 5,71]; $p < 0,0001$). Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

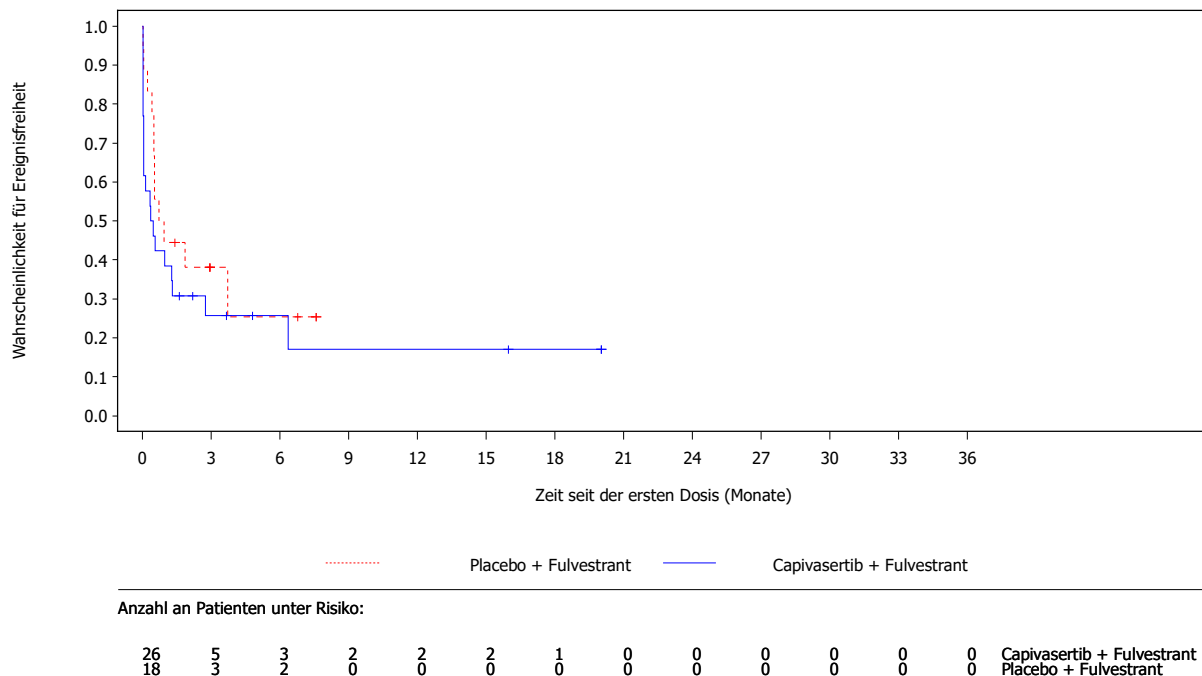


Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach vorheriger Chemotherapie, aBC „Ja“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.1.1.5

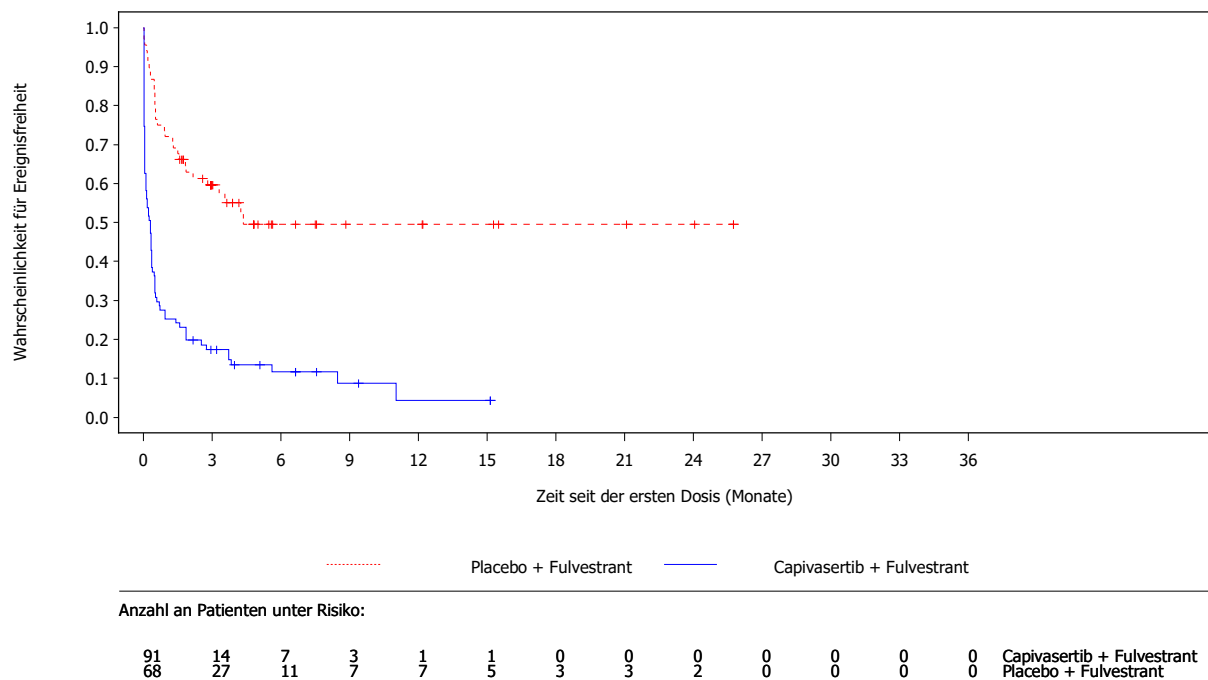


Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach vorheriger Chemotherapie, aBC „Nein“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CapiTello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.1.1.6

4.3.1.3.2.5.2.2 PT: Diarrhoe

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „PT: Diarrhoe“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
PT: Diarrhoe							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (<i>p</i> _{Interaktion} = 0,0441)							
1	109	82 (75,2)	0,4 [0,2; 0,8]	73	18 (24,7)	NE [NE; NE]	4,91 [3,01; 8,45] <0,0001
2 oder mehr	8	8 (100)	0,2 [0,0; 0,8]	13	1 (7,7)	NE [NE; NE]	30,64 [5,58; 570,79] <0,0001
<p>Analysepopulation: aSAS</p> <p>Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023</p> <p>Subgruppenanalysen auf SOC-/ PT-Ebene wurden nur durchgeführt, wenn die jeweilige Hauptanalyse statistisch signifikant war (p-Wert <0,05)</p> <p>Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0</p> <p>Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL.</p> <p>Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet.</p> <p>c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Angang 4-G Tabelle 4.3.1.1.6</p>							

Für den Endpunkt „PT: Diarrhoe“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting“ (p = 0,0441) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting

In der Subgruppe „1“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 4,91 [3,01; 8,45]; p <0,0001). In der Subgruppe „2 oder mehr“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 30,64 [5,58; 570,79]; p <0,0001). Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

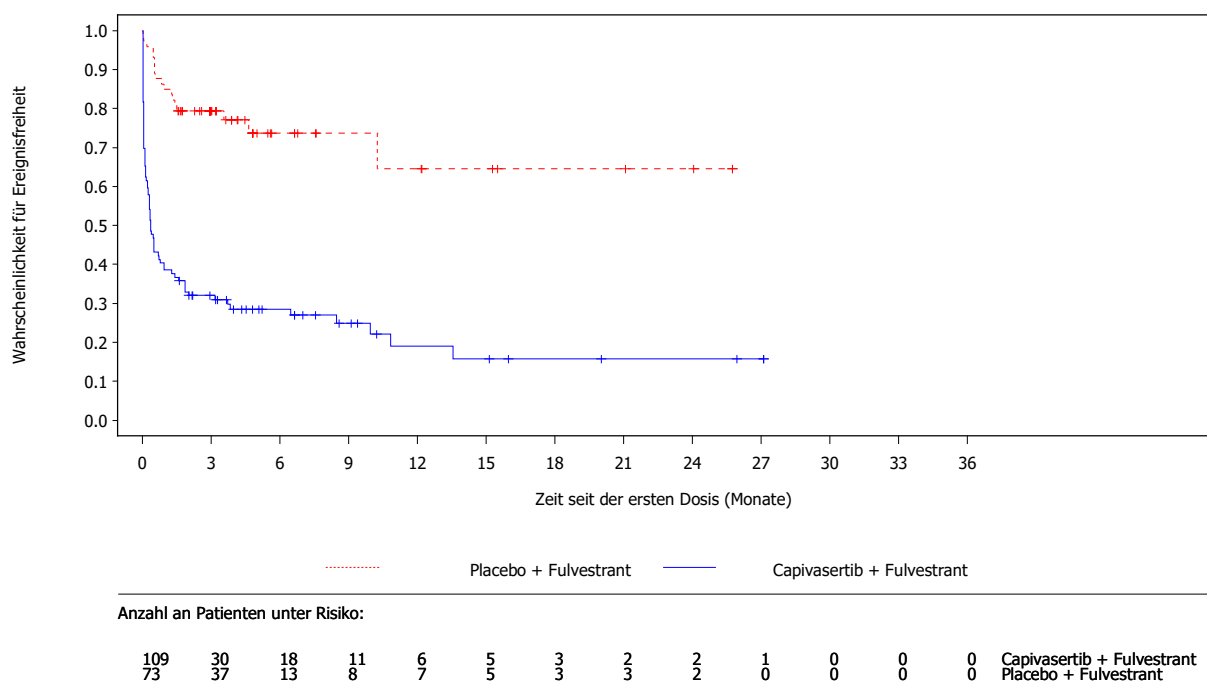


Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Diarrhoe nach vorherigen endokrinen Therapielinien, aBC „1“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.1.1.7

4.3.1.3.2.5.2.3 PT: Übelkeit

Tabelle 4-57: Subgruppenenergebnisse für den Endpunkt „PT: Übelkeit“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
PT: Übelkeit							
Teilpopulation b2^c							
Globale Kohorte							
Metastasenlokalisierung ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0483$)							
<i>Nur Knochen</i>	18	7 (38,9)	21,4 [1,8; NE]	9	4 (44,4)	NE [NE; NE]	0,63 [0,19; 2,43] 0,4785
<i>Viszeral</i>	79	28 (35,4)	NE [NE; NE]	66	8 (12,1)	NE [NE; NE]	2,96 [1,41; 6,96] 0,0033
<i>Andere</i>	20	9 (45,0)	NE [NE; NE]	9	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
<p>Analysepopulation: aSAS Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023 Subgruppenanalysen auf SOC-/ PT-Ebene wurden nur durchgeführt, wenn die jeweilige Hauptanalyse statistisch signifikant war (p-Wert <0,05) Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.3.1.1.0</p>							

Für den Endpunkt „PT: Übelkeit“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Metastasenlokalisierung“ (p = 0,0483) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Metastasenlokalisation

In der Subgruppe „Nur Knochen“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,63 [0,19; 2,43]; $p = 0,4785$). In der Subgruppe „Viszeral“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 2,96 [1,41; 6,96]; $p = 0,0033$). In der Subgruppe „Andere“ kann kein HR berechnet werden. Es zeigen sich nicht gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Der Behandlungseffekt ist dabei teilweise statistisch signifikant. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

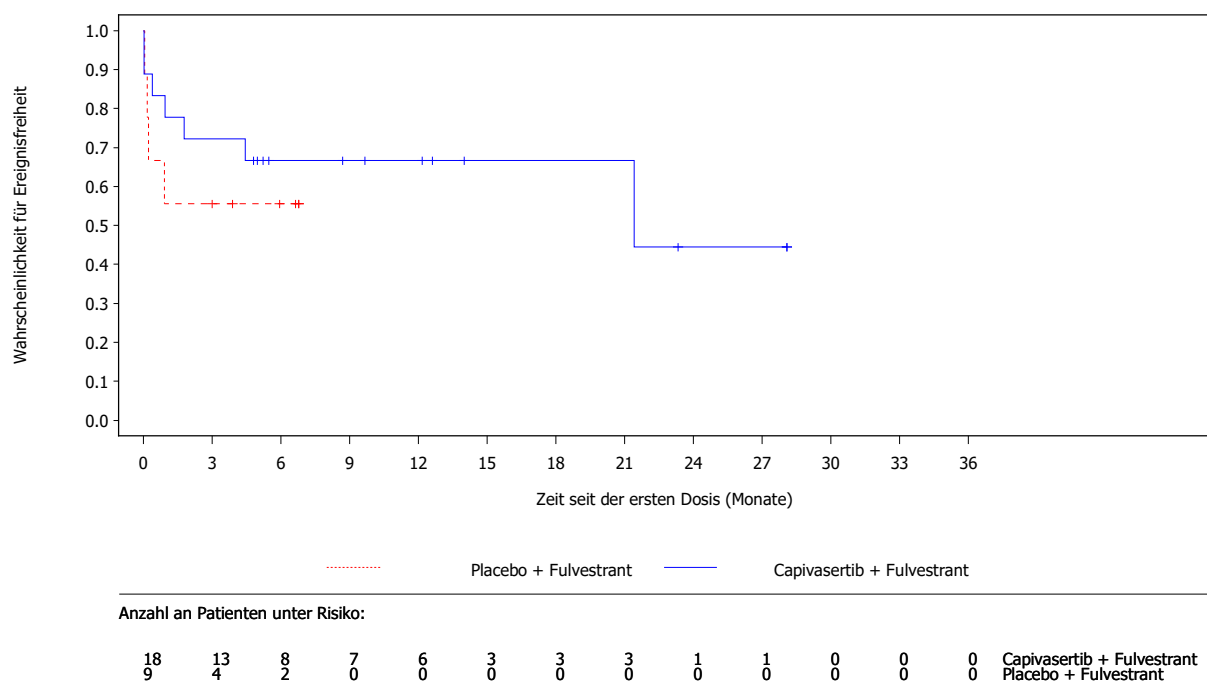


Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Übelkeit nach Metastasenlokalisation „Nur Knochen“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.1.1.9

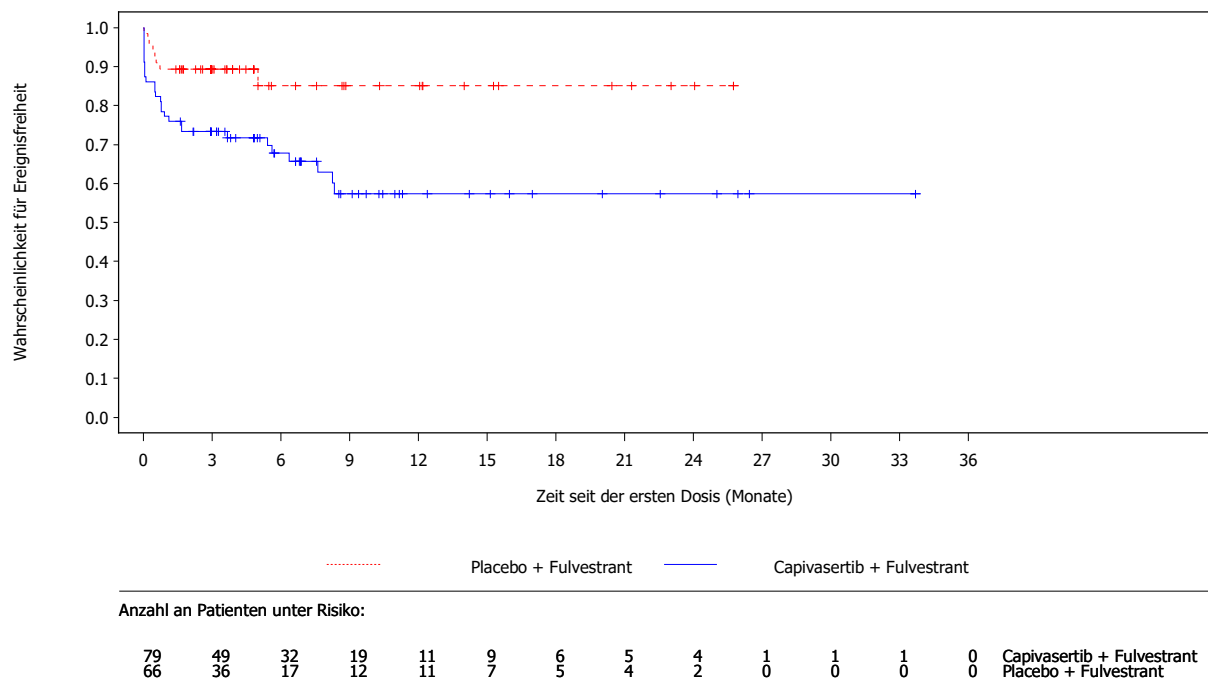


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Übelkeit nach Metastasenlokalisierung „Viszeral“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.1.1.10

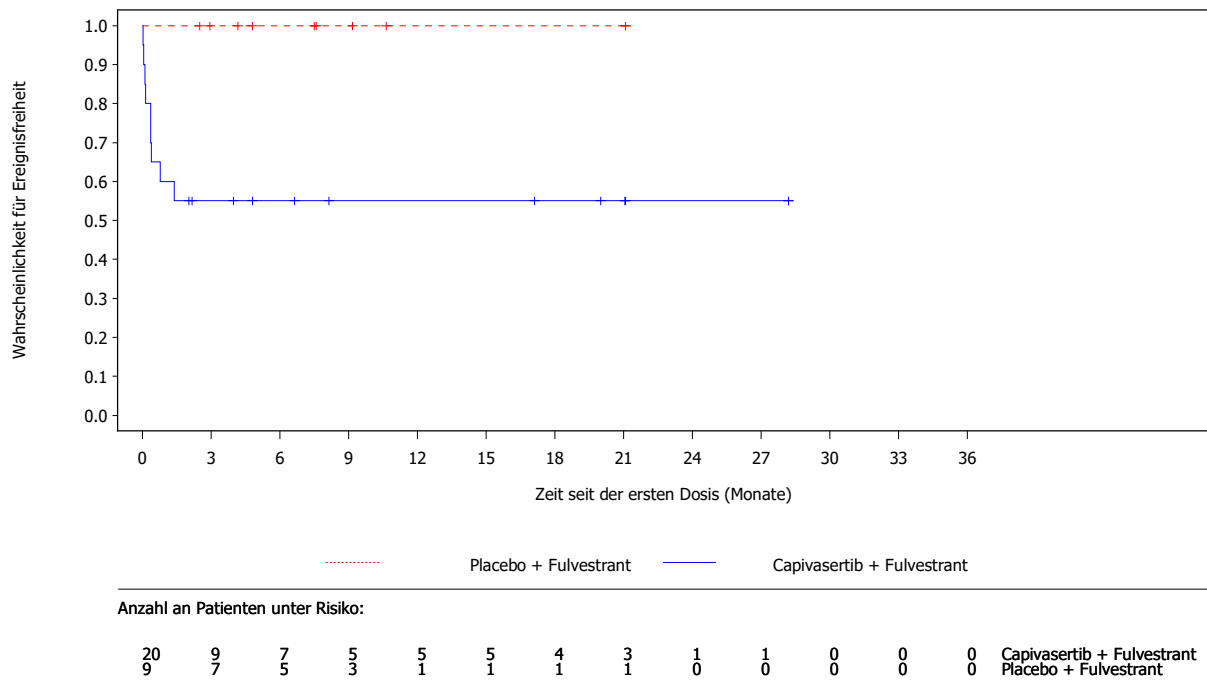


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **PT Übelkeit nach Metastasenlokalisierung „Andere“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.1.1.11

4.3.1.3.2.5.2.4 SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Lebermetastasen ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0368$)							
<i>Ja</i>	53	16 (30,2)	17,3 [9,1; NE]	36	8 (22,2)	NE [NE; NE]	0,91 [0,39; 2,26] 0,8273
<i>Nein</i>	64	29 (45,3)	13,9 [6,2; NE]	50	7 (14,0)	19,3 [10,8; NE]	3,23 [1,49; 8,04] 0,0021
<p>Analysepopulation: aSAS Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023 Subgruppenanalysen auf SOC-/ PT-Ebene wurden nur durchgeführt, wenn die jeweilige Hauptanalyse statistisch signifikant war (p-Wert <0,05) Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.3.1.1.11</p>							

Für den Endpunkt „SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen“ ($p = 0,0368$) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Lebermetastasen

In der Subgruppe „Ja“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,91 [0,39; 2,26]; $p = 0,8273$). In der Subgruppe „Nein“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 3,23 [1,49; 8,04]; $p = 0,0021$). Es zeigen sich nicht gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Der Behandlungseffekt ist dabei teilweise statistisch signifikant. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

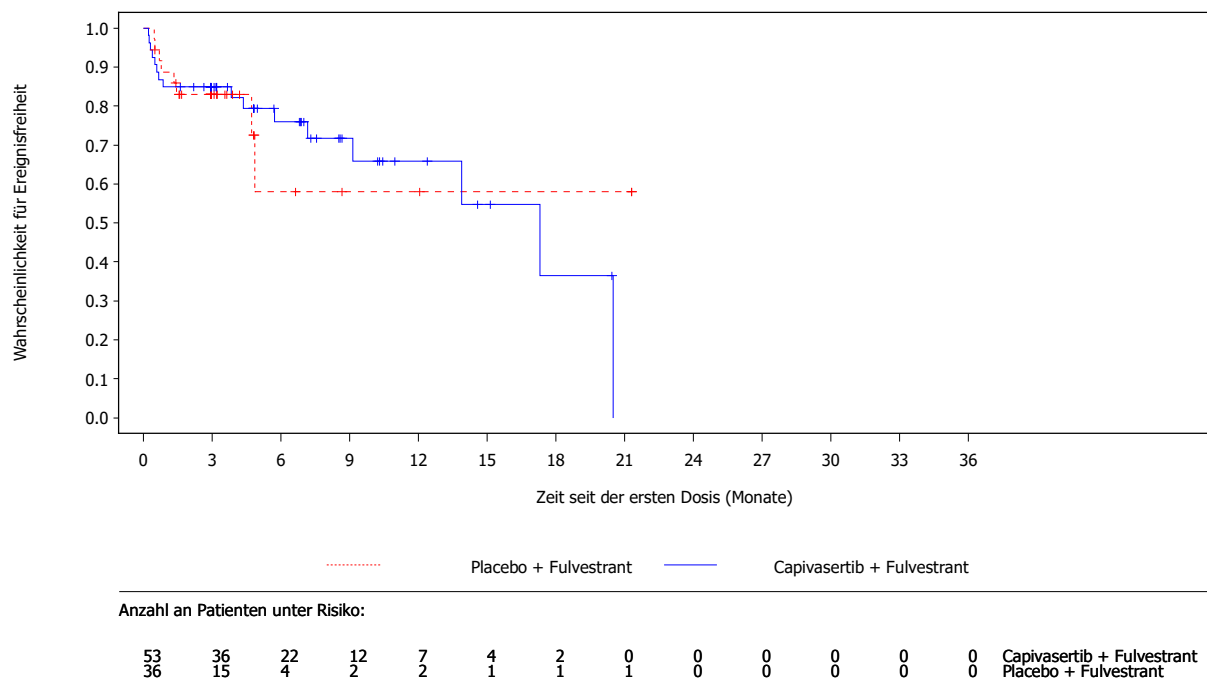


Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse **SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Lebermetastasen „Ja“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.1.1.12

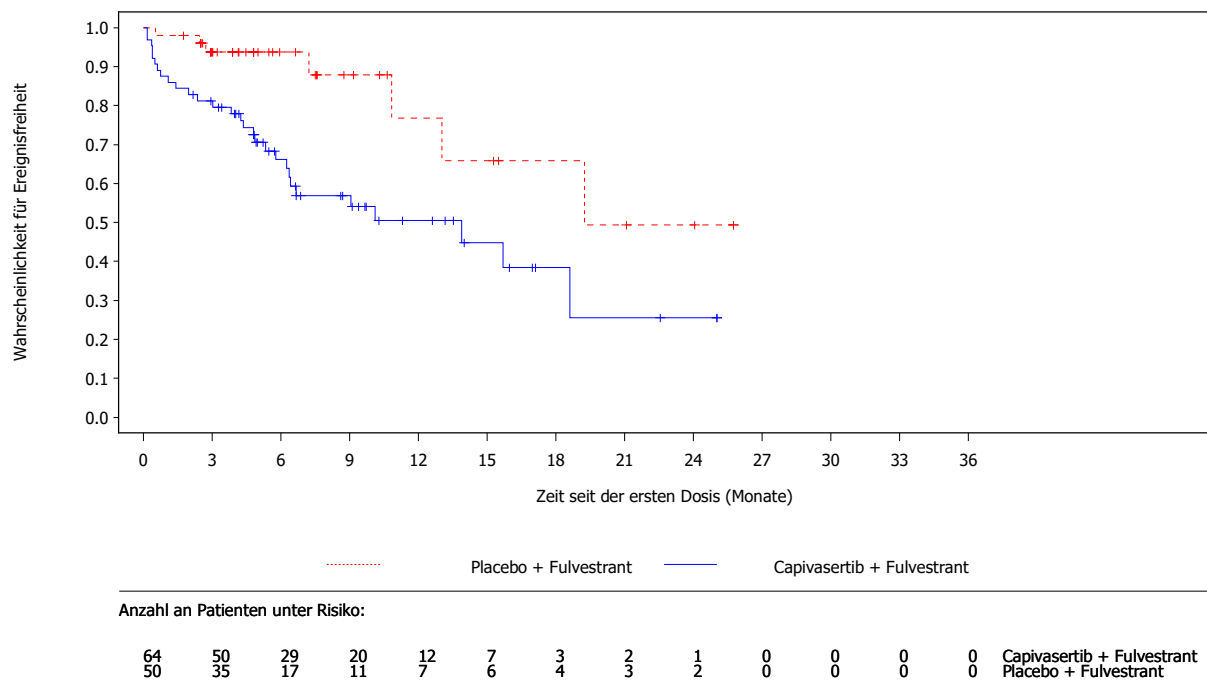


Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC **Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Lebermetastasen „Nein“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.1.1.13

4.3.1.3.2.5.3 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich in Teilpopulation b2 der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.5.4 Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigen sich in Teilpopulation b2 der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.5.5 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

4.3.1.3.2.5.5.1 UESI GT: Ausschlag

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UESI GT: Ausschlag“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capivasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
UESI GT: Ausschlag							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Alter bei Randomisierung (Jahre) ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0416$)							
<65	78	30 (38,5)	NE [NE; NE]	52	1 (1,9)	NE [NE; NE]	23,86 [5,12; 424,93] <0,0001
≥65	39	16 (41,0)	NE [NE; NE]	34	5 (14,7)	NE [NE; NE]	3,23 [1,26; 9,89] 0,0132
<p>Analysepopulation: aSAS Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023 Subgruppenanalysen auf SOC-/ PT-Ebene wurden nur durchgeführt, wenn die jeweilige Hauptanalyse statistisch signifikant war (p-Wert <0,05) Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capivasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Angang 4-G Tabelle 4.3.5.1.1≥</p>							

Für den Endpunkt „UESI GT: Ausschlag“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Alter bei Randomisierung (Jahre)“ ($p = 0,0416$) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Alter bei Randomisierung (Jahre)

In der Subgruppe „<65“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 23,86 [5,12; 424,93]; $p < 0,0001$). In der Subgruppe „≥65“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 3,23 [1,26; 9,89]; $p = 0,0132$). Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

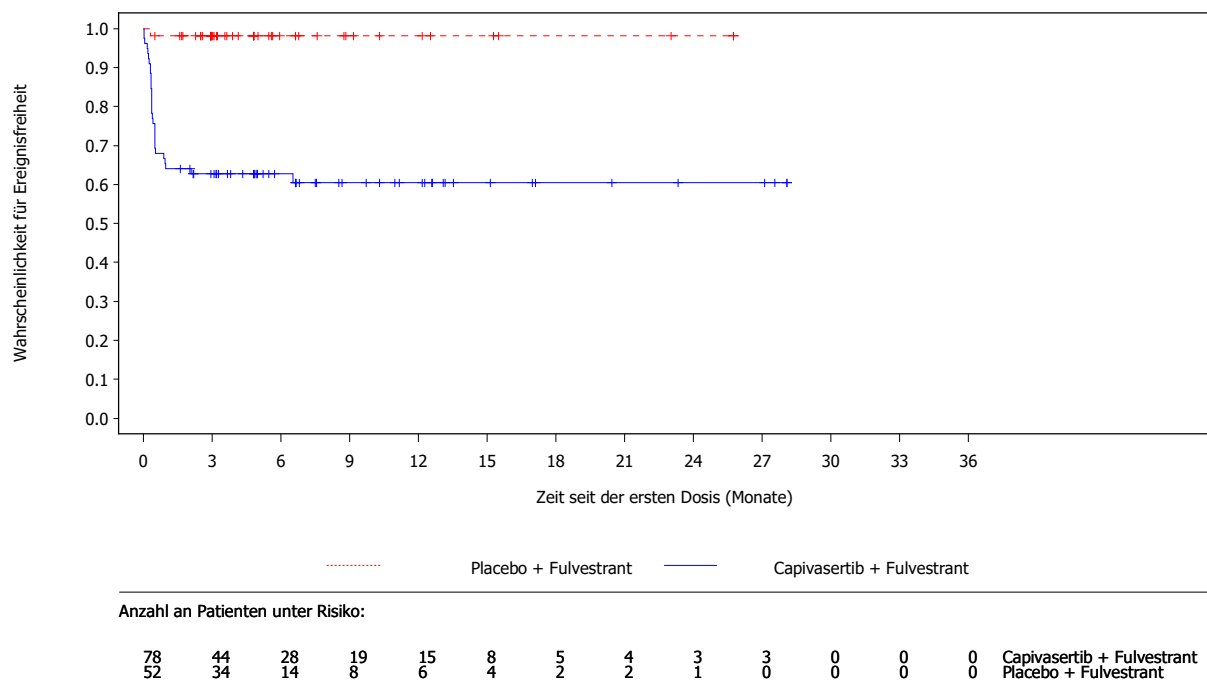


Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Ausschlag nach Alter „<65“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.5.1.1

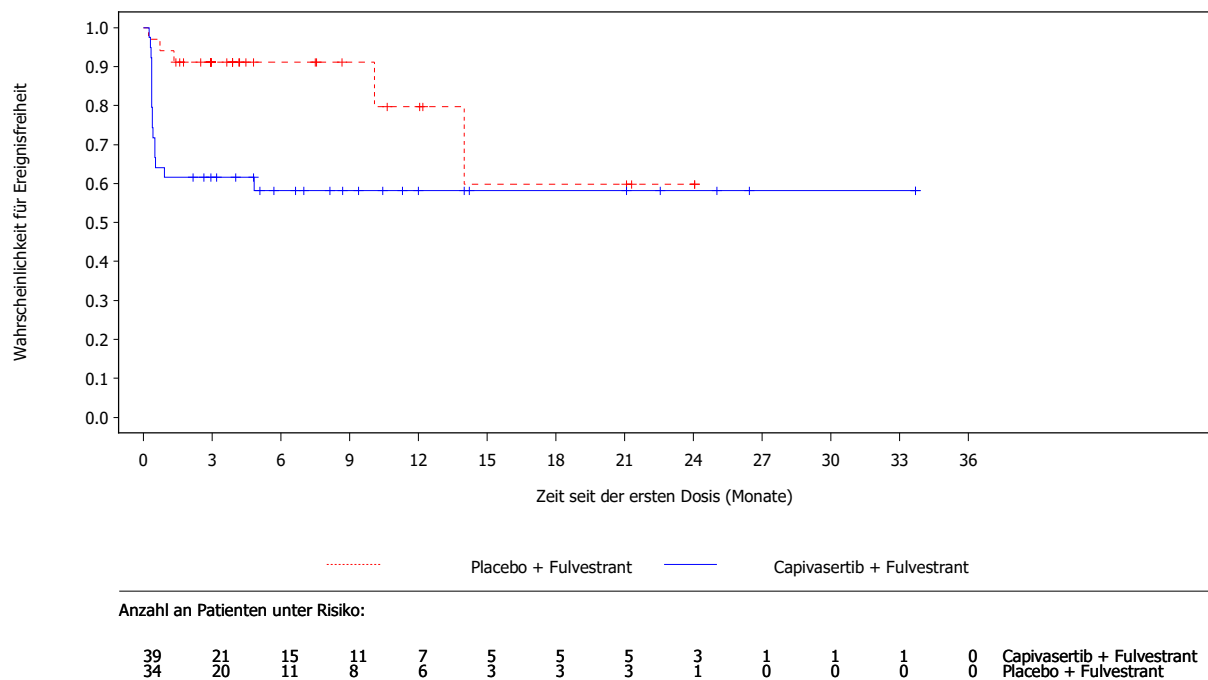


Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Ausschlag nach Alter „≥65“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.5.1.2

4.3.1.3.2.5.5.2 UESI GT: Hyperglykämie

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UESI GT: Hyperglykämie“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPItello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPItello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
UESI GT: Hyperglykämie							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Endokrine Resistenz ($p_{\text{Interaktion}} = 0,0234$)							
<i>Primär</i>	42	3 (7,1)	NE [NE; NE]	35	3 (8,6)	NE [NE; NE]	0,77 [0,14; 4,18] 0,7514
<i>Sekundär</i>	75	17 (22,7)	NE [NE; NE]	51	1 (2,0)	NE [NE; NE]	11,72 [2,40; 211,08] 0,0006
<p>Analysepopulation: aSAS Datenschnitt CAPItello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023 Subgruppenanalysen auf SOC-/ PT-Ebene wurden nur durchgeführt, wenn die jeweilige Hauptanalyse statistisch signifikant war (p-Wert <0,05) Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0 Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet. c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Angang 4-G Tabelle 4.3.5.1.3</p>							

Für den Endpunkt „UESI GT: Hyperglykämie“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Endokrine Resistenz“ (p = 0,0234) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Endokrine Resistenz

In der Subgruppe „Primär“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,77 [0,14; 4,18]; $p = 0,7514$). In der Subgruppe „Sekundär“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 11,72 [2,40; 211,08]; $p = 0,0006$). Es zeigen sich nicht gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Der Behandlungseffekt ist dabei teilweise statistisch signifikant. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

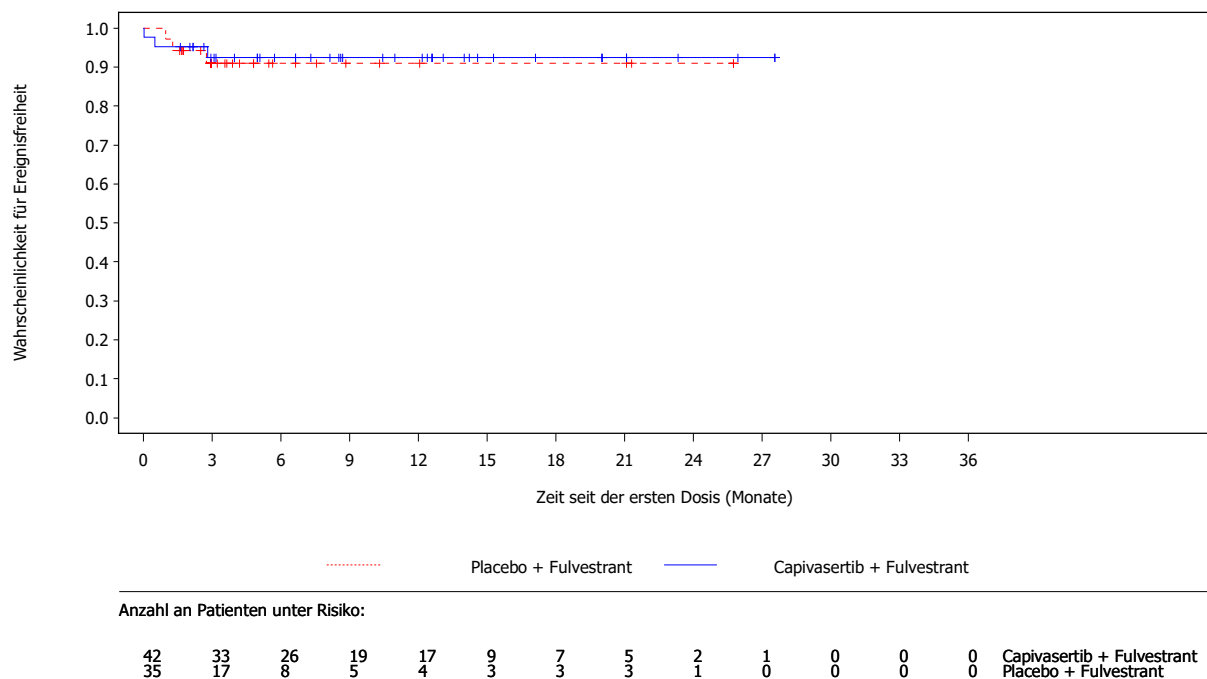


Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Hyperglykämie nach endokriner Resistenz „Primär“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.5.1.3

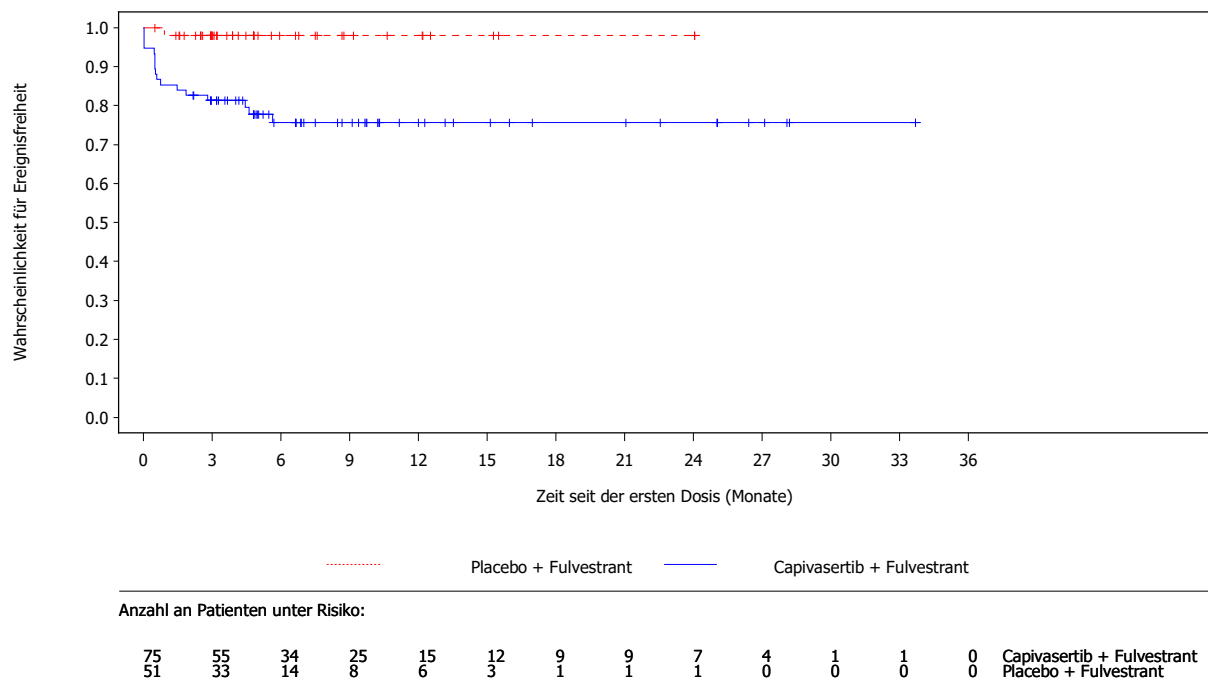


Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Hyperglykämie nach endokriner Resistenz „Sekundär“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.5.1.4

4.3.1.3.2.5.5.3 UESI GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UESI GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT CAPitello-291 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Globale Kohorte

Studie: CAPitello-291	Capiwasertib + FUL			Placebo + FUL			Behandlungseffekt ^a Capiwasertib + FUL vs. Placebo + FUL
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^b
UESI GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe							
Teilpopulation b2 ^c							
Globale Kohorte							
Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (<i>p</i> _{Interaktion} = 0,0441)							
1	109	82 (75,2)	0,4 [0,2; 0,8]	73	18 (24,7)	NE [NE; NE]	4,91 [3,01; 8,45] <0,0001
2 oder mehr	8	8 (100)	0,2 [0,0; 0,8]	13	1 (7,7)	NE [NE; NE]	30,64 [5,58; 570,79] <0,0001
<p>Analysepopulation: aSAS</p> <p>Datenschnitt CAPitello-291 – Globale Kohorte: 27.03.2023</p> <p>Subgruppenanalysen auf SOC-/ PT-Ebene wurden nur durchgeführt, wenn die jeweilige Hauptanalyse statistisch signifikant war (p-Wert <0,05)</p> <p>Kodierung entsprechend MedDRA Version 25.0</p> <p>Eine HR <1 bedeutet ein Vorteil zugunsten von Capiwasertib + FUL.</p> <p>Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.</p> <p>a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Analyse mittels der Haupteffekte eines nicht stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe nach Behandlungsinteraktion unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes berechnet.</p> <p>c: Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC; Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.3.5.1.5</p>							

Für den Endpunkt „UESI GT: Nichtinfektiöse Diarrhoe“ zeigt die Subgruppenanalyse nach „Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting“ (p = 0,0441) eine statistisch signifikante Interaktion im Behandlungsvergleich.

Vorherige endokrine Therapielinien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting

In der Subgruppe „1“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 4,91 [3,01; 8,45]; p <0,0001). In der Subgruppe „2 oder mehr“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von „Capiwasertib + FUL“ festzustellen (HR [95%-KI]: 30,64 [5,58; 570,79]; p <0,0001). Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenanalysen. Somit ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

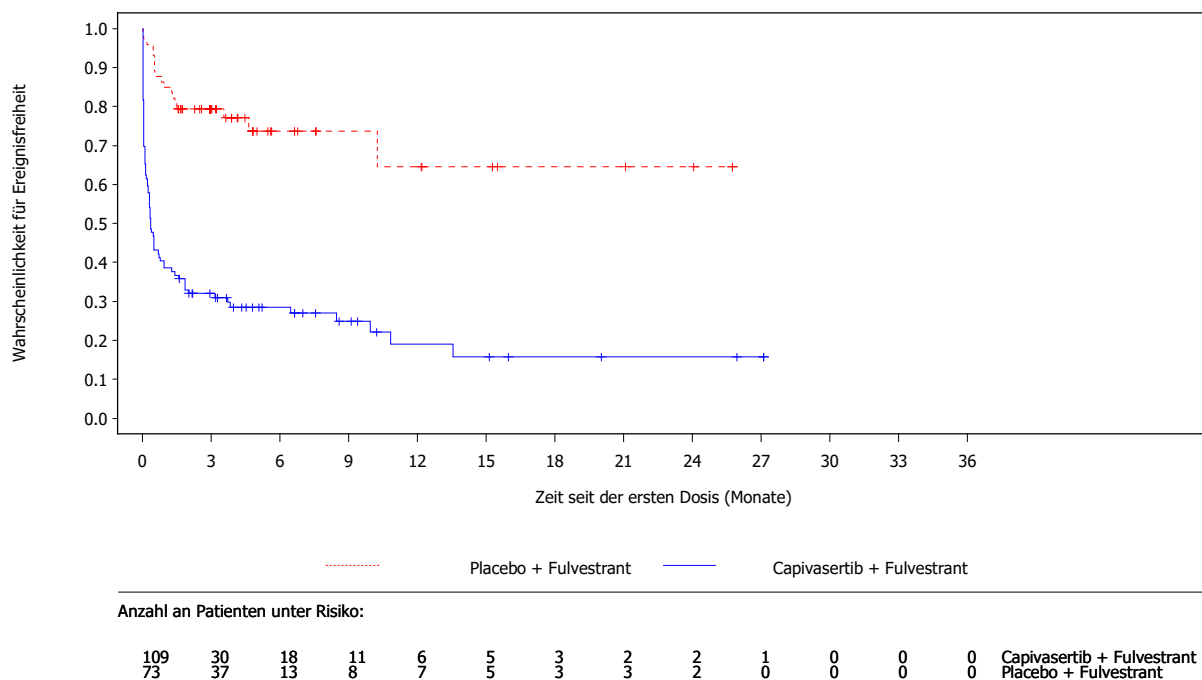


Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe nach vorherigen endokrinen Therapielinien, aBC „1“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.5.1.5

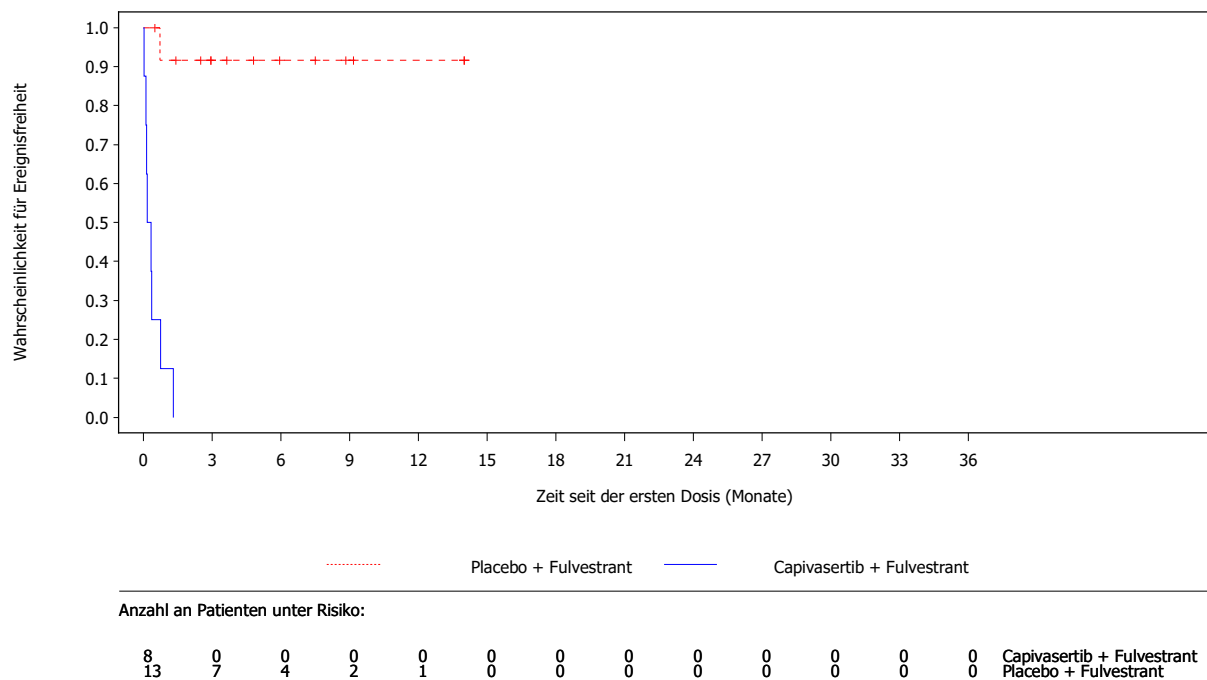


Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse **Kategorie (GT) Nichtinfektiöse Diarrhoe nach vorherigen endokrinen Therapielinien, aBC „2 oder mehr“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [CAPItello-291-Studie, Globale Kohorte, aSAS, Teilpopulation b2, Datenschnitt: 27.03.2023]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 4.4.5.1.6

4.3.1.3.2.5.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigen sich in Teilpopulation b2 der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.5.7 Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT) zeigen sich in Teilpopulation b2 der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie keine Effektmodifikationen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

CAPItello-291 (NCT04305496 [1])

A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment With an Aromatase Inhibitor

Quellen

- Studienregistereinträge [1, 58-66]
- Studienpublikationen [17, 18] (Die zweite Vollpublikation, Oliveria et al. 2025, wurde am 25. September 2024 in der Zeitschrift „*The Lancet Oncology*“ publiziert und konnte somit zum Zeitpunkt der Informationsbeschaffung [Stand: 31.07.2024] noch nicht im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden.)
- SAPs der globalen Kohorte und China-Erweiterungskohorte [10, 11]
- CSPs der globalen Kohorte und China-Erweiterungskohorte [12, 13]
- CSRs zu den primären PFS-Datenschnitten der globalen Kohorte und China-Erweiterungskohorte [14, 15]
- Unterlagen zum Sicherheitsdatenschnitt vom 27.03.2023 der globalen Kohorte [16]

FAKTION (NCT01992952 [2])

A Phase 1b/2 Randomised Placebo Controlled Trial of Fulvestrant +/- AZD5363 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Previously Treated With a Third Generation Aromatase Inhibitor

Quellen

- Studienregistereinträge [2, 67-69]
- Studienpublikationen [3, 19]
- Im Rahmen der Studienpublikationen veröffentlichtes CSP und SAP [3, 19]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Bewertung des Zusatznutzens und medizinischen Nutzens von Capivasertib gegenüber der zVT erfolgt im vorliegenden Dossier auf Basis von Meta-Analysen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der pivotalen Phase-III-Studie CAPItello-291 sowie der ESR-Studie FAKTION. Das Design der Studien und die Patientencharakteristika sowie die Studienresultate für die einzelnen Endpunkte sind als hinreichend homogen anzusehen. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine umfassende, systematische bibliographische Literaturrecherche und Studienregistersuche bestätigt.

In den beiden Kohorten (globale Kohorte und China-Erweiterungskohorte) der Studie CAPItello-291 und in der Studie FAKTION erfolgte ein direkter Vergleich von Capivasertib + FUL gegenüber der vom G-BA benannten zVT FUL; in der Studie CAPItello-291 für die Teilpopulationen a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie), b2 (Postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) und b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC), in der Studie FAKTION für die Teilpopulationen a2 und b2. Bei den Studien handelt es sich um gemäß ICH Good Clinical Practice (GCP) durchgeführte RCT der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für eine Studie. Patient:innen und behandelnde Prüfärzt:innen waren gegenüber der jeweiligen Behandlung verblindet. Ein Cross-over zwischen den Studienarmen war nicht erlaubt. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund des doppelblinden Designs für die Studien als niedrig einzustufen. Die im vorliegenden Dossier dargestellte Meta-Analyse für die Endpunkte PFS und OS aus diesen Studien entspricht somit der Evidenzstufe Ia.

Endpunktvalidität und Verzerrungspotential

Alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist eindeutig definiert und objektiv messbar. Die Erhebung des Endpunktes PFS erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren gemäß RECIST Version 1.1. seitens der Prüfärzt:innen. Die Vergleichbarkeit der Zentren ist durch das Vorgehen gewährleistet und die Krankheitsprogression objektiv bewertbar.

Ergebnisse für die Endpunkte OS und PFS lagen sowohl für die RCT CAPItello-291 (globale Kohorte und China-Erweiterungskohorte) als auch für die RCT FAKTION für die Teilpopulationen a2 und b2 vor, sodass die Durchführung einer Meta-Analyse basierend auf beiden Studien für diese Endpunkte möglich war. Ergebnisse für die Studie FAKTION stehen

AstraZeneca nur im Rahmen von zwei Vollpublikationen zur Verfügung, in welcher für patientenberichtete Endpunkte der Dimensionen Morbidität und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Ergebnisse, und für unerwünschte Ereignisse keine Ergebnisse für die bewertungsrelevanten Studienpopulationen berichtet werden. Entsprechend liegen für patientenberichtete Endpunkte für die bewertungsrelevanten Studienpopulationen ausschließlich Ergebnisse aus der CAPItello-291-Studie vor. Die patientenberichteten Endpunkte der Studie CAPItello-291 wurden anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D-5L VAS sowie - supportiv in Anhang 4-G dargestellt - PGI-S und PGI-C erfasst. Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Angaben zur Validität der Messinstrumente sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Zudem ist der Morbiditätsendpunkt TFSC supportiv in Anhang 4-G dargestellt.

Die Erfassung der UE erfolgte nach internationalem Standard detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig anzusehen sind. Für die Einteilung der UE in schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der UE möglich ist. Um die Verträglichkeit der Behandlung aus Patientensicht zu erfassen, wurden in der CAPItello-291-Studie zusätzlich die Fragebögen PRO-CTCAE und der PGI-TT erhoben, deren Ergebnisse ergänzend in Anhang 4-G dargestellt sind.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für alle dargestellten Endpunkte, bis auf die PRO, als niedrig zu bewerten. Da Ergebnisse für die Studie FAKTION nur im Rahmen von zwei Vollpublikationen zur Verfügung stehen, konnten Subgruppenanalysen ausschließlich für die CAPItello-291-Analysen erfolgen. Da die Aussagekraft von Subgruppenanalysen, wie in 4.2.5.5 beschrieben, generell limitiert ist und keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vorlagen, sind Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant.

Analysepopulationen

Für die globale Kohorte und die China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie wurden ausschließlich Analyseergebnisse der gemäß AWG nutzenbewertungsrelevanten *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen des aFAS (entspricht ITT) dargestellt. Für die Studie FAKTION erfolgte gleichermaßen die Darstellung der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation (*expanded pathway-altered subpopulation*).

Es wurde der vom G-BA festgelegten Unterteilung des Anwendungsgebiets nach Teilpopulationen anhand des Zeitpunkts der endokrinen Vortherapie, des Geschlechts und des Menopausenstatus gefolgt.

Die CAPItello-291-Studie umfasste neben der globalen Kohorte auch eine China-Erweiterungskohorte, die auf einer gemäß den Anforderungen der NMPA lokal angepassten CSP-Version basierte und in einem separaten CSR ausgewertet wurde. Im vorliegenden Dossier wurden die beiden Kohorten zur Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den aggregierten Patientendaten in einer Meta-Analyse zusammengefasst. In beide Kohorten wurden erwachsene

Patient:innen mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit Rezidiv oder Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten Behandlung mit einem AI oder mit Progression während einer früheren AI-Behandlung eingeschlossen.

Die Bestimmung des Zusatznutzens von Capivasertib in Kombination mit FUL erfolgt für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen 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, Abschnitt 3.1).

Für die Ableitung eines Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) herangezogen, welche mit einem Anteil von 67,8 % den Großteil der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation in der CAPItello-291-Studie darstellt. Für diese Teilpopulation 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 und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für alle weiteren Endpunkte, für die keine Ergebnisse mit den Vollpublikationen zur Studie FAKTION vorlagen, wurden Meta-Analysen zwischen der globalen und der China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie präsentiert, sofern Ergebnisse für die China-Erweiterungskohorte berechnet werden konnten.

Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) 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 adjuvanten Behandlungsstadium (Teilpopulation a2) jedoch nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation 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 Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) sind demnach aus klinischer Sicht auf die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) übertragbar. Um dem zu begegnen, wurde eine Meta-Analyse der Ergebnisse für die Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION (Teilpopulation a2 und b2) als ergänzende Analyse für die Endpunkte OS und PFS durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.4.2). Die Ergebnisse dieser Analyse bieten somit Evidenz für die Wirksamkeit von Capivasertib anhand der verfügbaren Ergebnisse 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 Teilpopulation a2 zulässt.

Für die Teilpopulation b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) werden keine Daten dargestellt, da lediglich zwei Männer in die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation der globalen Kohorte und keine in die China-Erweiterungskohorte der CAPItello-291-Studie eingeschlossen wurden und somit keine Ergebnisse berechnet werden konnten. Gemäß Therapieempfehlungen evidenzbasierter medizinischer Leitlinien erfolgt die Behandlung von Männern analog zu postmenopausalen Frauen, wodurch aus klinischer Sicht eine Übertragbarkeit der Ergebnisse postmenopausaler Frauen auf Männer möglich ist.

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

Die Patientenpopulation der Studie FAKTION umfasste postmenopausale erwachsene Frauen mit ER+/HER2- aBC mit oder ohne *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen, die unter Therapie mit einem AI ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression erlitten haben. Die nutzenbewertungsrelevante *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation (*expanded pathway-altered subgroup*) bestand zu 89,5 % aus Patient:innen, die eine vorherige endokrine Behandlung im aBC-Setting erhalten hatten und somit der vom G-BA definierten Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) entsprechen. Die restliche Studienpopulation hatte die endokrine Vortherapie mit einem AI im adjuvanten Stadium erhalten und zählt damit zur Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie). Da es sich bei der FAKTION-Studie um eine ESR-Studie handelt und AstraZeneca ausschließlich Daten aus zwei Vollpublikationen vorliegen, war eine separate Auswertung der Ergebnisse für die beiden Teilpopulationen der Studie nicht möglich und es konnten folglich ausschließlich die publizierten Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts verwendet werden [3]. Zudem repräsentierte die Teilpopulation a2 lediglich 10,5 % der Studienpopulation, sodass die verfügbaren Ergebnisse der Studie FAKTION im vorliegenden Dossier zum Vergleich der Ergebnisse mit der CAPItello-291 gesamthaft als Teilpopulation b2 betrachtet und dargestellt wurden.

Die Studienpopulationen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 sowie der Studie FAKTION sind in Hinblick auf demografische Merkmale hinreichend vergleichbar. So lag das mediane Alter in Teilpopulation b2 sowohl in den Kohorten der Studie CAPItello-291 als auch in der Studie FAKTION bei etwa 60 Jahren. Auch die Krankheitscharakteristika sind in den Studienpopulationen hinreichend ähnlich: In die Studie FAKTION wurden ausschließlich Patient:innen mit positivem Östrogenrezeptorstatus eingeschlossen; gleichermaßen wiesen alle Patient:innen (100 %) der Teilpopulation b2 beider Kohorten der Studie CAPItello-291 einen positiven Östrogenrezeptorstatus auf. Zudem wurden in den Studien vorwiegend Patient:innen mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1.1 eingeschlossen. Die Mehrheit der Patient:innen in Teilpopulation b2 beider Studien hat mindestens eine Linie einer endokrinen Vortherapie erhalten und wies eine sekundäre

AI-Resistenz auf. Somit sind die beiden Kohorten der Studie CAPItello-291 und die Studienpopulation der RCT FAKTION auch hinsichtlich der Patientencharakteristika und der damit verbundenen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend vergleichbar.

Durch die Studien CAPItello-291 und FAKTION liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Capivasertib in Kombination mit FUL somit zwei direkt vergleichende RCTs vor.

Fazit

Aufgrund der hohen Studienqualität der eingeschlossenen Studien und des niedrigen Verzerrungspotenzials können auf Basis der Meta-Analysen für CAPItello-291 und FAKTION **Belege für einen Zusatznutzen** für die Endpunkte OS und PFS abgeleitet werden. Die Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse in Hinblick auf Studiendesign, bewertungsrelevante Studienpopulation und Endpunktanalysen hinreichend homogen.

Für Endpunkte, für die aus der Studie FAKTION keine Ergebnisse vorliegen, wird anhand von Meta-Analysen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 bzw., falls keine Meta-Analyse möglich war, auf Basis der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse sind in Tabelle 4-73 auf Endpunktebene dargestellt. Weiterhin ist in der nachfolgenden Tabelle 4-73 die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens angegeben.

Tabelle 4-73: 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 ^a Studie(n)	Behandlungseffekt Capivasertib + FUL vs. Placebo + FUL	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Effektschätzer [95-%-KI]	
Teilpopulation b2 ^b			
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte, RCT FAKTION	HR: 0,53 [0,35; 0,82]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte, RCT FAKTION	HR 0,43 [0,30; 0,60]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Symptomatik und Gesundheitszustand – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^{c, d}			
EORTC QLQ-C30			Kein Zusatznutzen
Einzelsymptom: Obstipation	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	HR 0,58 [0,35; 0,96]	
Einzelsymptom: Diarrhoe	RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte	HR: 3,74 [2,42; 5,98]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^{d, e}			
EORTC QLQ-C30			Kein Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	HR 1,02 [0,65; 1,59]	
Funktionsskala: Soziale Funktion	Meta-Analyse: RCT CAPItello-291 – Globale Kohorte, RCT CAPItello-291 – China-Erweiterungskohorte	HR 1,54 [1,02; 2,34]	

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

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

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 Teilpopulation b2 sind aus klinischer Sicht auf die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) und die Teilpopulation 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 (Teilpopulationen a2 und b2) gesamthaft dargestellt wird. Diese Ergebnisse sind für die Ableitung eines Zusatznutzens für die Teilpopulation 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 Teilpopulation a2 ausgegangen werden. Dies wird durch den nicht signifikanten Heterogenitätstest bestätigt. Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 für alle weiteren Endpunkte, für die keine Meta-Analyse berechnet werden konnte, sind in Anhang 4-G beigefügt.

h: Für die Teilpopulation 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 Teilpopulation b3 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ergibt.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Teilpopulation b2

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Meta-Analyse zur Teilpopulation b2 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 RCT CAPItello-291 und in der FAKTION-Studie gleichgerichtet und statistisch signifikant. Der Effekt ist in der

China-Erweiterungskohorte von CAPItello-291 ebenfalls gleichgerichtet, erreicht wegen des kleinen Stichprobenumfangs jedoch keine statistische Signifikanz.

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt, dessen Verlängerung ein primäres Therapieziel in der Onkologie mit grundlegender Bedeutung für die Patient:innen darstellt [20, 21]. In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für die Therapie mit Capivasertib + FUL eine erhebliche, und für diese Behandlungssituation bislang nicht gezeigte, Verlängerung des Gesamtüberlebens für Patient:innen der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC). In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Progressionsfreies Überleben

Die Meta-Analyse zur Teilpopulation b2 für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 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. Das Ausmaß des Behandlungseffektes ist 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 somit gleichgerichtet. Auch in der China-Erweiterungskohorte der Studie CAPItello-291 zeigt sich ein gleichgerichteter Effekt, der wegen des kleinen Stichprobenumfangs jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

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]).

Gesamtschau Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In palliativen Behandlungssituationen wie dem aBC fokussieren sich die Therapieziele auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Symptomkontrolle mit Vermeidung eines Organausfalls und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [9, 10].

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 [25, 27, 28]. Eindrucksvoll zeigt das PRAEGNANT-Register mit Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag, dass eine Krankheitsprogression die Lebensqualität signifikant beeinträchtigt [30]. 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 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 progressionsfreien Überlebens für Patient:innen der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC).

Hinsichtlich der Symptomkontrolle ergaben die Analysen der globalen Kohorte für das Symptom Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 einen statistisch 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 zunächst 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 (siehe Endpunktdimension Sicherheit und Verträglichkeit) [76].

Die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zählt insbesondere in palliativen Behandlungssituationen wie dem aBC zu den vorrangigen Therapiezielen [9, 10]. Die unter Capivasertib beobachtete, statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens konnte bei gleichzeitigem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden. Trotz des statistisch signifikanten Unterschieds 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 Lebensqualität der Patient:innen unter Capivasertib + FUL feststellen.

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 progressionsfreien Überlebens lässt sich für die Endpunktdimension Morbidität ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit und Verträglichkeit

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Für die Gesamtraten der UE sowie schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 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 [1,50; 3,96]). Diese waren fast ausschließlich auf die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zurückzuführen, 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 keine Meta-Analyse gerechnet werden. In der globalen Kohorte ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festzustellen (HR [95%-KI]: 3,25 [0,84; 12,63]).

Häufige UE nach SOC und PT sowie UESI nach Kategorie

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. Details zu häufigen UE nach SOC und PT sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt.

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]).

In der CAPItello-291-Studie wurden lediglich bekannte Klasseneffekte der PI3K/AKT-Inhibitoren wie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Hyperglykämie beobachtet. Die meisten dieser UEs waren transiente Ereignisse von milder bis moderater Ausprägung und in der Regel gut handhabbar. Im Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Capivasertib wurden bereits entsprechende Hinweise aufgenommen.

Die meisten Patient:innen in der Studie CAPItello-291 konnten bei Auftreten eines Ausschlags erfolgreich und reversibel mit topischen Kortikosteroiden und Antihistaminika behandelt werden [76]. Lediglich ein kleiner Anteil der Patient:innen benötigte eine systemische Kortikosteroid-Therapie und die meisten Patient:innen waren bis zum Zeitpunkt des primären PFS-Datenschnitts bereits genesen oder befanden sich in Genesung [76].

Die Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Diarrhoe und Stomatitis) waren 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 [76].

Behandlungsbedürftige Hyperglykämien wurden in der Studie CAPItello-291 unter Capivasertib + FUL häufiger bei Patient:innen berichtet, deren glykiertes Hämoglobin (HbA1c) bereits zu Baseline erhöht war (Ausgangswert $\geq 6,5$ %) [4]. Die meisten UE, welche sich als Hyperglykämie präsentierten, wiesen einen leichten oder moderaten Schweregrad auf (CTCAE-Grad 1 oder 2) und konnten mit einer vorübergehenden antidiabetischen Therapie behandelt werden. Entsprechend zeigen sich weder in der Analyse der Einzelergebnisse der globalen Kohorte für die häufigen schweren oder die schwerwiegenden UE statistisch

signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen im PT Hyperglykämie, noch in der Meta-Analyse beider Kohorten für die UESI nach Kategorie (GT). Zudem ist bisher keine Kausalität zu akuten Hyperglykämie-bedingten Komplikationen identifiziert.

Gesamtschau 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 die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie das PT Hyperglykämie zurückzuführen sind. Die entsprechenden UE sind den Ärzt:innen als Nebenwirkungen vertraut, in der Regel 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), sodass 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

Die Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) 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 adjuvanten Behandlungsstadium (Teilpopulation a2) jedoch nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation 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 Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) sind demnach aus klinischer Sicht auf die Teilpopulation a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) übertragbar. Um dem zu begegnen, wurde eine Meta-Analyse der Ergebnisse für die

zusammengefasste Population postmenopausaler Frauen der Teilpopulationen a2 und b2 der globalen Kohorte der CAPItello-291-Studie mit den Ergebnissen der Studienpopulation der RCT FAKTION (Teilpopulation a2 und b2) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse liefern 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 Teilpopulation a2 zulässt.

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Meta-Analyse der zusammengefassten Teilpopulationen 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 4-73).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Meta-Analyse der zusammengefassten Teilpopulationen 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 4-73). Das Ausmaß des Behandlungseffektes ist als erheblich einzustufen. Der Vorteil von Capivasertib + FUL im progressionsfreien Überleben zeigt sich mit einer vergleichbaren HR und ist somit gleichgerichtet zu den Ergebnissen für die Teilpopulation a2 und b2 der globalen Kohorte der Studie CAPItello-291 sowie in der Studie FAKTION (siehe Anhang 4-G).

Teilpopulation b3

Für die Teilpopulationen b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) konnten keine Ergebnisse berechnet werden, da lediglich zwei Männer in die *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulationen der bewertungsrelevanten Studien eingeschlossen wurden. Eine

Aufteilung männlicher Patienten in separate Teilpopulationen ist im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet nicht zielführend, weil es sich um eine sehr kleine Patientenpopulation handelt, deren Therapie gemäß den evidenzbasierten medizinischen Leitlinien analog zu postmenopausalen Frauen erfolgen sollte. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass der G-BA FUL als zVT-Option für die Teilpopulation b3 festgelegt hat. Demnach sind die Ergebnisse der Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) aus klinischer Sicht auf die Teilpopulation b3 (Männer; endokrine Vortherapie aBC) 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 bewertungsrelevante *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Studienpopulation in der **Teilpopulation b2 (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC)** gegenüber der definierten zVT (FUL als Monotherapie) Ergebnisse der Evidenzstufe Ia und Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit vor (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität). Somit ergeben sich gegenüber FUL in der Monotherapie für diese Behandlungssituation bislang nicht gezeigte, klinisch bedeutsame Vorteile für Capiwasertib 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 Capiwasertib + 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 Capiwasertib + FUL auftretende Nebenwirkungen sind bekannte Signale der Inhibitoren des PI3K/AKT-Signalwegs und damit Ärzt:innen vertraut und in der Regel gut handhabbar.

Capiwasertib (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 Capiwasertib + 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. Capiwasertib 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 Capiwasertib in Kombination mit FUL für die **Teilpopulation b2** (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC) ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für die **Teilpopulationen a2** (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie) **sowie b3** (Männer; endokrine Vortherapie aBC) wird jeweils ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Teilpopulation a2^a:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<u>Teilpopulation b2:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie (postmenopausale Frauen; endokrine Vortherapie aBC)	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<u>Teilpopulation b3^b:</u> Patient:innen mit ER+/HER- aBC mit einer oder mehreren <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie (Männer; endokrine Vortherapie aBC)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<p>a: Aufgrund der geringen Patientenzahl kann eine Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Studie CAPItello-291 allein für die Teilpopulation a2 nicht erfolgen. Da sich Patient:innen mit Rezidiv während oder nach endokriner Therapie im (neo-)adjuvanten Behandlungsstadium (Teilpopulation a2) jedoch therapeutisch nicht von Patient:innen mit Rezidiv während oder nach derselben endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Behandlungsstadium (Teilpopulation b2) unterscheiden, wird zur Ableitung des Zusatznutzens in Teilpopulation a2 eine Meta-Analyse für die Endpunkte OS und PFS für die postmenopausalen Frauen insgesamt (CAPItello-291 Teilpopulation a2+b2 / FAKTION) durchgeführt. Analyseergebnisse für die Teilpopulation a2 sind aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Teilpopulation in Anhang 4-G beigefügt.</p> <p>b: Für die Teilpopulation b3 konnten keine Ergebnisse 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>	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Clinicaltrials.gov. Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-291). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305496> [Zugriff am: 08.08.2024].
2. Clinicaltrials.gov. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer (FAKTION). 2014. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01992952> [Zugriff am: 08.08.2024].
3. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):851-64.
4. 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].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2024-B-043 (Capivasertib); 03. Juli 2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juni 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.08.2024 B4 in Kraft getreten am 29. August 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3559/VerfO_2024-06-20_iK_2024-08-29.pdf [Zugriff am: 27.09.2024].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 7.0. 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
9. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
10. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan Version 5.0. Capivasertib (AZD5363)-D3615C00001. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following

- Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291). 2022.
11. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan Edition 3. APPENDIX I – ANALYSES OF DATA FROM CHINA AND ASIA. Capivasertib (AZD5363)-D3615C00001. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291). 2023.
 12. AstraZeneca. Clinical Study Protocol Version 5.0. Capivasertib (AZD5363)-D3615C00001. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291). 2023.
 13. AstraZeneca. Clinical Study Protocol China Local Version 3.0. Capivasertib (AZD5363)-D3615C00001. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291). 2022.
 14. AstraZeneca. Clinical Study Report Version 1. Capivasertib (AZD5363)-D3615C00001. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291). 2023.
 15. AstraZeneca. Clinical Study Report for China Cohort Version 1. Capivasertib (AZD5363)-D3615C00001. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291). 2023.
 16. AstraZeneca. Day 120 Safety Update. Capivasertib (AZD5363). Capivasertib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Adult Patients with HR-positive, HER2-negative (Defined as IHC 0 or 1+, or IHC 2+/ISH-) Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Following Recurrence or Progression on or After an Endocrine-based Regimen. 2023.
 17. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058-70.
 18. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced

- breast cancer (CAPItello-291): patient-reported outcomes from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2024;25(9):1231-44.
19. Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):345-57.
 20. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.5). 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 22. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
 23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
 24. Korn RL, Crowley JJ. Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2013;19(10):2607-12.
 25. Enzmann H, Broich K. Krebs-alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2013;107(2):120-8.
 26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 27. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev*. 2014;4(1):2.
 28. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 29. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(3):603-9.
 30. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). A17-45 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Dossierbewertung Ribociclib (Mammakarzinom). 2018. Verfügbar unter: https://www.dggg.de/fileadmin/data/Stellungnahmen/DGGG/2018/A17-45_Stellungnahme_der_Deutschen_Gesellschaft_fuer_Gynaekologie_und_Gebu....pdf [Zugriff am: 02.08.2024].

31. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:154-60.
32. Novartis Pharma GmbH. Modul 4 A: Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1). Stand: 30.08.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3927/2020-08-30_Modul4A_Alpelisib.pdf [Zugriff am: 21.08.2024].
33. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *British journal of cancer*. 2004;91(3):504-11.
34. Zylka-Menhorn V. Onkologische Studien. Ringen um "optimale" Endpunkte. *Dtsch Arztebl*. 2017;114(11):A532.
35. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Psycho-oncology*. 2014:11-29.
36. 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].
37. Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF Registernummer: 128/001OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
38. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1). 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
39. European Medicines Agency (EMA). Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies (EMA/CHMP/292464/2014). 2014. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-pro-measures-oncology-studies_en.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
40. Bundesministerium der Justiz (BMJ) und Bundesamt für Justiz (BfJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023 I Nr. 197. 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Zugriff am: 02.08.2024].
41. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Grønvold M, Johnson C. Health-Related Quality ofLife in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological

- developments to making a real impact on oncology practice. EJC SUPPLEMENTS. 2012;10:141-9.
42. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
 43. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
 44. Nguyen J, Popovic M, Chow E, Cella D, Beaumont JL, Chu D, et al. EORTC QLQ-BR23 and FACT-B for the assessment of quality of life in patients with breast cancer: a literature review. J Comp Eff Res. 2015;4(2):157-66.
 45. Marta GN, Moraes FY, Leite ETT, Chow E, Cella D, Bottomley A. A critical evaluation of quality of life in clinical trials of breast cancer patients treated with radiation therapy. Ann Palliat Med. 2017;6(Suppl 2):S223-s32.
 46. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. J Clin Oncol. 1996;14(10):2756-68.
 47. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
 48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/> [Zugriff am: 02.08.2024].
 49. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
 50. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019.
 51. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
 52. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005;6(2):124-30.
 53. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. Value Health. 2012;15(2):305-11.
 54. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:106.
 55. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3 - Structure and Content of Clinical Study Reports. 1996. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
 56. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E6 (R2) - Guideline for Good Clinical Practice. 2016. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific->

- [guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf](#) [Zugriff am: 02.08.2024].
57. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E8 (R1) - general considerations for clinical studies. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-e8-r1-general-considerations-clinical-studies_en.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
58. Nct. Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. [Trial registry record]. 2020. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02083364/full> [Zugriff am: 07.08.2024].
59. Clinicaltrials.gov. Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-291) [inkl. "Results Submitted"]. 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305496> [Zugriff am: 08.08.2024].
60. EU-CTR. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic H. 2020. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78 [Zugriff am: 08.08.2024].
61. CTIS. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291). 2023. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505042-25-00> [Zugriff am: 08.08.2024].
62. WHO-ICTRP. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-291). 2020. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78
63. WHO-ICTRP. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-291). 2023. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505042-25-00> [Zugriff am: 08.08.2024].
64. WHO-ICTRP. CAPItello-291. 2020. Verfügbar unter: <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225182> [Zugriff am: 08.08.2024].
65. WHO-ICTRP. Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04305496> [Zugriff am: 08.08.2024].
66. WHO-ICTRP. PHASE III STUDY OF CAPIVASERTIB + FULVESTRANT VS PLACEBO + FULVESTRANT AS TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED (INOPERABLE) OR METASTATIC HR+/HER2- BREAST CANCER (CAPITELLO-291). 2020. Verfügbar unter:

- <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=015-20> [Zugriff am: 08.08.2024].
67. EU-CTR. A phase 1b/2 randomised placebo controlled trial of fulvestrant +/- AZD5363 in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with a third generation aromatase inhibitor. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000898-68 [Zugriff am: 08.08.2024].
68. WHO-ICTRP. Fulvestrant +/- Akt inhibition in advanced aromatase inhibitor resistant breast cancer. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000898-68 [Zugriff am: 08.08.2024].
69. WHO-ICTRP. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. 2013. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992952> [Zugriff am: 08.08.2024].
70. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am: 02.08.2024].
71. 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.
72. 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].
73. 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.
74. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2024: Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
75. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2024: Therapiealgorithmen. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_26_Therapiealgorithmen.pdf [Zugriff am: 02.08.2024].
76. European Medicines Agency (EMA). Truqap®: EPAR. 2024.
77. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(7):e48-72.
78. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American

- Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2105-22.
79. Burman CF, Sonesson C, Guilbaud O. A recycling framework for the construction of Bonferroni-based multiple tests. *Stat Med.* 2009;28(5):739-61.
80. Spiessens B, Debois M. Adjusted significance levels for subgroup analyses in clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2010;31(6):647-56.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/	
Datum der Suche	31.07.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	capivasertib	167
#2	truqap	3
#3	AZD 5363	3
#4	AZD-5363	1
#5	AZD5363	220
#6	1143532-39-1	0
#7	WFR23M21IE	94
#8	JDUBGYFRJFOXQC-KRWDZBQOSA-N	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR 8	222
#10	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo*[Title/Abstract]	1.140.151
#11	#9 AND #10	20

²² Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	31.07.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	capivasertib	947
#2	truqap	6
#3	'AZD 5363' OR 'AZD 5363'/exp	931
#4	'AZD-5363' OR 'AZD-5363'/exp	931
#5	AZD5363 OR 'AZD5363'/exp	966
#6	'1143532-39-1'	817
#7	WFR23M21IE	0
#8	'JDUBGYFRJFOXQC-KRWDZBQOSA-N'	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	991
#10	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	2,383,457
#11	#9 AND #10	138

²³ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	The Cochrane Library https://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	31.07.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	capivasertib	65
#2	truqap	0
#3	"AZD 5363"	1
#4	AZD-5363	1
#5	AZD5363	46
#6	"1143532-39-1"	6
#7	WFR23M21IE	0
#8	JDUBGYFRJFOXQC-KRWDZBQOSA-N	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	95
10	Davon in "Trials"	94*

*Anzahl der Suchtreffer aus #9 unter „Trials“

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	31.07.2024
Eingabeoberfläche	Standard
Suchstrategie	capivasertib OR truqap OR "AZD 5363" OR AZD-5363 OR AZD5363 OR 1143532-39-1 OR WFR23M21IE OR JDUBGYFRJFOXQC-KRWDZBQOSA-N [Other Terms]
Treffer	47

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	31.07.2024
Eingabeoberfläche	Standard
Suchstrategie	capivasertib OR truqap OR "AZD 5363" OR AZD-5363 OR AZD5363 OR 1143532-39-1 OR WFR23M21IE OR JDUBGYFRJFOXQC-KRWDZBQOSA-N
Treffer	18

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	31.07.2024
Eingabeoberfläche	Basic criteria
Suchstrategie	capivasertib, truqap, (AZD 5363), AZD-5363, AZD5363, 1143532-39-1, WFR23M21IE, JDUBGYFRJFOXQC-KRWDZBQOSA-N [Contain any of these terms]
Treffer	8

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx ; Eingabeoberfläche: Standard
Datum der Suche	31.07.2024
Eingabeoberfläche	Standard
Suchstrategie	capivasertib OR truqap OR "AZD 5363" OR AZD-5363 OR AZD5363 OR 1143532-39-1 OR WFR23M21IE OR JDUBGYFRJFOXQC-KRWDZBQOSA-N
Treffer	79

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Teilpopulation a1: Prä-/perimenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

#	Dokument	Ausschlussgrund
1.	Andre F, Filleron T, Kamal M, Mosele F, Arnedos M, Dalenc F, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. <i>Nature</i> . 2022;610(7931):343-8.	A2
2.	Andrikopoulou A, Chatzinikolaou S, Panourgias E, Kaparelou M, Liontos M, Dimopoulos MA, et al. “The emerging role of capivasertib in breast cancer”. <i>Breast</i> . 2022;63:157-67.	A9
3.	De Lartigue J. Hallmark tumor metabolism becomes a validated therapeutic target. <i>Journal of Community and Supportive Oncology</i> . 2018;16(1):e47-e52.	A9
4.	Euctr GB. Fulvestrant +/- Akt inhibition in advanced aromatase inhibitor resistant breast cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000898-68-GB . 2014.	A1
5.	Euctr HU. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-291). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003629-78-HU . 2020.	A3
6.	Howell SJ, Carucci M, Casbard A, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo in metastatic ER positive breast cancer (FAKTION): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2020;180(2):530-1.	A1

#	Dokument	Ausschlussgrund
7.	Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. The lancet Oncology. 2022;23(7):851-64.	A1
8.	Howell S, Rugo H, Oliveira M, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR positive/HER2-negative advanced breast cancer: exploratory analysis of PFS by AKT pathway gene from the Phase 3 CAPItello-291 trial. Cancer Research. 2024;84(9).	A3
9.	Hu X, Zhang Q, Sun T, Xiong H, Li W, Teng Y, et al. LBA5 Capivasertib (C) + fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Phase III CAPItello-291 trial Chinese cohort. Annals of Oncology. 2023;34:S1485-S6.	A3
10.	Jones RH, Carucci M, Casbard AC, Butler R, Alchami F, Bale CJ, et al. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Journal of clinical oncology. 2019;37.	A1
11.	Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. The lancet Oncology. 2020;21(3):345-57.	A1
12.	Jones RH, Casbard A, Carucci M, Foxley A, Howell SJ. Fulvestrant plus capivasertib for metastatic breast cancer – Authors' reply. The Lancet Oncology. 2020;21(5):e234.	A9
13.	Jones RH, Casbard AC, Carucci M, Ingarfield-Herbert K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus fulvestrant plus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, estrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): overall survival and updated progression-free survival data with enhanced biomarker analysis. Journal of clinical oncology. 2022;40(16).	A1
14.	Killock D. AKT inhibition associated with improved OS. Nature Reviews Clinical Oncology. 2022;19(9):568.	A9
15.	Luboff AJ, DeRemer DL. Capivasertib: A Novel AKT Inhibitor Approved for Hormone-Receptor-Positive, HER-2-Negative Metastatic Breast Cancer. Annals of Pharmacotherapy. 2024.	A9

#	Dokument	Ausschlussgrund
16.	Ludmir EB, McCaw ZR, Kim DH, Tian L, Wei LJ. Fulvestrant plus capivasertib for metastatic breast cancer. <i>The Lancet Oncology</i> . 2020;21(5):e233.	A1
17.	Nct. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992952 . 2013.	A1
18.	Nct. Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04305496 . 2020.	A3
19.	Nct. Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05720260 . 2023.	A3
20.	Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Moreno HLG, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): subgroup analyses from the phase III CAPItello-291 trial. <i>ESMO open</i> . 2023;8(1).	A3
21.	Qureshi Z, Altaf F, Khanzada M, Zaheer Z, Fatima E, Bakhtiar M. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative advanced breast cancer. <i>Current Problems in Cancer</i> . 2024;51.	A9
22.	Rugo H, Oliveira M, Howell S, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. Patient-reported outcomes from the Phase 3 CAPItello-291 trial investigating capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer. <i>Cancer Research</i> . 2024;84(9).	A3
23.	Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capivasertib (C) and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Characterization and management of common adverse events (AEs) from the phase 3 CAPItello-291 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;41(16):1067.	A3
24.	Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Moreno HLG, et al. 183MO Capivasertib and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial. <i>ESMO Open</i> . 2024;9.	A3
25.	Tio J, Kokornaczyk A, Tschalener B, Jones RH. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (Faktion): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2020;43:9.	A1

#	Dokument	Ausschlussgrund
26.	Turner N, Howell S, Jhaveri K, Gomez H, Toi M, Hu X, et al. A phase III trial of capivasertib and fulvestrant versus placebo and fulvestrant in patients with HR+/HER2– breast cancer (CAPItello-291). <i>Annals of oncology</i> . 2020;31:S388-S9.	A3
27.	Turner N, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez H, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Phase III CAPItello-291 trial. <i>Cancer research</i> . 2023;83(5).	A3
28.	Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. <i>New England journal of medicine</i> . 2023;388(22):2058-70.	A3

Teilpopulation a2: Postmenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

#	Dokument	Ausschlussgrund
1.	Andre F, Filleron T, Kamal M, Mosele F, Arnedos M, Dalenc F, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. <i>Nature</i> . 2022;610(7931):343-8.	A2
2.	Andrikopoulou A, Chatzinikolaou S, Panourgias E, Kaparelou M, Liontos M, Dimopoulos MA, et al. “The emerging role of capivasertib in breast cancer”. <i>Breast</i> . 2022;63:157-67.	A9
3.	De Lartigue J. Hallmark tumor metabolism becomes a validated therapeutic target. <i>Journal of Community and Supportive Oncology</i> . 2018;16(1):e47-e52.	A9
4.	Euctr GB. Fulvestrant +/- Akt inhibition in advanced aromatase inhibitor resistant breast cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000898-68-GB . 2014.	A9
5.	Euctr HU. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-291). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003629-78-HU . 2020.	A9
6.	Howell SJ, Carucci M, Casbard A, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo in metastatic ER positive breast cancer (FAKTION): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2020;180(2):530-1.	A9

#	Dokument	Ausschlussgrund
7.	Howell S, Rugo H, Oliveira M, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. Capiwasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR positive/HER2-negative advanced breast cancer: exploratory analysis of PFS by AKT pathway gene from the Phase 3 CAPItello-291 trial. <i>Cancer Research</i> . 2024;84(9).	A9
8.	Hu X, Zhang Q, Sun T, Xiong H, Li W, Teng Y, et al. LBA5 Capiwasertib (C) + fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Phase III CAPItello-291 trial Chinese cohort. <i>Annals of Oncology</i> . 2023;34:S1485-S6.	A9
9.	Jones RH, Carucci M, Casbard AC, Butler R, Alchami F, Bale CJ, et al. Capiwasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2019;37.	A9
10.	Jones RH, Casbard A, Carucci M, Foxley A, Howell SJ. Fulvestrant plus capiwasertib for metastatic breast cancer – Authors' reply. <i>The Lancet Oncology</i> . 2020;21(5):e234.	A9
11.	Jones RH, Casbard AC, Carucci M, Ingarfield-Herbert K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capiwasertib versus fulvestrant plus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, estrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): overall survival and updated progression-free survival data with enhanced biomarker analysis. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2022;40(16).	A9
12.	Killock D. AKT inhibition associated with improved OS. <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> . 2022;19(9):568.	A9
13.	Luboff AJ, DeRemer DL. Capiwasertib: A Novel AKT Inhibitor Approved for Hormone-Receptor-Positive, HER-2-Negative Metastatic Breast Cancer. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2024.	A9
14.	Ludmir EB, McCaw ZR, Kim DH, Tian L, Wei LJ. Fulvestrant plus capiwasertib for metastatic breast cancer. <i>The Lancet Oncology</i> . 2020;21(5):e233.	A9
15.	Nct. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992952 . 2013.	A9
16.	Nct. Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05720260 . 2023.	A1
17.	Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Moreno HLG, et al. Capiwasertib and fulvestrant for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): subgroup analyses from the phase III CAPItello-291 trial. <i>ESMO open</i> . 2023;8(1).	A9

#	Dokument	Ausschlussgrund
18.	Qureshi Z, Altaf F, Khanzada M, Zaheer Z, Fatima E, Bakhtiar M. Capiwasertib in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative advanced breast cancer. Current Problems in Cancer. 2024;51.	A9
19.	Rugo H, Oliveira M, Howell S, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. Patient-reported outcomes from the Phase 3 CAPItello-291 trial investigating capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer. Cancer Research. 2024;84(9).	A9
20.	Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capiwasertib (C) and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Characterization and management of common adverse events (AEs) from the phase 3 CAPItello-291 trial. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16):1067.	A9
21.	Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Moreno HLG, et al. 183MO Capiwasertib and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial. ESMO Open. 2024;9.	A9
22.	Tio J, Kokornaczyk A, Tschalener B, Jones RH. Capiwasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (Faktion): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Oncology Research and Treatment. 2020;43:9.	A9
23.	Turner N, Howell S, Jhaveri K, Gomez H, Toi M, Hu X, et al. A phase III trial of capivasertib and fulvestrant versus placebo and fulvestrant in patients with HR+/HER2- breast cancer (CAPItello-291). Annals of oncology. 2020;31:S388-S9.	A9
24.	Turner N, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez H, et al. Capiwasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Phase III CAPItello-291 trial. Cancer research. 2023;83(5).	A9

Teilpopulation a3: Männer 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

#	Dokument	Ausschlussgrund
1.	Andre F, Filleron T, Kamal M, Mosele F, Arnedos M, Dalenc F, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. <i>Nature</i> . 2022;610(7931):343-8.	A2
2.	Andrikopoulou A, Chatzinikolaou S, Panourgias E, Kaparelou M, Liontos M, Dimopoulos MA, et al. “The emerging role of capivasertib in breast cancer”. <i>Breast</i> . 2022;63:157-67.	A9
3.	De Lartigue J. Hallmark tumor metabolism becomes a validated therapeutic target. <i>Journal of Community and Supportive Oncology</i> . 2018;16(1):e47-e52.	A9
4.	Euctr GB. Fulvestrant +/- Akt inhibition in advanced aromatase inhibitor resistant breast cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000898-68-GB . 2014.	A1
5.	Euctr HU. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-291). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003629-78-HU . 2020.	A3
6.	Howell SJ, Carucci M, Casbard A, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo in metastatic ER positive breast cancer (FAKTION): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2020;180(2):530-1.	A1
7.	Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. <i>The lancet Oncology</i> . 2022;23(7):851-64.	A1
8.	Howell S, Rugo H, Oliveira M, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR positive/HER2-negative advanced breast cancer: exploratory analysis of PFS by AKT pathway gene from the Phase 3 CAPItello-291 trial. <i>Cancer Research</i> . 2024;84(9).	A3
9.	Hu X, Zhang Q, Sun T, Xiong H, Li W, Teng Y, et al. LBA5 Capivasertib (C) + fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Phase III CAPItello-291 trial Chinese cohort. <i>Annals of Oncology</i> . 2023;34:S1485-S6.	A3

#	Dokument	Ausschlussgrund
10.	Jones RH, Carucci M, Casbard AC, Butler R, Alchami F, Bale CJ, et al. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2019;37.	A1
11.	Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. <i>The lancet Oncology</i> . 2020;21(3):345-57.	A1
12.	Jones RH, Casbard A, Carucci M, Foxley A, Howell SJ. Fulvestrant plus capivasertib for metastatic breast cancer – Authors' reply. <i>The Lancet Oncology</i> . 2020;21(5):e234.	A9
13.	Jones RH, Casbard AC, Carucci M, Ingarfield-Herbert K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus fulvestrant plus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, estrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): overall survival and updated progression-free survival data with enhanced biomarker analysis. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2022;40(16).	A1
14.	Killock D. AKT inhibition associated with improved OS. <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> . 2022;19(9):568.	A9
15.	Luboff AJ, DeRemer DL. Capivasertib: A Novel AKT Inhibitor Approved for Hormone-Receptor-Positive, HER-2-Negative Metastatic Breast Cancer. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2024.	A9
16.	Ludmir EB, McCaw ZR, Kim DH, Tian L, Wei LJ. Fulvestrant plus capivasertib for metastatic breast cancer. <i>The Lancet Oncology</i> . 2020;21(5):e233.	A9
17.	Nct. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992952 . 2013.	A1
18.	Nct. Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04305496 . 2020.	A3
19.	Nct. Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05720260 . 2023.	A1
20.	Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Moreno HLG, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): subgroup analyses from the phase III CAPitello-291 trial. <i>ESMO open</i> . 2023;8(1).	A3

#	Dokument	Ausschlussgrund
21.	Qureshi Z, Altaf F, Khanzada M, Zaheer Z, Fatima E, Bakhtiar M. Capiwasertib in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative advanced breast cancer. Current Problems in Cancer. 2024;51.	A9
22.	Rugo H, Oliveira M, Howell S, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. Patient-reported outcomes from the Phase 3 CAPItello-291 trial investigating capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer. Cancer Research. 2024;84(9).	A3
23.	Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capiwasertib (C) and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Characterization and management of common adverse events (AEs) from the phase 3 CAPItello-291 trial. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16):1067.	A3
24.	Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Moreno HLG, et al. 183MO Capiwasertib and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial. ESMO Open. 2024;9.	A3
25.	Tio J, Kokornaczyk A, Tschalener B, Jones RH. Capiwasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (Faktion): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Oncology Research and Treatment. 2020;43:9.	A1
26.	Turner N, Howell S, Jhaveri K, Gomez H, Toi M, Hu X, et al. A phase III trial of capivasertib and fulvestrant versus placebo and fulvestrant in patients with HR+/HER2- breast cancer (CAPItello-291). Annals of oncology. 2020;31:S388-S9.	A3
27.	Turner N, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez H, et al. Capiwasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Phase III CAPItello-291 trial. Cancer research. 2023;83(5).	A3
28.	Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capiwasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. New England journal of medicine. 2023;388(2):2058-70.	A3

Teilpopulation b1: Prä-/perimenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

#	Dokument	Ausschlussgrund
1.	Andre F, Filleron T, Kamal M, Mosele F, Arnedos M, Dalenc F, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. <i>Nature</i> . 2022;610(7931):343-8.	A2
2.	Andrikopoulou A, Chatzinikolaou S, Panourgias E, Kaparelou M, Liontos M, Dimopoulos MA, et al. “The emerging role of capivasertib in breast cancer”. <i>Breast</i> . 2022;63:157-67.	A9
3.	De Lartigue J. Hallmark tumor metabolism becomes a validated therapeutic target. <i>Journal of Community and Supportive Oncology</i> . 2018;16(1):e47-e52.	A9
4.	Euctr GB. Fulvestrant +/- Akt inhibition in advanced aromatase inhibitor resistant breast cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000898-68-GB . 2014.	A1
5.	Euctr HU. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-291). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003629-78-HU . 2020.	A3
6.	Howell SJ, Carucci M, Casbard A, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo in metastatic ER positive breast cancer (FAKTION): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2020;180(2):530-1.	A1
7.	Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. <i>The lancet Oncology</i> . 2022;23(7):851-64.	A1
8.	Howell S, Rugo H, Oliveira M, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR positive/HER2-negative advanced breast cancer: exploratory analysis of PFS by AKT pathway gene from the Phase 3 CAPItello-291 trial. <i>Cancer Research</i> . 2024;84(9).	A3
9.	Hu X, Zhang Q, Sun T, Xiong H, Li W, Teng Y, et al. LBA5 Capivasertib (C) + fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Phase III CAPItello-291 trial Chinese cohort. <i>Annals of Oncology</i> . 2023;34:S1485-S6.	A3

#	Dokument	Ausschlussgrund
10.	Jones RH, Carucci M, Casbard AC, Butler R, Alchami F, Bale CJ, et al. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2019;37.	A1
11.	Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. <i>The lancet Oncology</i> . 2020;21(3):345-57.	A1
12.	Jones RH, Casbard A, Carucci M, Foxley A, Howell SJ. Fulvestrant plus capivasertib for metastatic breast cancer – Authors' reply. <i>The Lancet Oncology</i> . 2020;21(5):e234.	A9
13.	Jones RH, Casbard AC, Carucci M, Ingarfield-Herbert K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus fulvestrant plus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, estrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): overall survival and updated progression-free survival data with enhanced biomarker analysis. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2022;40(16).	A1
14.	Killock D. AKT inhibition associated with improved OS. <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> . 2022;19(9):568.	A1
15.	Luboff AJ, DeRemer DL. Capivasertib: A Novel AKT Inhibitor Approved for Hormone-Receptor-Positive, HER-2-Negative Metastatic Breast Cancer. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2024.	A9
16.	Ludmir EB, McCaw ZR, Kim DH, Tian L, Wei LJ. Fulvestrant plus capivasertib for metastatic breast cancer. <i>The Lancet Oncology</i> . 2020;21(5):e233.	A1
17.	Nct. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992952 . 2013.	A1
18.	Nct. Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04305496 . 2020.	A3
19.	Nct. Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05720260 . 2023.	A3
20.	Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Moreno HLG, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): subgroup analyses from the phase III CAPitello-291 trial. <i>ESMO open</i> . 2023;8(1).	A3

#	Dokument	Ausschlussgrund
21.	Qureshi Z, Altaf F, Khanzada M, Zaheer Z, Fatima E, Bakhtiar M. Capiwasertib in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative advanced breast cancer. Current Problems in Cancer. 2024;51.	A9
22.	Rugo H, Oliveira M, Howell S, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. Patient-reported outcomes from the Phase 3 CAPItello-291 trial investigating capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer. Cancer Research. 2024;84(9).	A3
23.	Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capiwasertib (C) and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Characterization and management of common adverse events (AEs) from the phase 3 CAPItello-291 trial. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16):1067.	A3
24.	Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Moreno HLG, et al. 183MO Capiwasertib and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial. ESMO Open. 2024;9.	A3
25.	Tio J, Kokornaczyk A, Tschalener B, Jones RH. Capiwasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (Faktion): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Oncology Research and Treatment. 2020;43:9.	A1
26.	Turner N, Howell S, Jhaveri K, Gomez H, Toi M, Hu X, et al. A phase III trial of capivasertib and fulvestrant versus placebo and fulvestrant in patients with HR+/HER2- breast cancer (CAPItello-291). Annals of oncology. 2020;31:S388-S9.	A3
27.	Turner N, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez H, et al. Capiwasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Phase III CAPItello-291 trial. Cancer research. 2023;83(5).	A3
28.	Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capiwasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. New England journal of medicine. 2023;388(2):2058-70.	A3

Teilpopulation b2: Postmenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

#	Dokument	Ausschlussgrund
1.	Andre F, Filleron T, Kamal M, Mosele F, Arnedos M, Dalenc F, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. <i>Nature</i> . 2022;610(7931):343-8.	A2
2.	Andrikopoulou A, Chatzinikolaou S, Panourgias E, Kaparelou M, Liontos M, Dimopoulos MA, et al. “The emerging role of capivasertib in breast cancer”. <i>Breast</i> . 2022;63:157-67.	A9
3.	De Lartigue J. Hallmark tumor metabolism becomes a validated therapeutic target. <i>Journal of Community and Supportive Oncology</i> . 2018;16(1):e47-e52.	A9
4.	Euctr GB. Fulvestrant +/- Akt inhibition in advanced aromatase inhibitor resistant breast cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000898-68-GB . 2014.	A9
5.	Euctr HU. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-291). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003629-78-HU . 2020.	A9
6.	Howell SJ, Carucci M, Casbard A, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo in metastatic ER positive breast cancer (FAKTION): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2020;180(2):530-1.	A9
7.	Howell S, Rugo H, Oliveira M, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR positive/HER2-negative advanced breast cancer: exploratory analysis of PFS by AKT pathway gene from the Phase 3 CAPItello-291 trial. <i>Cancer Research</i> . 2024;84(9).	A9
8.	Hu X, Zhang Q, Sun T, Xiong H, Li W, Teng Y, et al. LBA5 Capivasertib (C) + fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Phase III CAPItello-291 trial Chinese cohort. <i>Annals of Oncology</i> . 2023;34:S1485-S6.	A9
9.	Jones RH, Carucci M, Casbard AC, Butler R, Alchami F, Bale CJ, et al. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2019;37.	A9

#	Dokument	Ausschlussgrund
10.	Jones RH, Casbard A, Carucci M, Foxley A, Howell SJ. Fulvestrant plus capivasertib for metastatic breast cancer – Authors' reply. <i>The Lancet Oncology</i> . 2020;21(5):e234.	A9
11.	Jones RH, Casbard AC, Carucci M, Ingarfield-Herbert K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus fulvestrant plus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, estrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): overall survival and updated progression-free survival data with enhanced biomarker analysis. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2022;40(16).	A9
12.	Killock D. AKT inhibition associated with improved OS. <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> . 2022;19(9):568.	A9
13.	Luboff AJ, DeRemer DL. Capivasertib: A Novel AKT Inhibitor Approved for Hormone-Receptor-Positive, HER-2-Negative Metastatic Breast Cancer. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2024.	A9
14.	Ludmir EB, McCaw ZR, Kim DH, Tian L, Wei LJ. Fulvestrant plus capivasertib for metastatic breast cancer. <i>The Lancet Oncology</i> . 2020;21(5):e233.	A9
15.	Nct. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992952 . 2013.	A9
16.	Nct. Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05720260 . 2023.	A1
17.	Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Moreno HLG, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): subgroup analyses from the phase III CAPitello-291 trial. <i>ESMO open</i> . 2023;8(1).	A9
18.	Qureshi Z, Altaf F, Khanzada M, Zaheer Z, Fatima E, Bakhtiar M. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative advanced breast cancer. <i>Current Problems in Cancer</i> . 2024;51.	A9
19.	Rugo H, Oliveira M, Howell S, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. Patient-reported outcomes from the Phase 3 CAPitello-291 trial investigating capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer. <i>Cancer Research</i> . 2024;84(9).	A9
20.	Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capivasertib (C) and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Characterization and management of common adverse events (AEs) from the phase 3 CAPitello-291 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;41(16):1067.	A9

#	Dokument	Ausschlussgrund
21.	Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Moreno HLG, et al. 183MO Capivasertib and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial. ESMO Open. 2024;9.	A9
22.	Tio J, Kokornaczyk A, Tschalener B, Jones RH. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (Faktion): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Oncology Research and Treatment. 2020;43:9.	A9
23.	Turner N, Howell S, Jhaveri K, Gomez H, Toi M, Hu X, et al. A phase III trial of capivasertib and fulvestrant versus placebo and fulvestrant in patients with HR+/HER2- breast cancer (CAPItello-291). Annals of oncology. 2020;31:S388-S9.	A9
24.	Turner N, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez H, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Phase III CAPItello-291 trial. Cancer research. 2023;83(5).	A9

Teilpopulation b3: Männer 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

#	Dokument	Ausschlussgrund
1.	Andre F, Filleron T, Kamal M, Mosele F, Arnedos M, Dalenc F, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. Nature. 2022;610(7931):343-8.	A2
2.	Andrikopoulou A, Chatzinikolaou S, Panourgias E, Kaparelou M, Lontos M, Dimopoulos MA, et al. “The emerging role of capivasertib in breast cancer”. Breast. 2022;63:157-67.	A9
3.	De Lartigue J. Hallmark tumor metabolism becomes a validated therapeutic target. Journal of Community and Supportive Oncology. 2018;16(1):e47-e52.	A9
4.	Euctr GB. Fulvestrant +/- Akt inhibition in advanced aromatase inhibitor resistant breast cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000898-68-GB . 2014.	A1

#	Dokument	Ausschlussgrund
5.	Euctr HU. Phase III Study of Capiivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-291). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003629-78-HU . 2020.	A9
6.	Howell SJ, Carucci M, Casbard A, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo in metastatic ER positive breast cancer (FAKTION): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2020;180(2):530-1.	A1
7.	Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. <i>The lancet Oncology</i> . 2022;23(7):851-64.	A1
8.	Howell S, Rugo H, Oliveira M, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR positive/HER2-negative advanced breast cancer: exploratory analysis of PFS by AKT pathway gene from the Phase 3 CAPItello-291 trial. <i>Cancer Research</i> . 2024;84(9).	A9
9.	Hu X, Zhang Q, Sun T, Xiong H, Li W, Teng Y, et al. LBA5 Capivasertib (C) + fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Phase III CAPItello-291 trial Chinese cohort. <i>Annals of Oncology</i> . 2023;34:S1485-S6.	A9
10.	Jones RH, Carucci M, Casbard AC, Butler R, Alchami F, Bale CJ, et al. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2019;37.	A1
11.	Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. <i>The lancet Oncology</i> . 2020;21(3):345-57.	A1
12.	Jones RH, Casbard A, Carucci M, Foxley A, Howell SJ. Fulvestrant plus capivasertib for metastatic breast cancer – Authors' reply. <i>The Lancet Oncology</i> . 2020;21(5):e234.	A9

#	Dokument	Ausschlussgrund
13.	Jones RH, Casbard AC, Carucci M, Ingarfield-Herbert K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus fulvestrant plus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, estrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): overall survival and updated progression-free survival data with enhanced biomarker analysis. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2022;40(16).	A1
14.	Killock D. AKT inhibition associated with improved OS. <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> . 2022;19(9):568.	A9
15.	Luboff AJ, DeRemer DL. Capivasertib: A Novel AKT Inhibitor Approved for Hormone-Receptor-Positive, HER-2-Negative Metastatic Breast Cancer. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2024.	A9
16.	Ludmir EB, McCaw ZR, Kim DH, Tian L, Wei LJ. Fulvestrant plus capivasertib for metastatic breast cancer. <i>The Lancet Oncology</i> . 2020;21(5):e233.	A1
17.	Nct. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992952 . 2013.	A1
19.	Nct. Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05720260 . 2023.	A1
20.	Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Moreno HLG, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): subgroup analyses from the phase III CAPItello-291 trial. <i>ESMO open</i> . 2023;8(1).	A9
21.	Qureshi Z, Altaf F, Khanzada M, Zaheer Z, Fatima E, Bakhtiar M. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative advanced breast cancer. <i>Current Problems in Cancer</i> . 2024;51.	A9
22.	Rugo H, Oliveira M, Howell S, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. Patient-reported outcomes from the Phase 3 CAPItello-291 trial investigating capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer. <i>Cancer Research</i> . 2024;84(9).	A9
23.	Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capivasertib (C) and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Characterization and management of common adverse events (AEs) from the phase 3 CAPItello-291 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;41(16):1067.	A9

#	Dokument	Ausschlussgrund
24.	Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Moreno HLG, et al. 183MO Capivasertib and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial. ESMO Open. 2024;9.	A9
25.	Tio J, Kokornaczyk A, Tschalener B, Jones RH. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (Faktion): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Oncology Research and Treatment. 2020;43:9.	A1
26.	Turner N, Howell S, Jhaveri K, Gomez H, Toi M, Hu X, et al. A phase III trial of capivasertib and fulvestrant versus placebo and fulvestrant in patients with HR+/HER2- breast cancer (CAPItello-291). Annals of oncology. 2020;31:S388-S9.	A9
27.	Turner N, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez H, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Phase III CAPItello-291 trial. Cancer research. 2023;83(5).	A9

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Teilpopulation a1: Prä-/perimenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1.	NCT05419401	A Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of 14C AZD5363 (Capivasertib). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05419401	A1
2.	NCT04439123	Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04439123	A2
3.	NCT04742036	Capivasertib China PK Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04742036	A2
4.	NCT04087174	A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capivasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04087174	A1
5.	NCT03772561	Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03772561	A2
6.	NCT03310541	AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03310541	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
7.	NCT02525068	A Study of Enzalutamide in Combination With AZD5363 in Patients With mCRPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02525068	A1
8.	NCT02451956	Study of AZD5363 in Combination With Paclitaxel, in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients Harboring PIK3CA Mutation and/or PIK3CA Amplification as a Second-line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02451956	A1
9.	NCT02423603	PAKT: AZD5363 in Combination With Paclitaxel in Triple-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02423603	A1
10.	NCT03997123	Capivasertib+Paclitaxel as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic TNBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03997123	A1
11.	NCT02338622	Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02338622	A2
12.	NCT02449655	Trial of AZD5363 Plus Paclitaxel AZD2014 Plus Paclitaxel in Biomarker Negative (PIK3CA/MEK/RAS/TP53/MET) Gastric Adenocarcinoma Patients as Second-line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02449655	A1
13.	NCT02208375	mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02208375	A1
14.	NCT02121639	Open Label Phase I/Randomised, Double Blind Phase II Study in mCRPC of AZD5363 In Combination With DP Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02121639	A1
15.	NCT02077569	AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02077569	A2
16.	NCT01992952	Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01992952	A1
17.	NCT01895946	Comparison of Two Formulations of AZD5363 and the Effect of Food on Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01895946	A2
18.	NCT01692262	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 in Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01692262	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
19.	NCT05008055	Study of Capiwasertib in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008055	A1
20.	NCT01625286	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01625286	A2
21.	NCT01353781	Open Label Phase 1 Study in Japan for Patient With Advanced Solid Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01353781	A5
22.	NCT03660826	Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capiwasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03660826	A1
23.	NCT01226316	Safety, Tolerability & Potential Anti-cancer Activity of Increasing Doses of AZD5363 in Different Treatment Schedules. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01226316	A5
24.	NCT04712396	A Study to Assess How Itraconazole Affects the Uptake and Elimination of Capiwasertib in the Body. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04712396	A1
25.	NCT02576444	OLAParib COmbinations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02576444	A2
26.	NCT04958226	A Study to Assess the Effect of Capiwasertib on Midazolam in Patients With Advanced Solid Tumours. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958226	A2
27.	NCT02523014	Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capiwasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02523014	A1
28.	NCT04493853	Capiwasertib+Abiraterone as Treatment for Patients With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer and PTEN Deficiency. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04493853	A1
29.	NCT04944771	Study to Assess the Effect of Food and Acid Reducing Agents on the Absorption of Capiwasertib in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04944771	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
30.	NCT05348577	Study of Capivasertib + Docetaxel vs Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05348577	A1
31	NCT04305496	Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305496	A3
32.	NCT03801369	Olaparib in Combination With Either Durvalumab, Selumetinib, or Capivasertib or Ceralasertib Alone in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03801369	A1
33.	NCT04862663	Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04862663	A2
34.	NCT05720260	Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05720260	A3
35.	NCT05593497	A Single-Arm Phase II Study of Neoadjuvant Intensified Androgen Deprivation (Leuprolide and Abiraterone Acetate) in Combination With AKT Inhibition (Capivasertib) for High-Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05593497	A1
36.	NCT03182634	The UK Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic Choices (plasmaMATCH) Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03182634	A5
37.	NCT04556773	A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04556773	A2
38.	NCT03742102	A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742102	A1
39.	NCT02664935	National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02664935	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
40.	NCT02299999	SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02299999	A2
41.	NCT02117167	SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02117167	A1
42.	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465060	A5
43.	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03616587	A2
44.	NCT05455619	Evexomostat Plus PI3K or AKT Inhibitor and Fulvestrant in Women With a PI3K Alteration and HR+/Her2- Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455619	A2
45.	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Bevacizumab and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05039801	A2
46.	NCT05563220	Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05563220	A2
47	NCT03903835	A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03903835	A1
EU-CTR¹			
1.	2011-006312-31	AstraZeneca AB. A Phase I/II, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006312-31	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2.	2012-005019-14	University of Nottingham. The short term effects of an AKT inhibitor (AZD5363) on biomarkers of the AKT pathway and anti-tumour activity in a breast cancer paired biopsy study (STAKT Trial). 2013 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A2
3	2013-000898-68	Velindre NHS Trust. A phase 1b/2 randomised placebo controlled trial of fulvestrant +/- AZD5363 in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with a third generation aromatase inhibitor. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000898-68	A1
4.	2013-001521-43	Queen Mary University of London. A Phase II, double blind, randomised, placebo-controlled study of the AKT inhibitor AZD5363 in combination with paclitaxel in triple-negative advanced or metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001521-43	A1
5.	2013-001652-36	UNICANCER. Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A2
6.	2013-001653-27	UNICANCER. Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic non small cell lung cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001653-27	A1
7.	2013-004091-34	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
8.	2014-000814-73	University of Birmingham. National Lung Matrix Trial: Multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73	A1
9.	2014-003811-13	Antoni van Leeuwenhoek - Netherlands Cancer Institute. Selecting cancer patients for treatment using Tumor Organoids, the SENSOR study. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1
10.	2018-000764-29	AstraZeneca AB. A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapi. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
11.	2018-002350-78	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	A1
12.	2018-004687-64	AstraZeneca AB. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Paclitaxel Versus Placebo + Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Histologically Confirm. 2019 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004687-64	A1
13	2019-003629-78	AstraZeneca AB. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic H. 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78	A3

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
14.	2020-000346-33	AstraZeneca AB. Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing Efficacy and Safety of Capivasertib+Abiraterone Versus Placebo+Abiraterone as Treatment for Patients with DeNovo Metastatic Ho. 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
15.	2020-004637-20	AstraZeneca AB. A Phase Ib/III Randomised Study of Capivasertib plus CDK4/6i and Fulvestrant versus Placebo plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Rec. 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2
16.	2021-000870-27	AstraZeneca AB. A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capivasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL). 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27	A1
17.	2021-005201-27	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients with Metastatic Cas. 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
18.	2021-005850-27	Oslo University Hospital. An open label phase II trial in hormone receptor positive breast cancer patients randomized to neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab (if ViRP signature positive) followed by endocrin. 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005850-27	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
CTIS¹			
1	2023-504997-39-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruiting - A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capiivasertib plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292)	A2
2	2023-505042-25-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505042-25-00?lang=en	A3
3	2023-509292-17-00	GBG Forschungs GmbH. Authorised, not started - Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer- LOBSTER https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509292-17-00?lang=en	A1
4	2023-504998-20-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504998-20-00?lang=en	A1
5	2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. Ongoing, recruiting - ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506857-40-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
6	2023-505009-17-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Paclitaxel Versus Placebo + Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Histologically Confirmed, Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (CAPItello-290) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505009-17-00?lang=en	A1
7	2023-505690-33-00	Astrazeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with Other Anti-cancer Agents in Patients with Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505690-33-00?lang=en	A2
8	2024-516386-36-00	AstraZeneca AB. Authorised, not started - A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capivasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516386-36-00?lang=en	A1
WHO-ICTRP¹			
1	CTIS2023-504997-39-00	AstraZeneca AB. Phase Ib/III Study of Capivasertib + CDK4/6 Inhibitors + Fulvestrant as Treatment for Advanced/Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-292). 2023 https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504997-39-00	A2
2	CTIS2023-504998-20-00	AstraZeneca AB. Capivasertib + Abiraterone as Treatment for Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281). 2024 https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504998-20-00	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
3	CTIS2023-505042-25-00	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-291). 2023 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505042-25-00	A3
4	CTIS2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2024 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506857-40-00	A1
5	CTIS2023-509292-17-00	GBG Forschungs GmbH. Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer-LOBSTER. 2024 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509292-17-00	A1
6.	CTRI/2020/09/027668	AstraZeneca AB. To evaluate effect of Capivasertib (along with standard of care) in Metastatic Hormone sensitive prostate cancer. 2020 http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=46491	A1
7.	EUCTR2012-005019-14-GB	University of Nottingham. A study to investigate the safety and effectiveness of a new anti cancer treatment - AZD5363 and assess its ability to affect levels of key proteins in cancer cells prior to the surgical removal of breast cancer. 2013 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A2
8.	EUCTR2013-000898-68-GB	Velindre NHS Trust. Fulvestrant +/- Akt inhibition in advanced aromatase inhibitor resistant breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000898-68	A1
9.	EUCTR2013-001521-43-GB	Queen Mary University of London. A Phase II, randomised, placebo-controlled study of paclitaxel in combination with the AKT inhibitor AZD5363 in triple-negative advanced or metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001521-43	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
10.	EUCTR2013-001652-36-FR	UNICANCER. . 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A2
11.	EUCTR2013-004091-34-GB	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A trial of the combination treatment enzalutamide and AZD5363 for patients with advanced prostate cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34	A1
12	EUCTR2014-003811-13-NL	Antoni van Leeuwenhoek - Netherlands Cancer Institute. Improving treatment selection in patients with cancer using a personalized screening test. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1
13.	EUCTR2018-000764-29-GB	AstraZeneca AB. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
14	EUCTR2018-000764-29-PL	AstraZeneca AB. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
15.	EUCTR2018-004687-64-SE	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capiasertib + Paclitaxel versus Placebo + Paclitaxel as First line Treatment for Patients with Locally Advanced or Metastatic Triple-negative Breast Cancer. 2019 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004687-64	A1
16.	EUCTR2018-002350-78-SE	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
17.	EUCTR2019-003629-78-FR	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-291). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78	A3
18.	EUCTR2019-003629-78-GB	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-291). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78	A3
19.	EUCTR2020-000346-33-BG	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients in patients with newly diagnosed, previously untreated Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) biomarker deficiency (CAPItello-281). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
20.	EUCTR2020-000346-33-NL	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients in patients with newly diagnosed, previously untreated Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) biomarker deficiency (CAPItello-281). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
21.	EUCTR2020-004637-20-SE	AstraZeneca AB. Phase Ib/III Study of Capivasertib + Palbociclib + Fulvestrant as Treatment for HR+/HER2-Advanced Breast Cancer (CAPItello-292). 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
22.	EUCTR2021-000870-27-ES	AstraZeneca AB. A phase 2 trial to study safety and efficacy of Capivasertib in patients with blood cancer where disease or cancer cell grows after a period of remission or response to treatment does not last very long. 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27	A1
23.	EUCTR2021-005201-27-CZ	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
24.	EUCTR2021-005201-27-ES	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
25.	EUCTR2021-005201-27-GR	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
26.	ISRCTN15620353	AstraZeneca (Sweden). A study in healthy male volunteers to assess how the radiolabelled test medicine enters, is broken down and is removed from the body when given by mouth in the form of a tablet and liquid, and when given by short infusion into a vein. 2022 https://www.isrctn.com/ISRCTN15620353	A1
27.	ISRCTN16945804	Institute of Cancer Research. plasmaMATCH: A clinical trial aiming to assess the safety and activity of targeted treatments in patients with advanced breast cancer where the targetable mutation is identified through circulating tumour DNA screening. 2016 https://www.isrctn.com/ISRCTN16945804	A5
28.	ISRCTN38344105	University of Birmingham. National Lung Matrix Trial: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. 2015 https://www.isrctn.com/ISRCTN38344105	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
29.	ISRCTN69139368	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. An open label phase I/randomised, double-blind phase II study in metastatic castration resistant Prostate Cancer of AZD5363 in combination with Docetaxel and prednisolone chemotherapy (ProCAID). 2014 https://www.isrctn.com/ISRCTN69139368	A1
30.	JPRN-jRCT2031220034	Hibi Kazushige. A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capivasertib Plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant Versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292). 2022 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220034 ;	A2
31.	JPRN-jRCT2031220214	Hibi Kazushige. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220214	A1
32.	JPRN-jRCT2080221764	AstraZeneca KK. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 Under Adaptable Dosing Schedules in Japanese Patients With Advanced Solid Malignancies. 2012 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080221764	A5
33.	JPRN-jRCT2080222418	AstraZeneca. BEECH. 2014 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222418	A2
34.	JPRN-jRCT2080222792	AstraZeneca KK. A Phase 1, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 uUnder Adaptable Dosing Schedules in Patients With Advanced Solid Malignancies. 2015 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222792	A5
35.	JPRN-jRCT2080225034	AstraZeneca KK. CAPItello-290. 2020 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225034	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
36.	JPRN-jRCT2080225182	AstraZeneca KK. CAPItello-291. 2020 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225182	A3
37.	NCT01353781	AstraZeneca. Open Label Phase 1 Study in Japan for Patient With Advanced Solid Malignancies. 2011 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01353781	A5
38.	NCT01625286	AstraZeneca. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients. 2012 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01625286	A2
39.	NCT01692262	AstraZeneca. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 in Prostate Cancer. 2012 http://clinicaltrials.gov/show/NCT01692262	A1
40.	NCT01895946	AstraZeneca. Comparison of Two Formulations of AZD5363 and the Effect of Food on Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability. 2013 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01895946	A2
41.	NCT01992952	Velindre NHS Trust. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. 2013 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992952	A1
42.	NCT02077569	University of Nottingham. AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer. 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02077569	A2
43.	NCT02117167	UNICANCER. SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117167	A1
44.	NCT02208375	M.D. Anderson Cancer Center. mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. 2014 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02208375	A1
45.	NCT02338622	Royal Marsden NHS Foundation Trust. Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02338622	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
46.	NCT02449655	Samsung Medical Center. Trial of AZD5363 Plus Paclitaxel /AZD2014 Plus Paclitaxel in Biomarker Negative (PIK3CA/MEK/RAS/TP53/MET) Gastric Adenocarcinoma Patients as Second-line Chemotherapy. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02449655	A1
47.	NCT02451956	Samsung Medical Center. Study of AZD5363 in Combination With Paclitaxel, in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients Harboring PIK3CA Mutation and/or PIK3CA Amplification as a Second-line Chemotherapy. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451956	A1
48.	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). 2015 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060	A5
49.	NCT02523014	Alliance for Clinical Trials in Oncology. Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capivasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02523014	A1
50.	NCT02576444	Joseph Paul Eder. OLAParib COmbinations. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576444	A2
51.	NCT03310541	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations. 2017 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03310541	A1
52.	NCT03616587	AstraZeneca. Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03616587	A2
53.	NCT03660826	National Cancer Institute (NCI). Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capivasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03660826	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
54.	NCT03772561	Singapore National University Hospital. Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. 2018 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03772561	A2
55.	NCT03801369	OHSU Knight Cancer Institute. Olaparib in Combination With Either Durvalumab, Selumetinib, or Capivasertib or Ceralasertib Alone in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03801369	A1
56.	NCT03903835	Karolinska Institutet. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03903835	A1
57.	NCT04087174	AstraZeneca. A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capivasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04087174	A1
58.	NCT04305496	AstraZeneca. Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04305496	A3
59.	NCT04439123	National Cancer Institute (NCI). Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y). 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04439123	A2
60.	NCT04556773	AstraZeneca. A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556773	A2
61.	NCT04712396	AstraZeneca. A Study to Assess How Itraconazole Affects the Uptake and Elimination of Capivasertib in the Body. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04712396	A1
62.	NCT04742036	AstraZeneca. Capivasertib China PK Study. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04742036	A2
63.	NCT04862663	AstraZeneca. Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292). 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862663	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
64.	NCT04944771	AstraZeneca. Study to Assess the Effect of Food and Acid Reducing Agents on the Absorption of Capivasertib in Healthy Participants. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04944771	A1
65.	NCT04958226	AstraZeneca. A Study to Assess the Effect of Capivasertib on Midazolam in Patients With Advanced Solid Tumours. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04958226	A2
66.	NCT05039801	M.D. Anderson Cancer Center. IACS-6274 With or Without Bevacizumab and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Solid Tumors. 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05039801	A2
67.	NCT05348577	AstraZeneca. Study of Capivasertib + Docetaxel vs Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05348577	A1
68.	NCT05419401	AstraZeneca. A Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of [14C]AZD5363 (Capivasertib). 2022 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05419401	A1
69.	NCT05563220	Inc. Stemline Therapeutics. Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. 2022 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05563220	A2
70.	NCT05593497	VA Office of Research and Development. A Single-Arm Phase II Study of Neoadjuvant Intensified Androgen Deprivation (Leuprolide and Abiraterone Acetate) in Combination With AKT Inhibition (Capivasertib) for High-Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. 2022 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05593497	A1
71.	NCT05720260	National Taiwan University Hospital. Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. 2023 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05720260	A3

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
72.	NL-OMON37581	Astra Zeneca. A Phase I/Ib, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer; Followed by a Randomised Expansion of AZD5363 when Combined with Paclitaxel vs. Paclitaxel plus Placebo in Patients with ER-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer, Stratified by PIK3CA Mutation Status (BEECH). 2012 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/37581	A2
73.	NL-OMON40390	Astra Zeneca. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Compare Two Dosage Formulations of AZD5363 and to Establish the Effect of Food on the Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability of AZD5363 in Patients with Advanced Solid Malignancies (OAK). 2013 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/40390	A2
74.	NL-OMON43802	Astra Zeneca. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 under Adaptable Dosing Schedules in Patients with Advanced Solid Malignancies. 2010 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/43802	A5
75.	NL-OMON52862	Astra Zeneca. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281). 2020 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/52862	A1
76	PER-015-20	AstraZeneca AB. . 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=015-20	A3

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
77.	PER-039-20	AstraZeneca AB. A PHASE III DOUBLE-BLIND RANDOMISED STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPIVASERTIB + PACLITAXEL VERSUS PLACEBO + PACLITAXEL AS FIRST-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH HISTOLOGICALLY CONFIRMED, LOCALLY ADVANCED (INOPERABLE) OR METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (TNBC) (CAPITELLO-290). 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=039-20	A1
78.	PER-049-20	AstraZeneca AB. A PHASE III DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPIVASERTIB + ABIRATERONE VERSUS PLACEBO + ABIRATERONE AS TREATMENT FOR PATIENTS WITH DE NOVO METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER (MHSPC) CHARACTERISED BY PTEN DEFICIENCY (CAPITELLO-281). 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=049-20	A1
79.	PER-092-13	ASTRAZENECA - PERU. 2014 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=092-13	A2
<p>¹ 16 identifizierte Studien in EU-CTR, 7 in CTIS und wurden bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert. Alle im WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden bereits bei clinicaltrials.gov, EU-CTR oder CTIS identifiziert. Insgesamt wurden 50 Studien in der Registersuche identifiziert</p>			

Teilpopulation a2: Postmenopausale Frauen 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1.	NCT05419401	A Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of 14C AZD5363 (Capiwasertib). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05419401	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2.	NCT04439123	Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04439123	A2
3.	NCT04742036	Capivasertib China PK Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04742036	A2
4.	NCT04087174	A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capivasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04087174	A1
5.	NCT03772561	Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03772561	A2
6.	NCT03310541	AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03310541	A3
7.	NCT02525068	A Study of Enzalutamide in Combination With AZD5363 in Patients With mCRPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02525068	A1
8.	NCT02451956	Study of AZD5363 in Combination With Paclitaxel, in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients Harboring PIK3CA Mutation and/or PIK3CA Amplification as a Second-line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02451956	A1
9.	NCT02423603	PAKT: AZD5363 in Combination With Paclitaxel in Triple-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02423603	A1
10.	NCT03997123	Capivasertib+Paclitaxel as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic TNBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03997123	A1
11.	NCT02338622	Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02338622	A2
12.	NCT02449655	Trial of AZD5363 Plus Paclitaxel AZD2014 Plus Paclitaxel in Biomarker Negative (PIK3CA/MEK/RAS/TP53/MET) Gastric Adenocarcinoma Patients as Second-line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02449655	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13.	NCT02208375	mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02208375	A1
14.	NCT02121639	Open Label Phase I/Randomised,Double Blind Phase II Study in mCRPC of AZD5363 In Combination With DP Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02121639	A1
15.	NCT02077569	AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02077569	A2
16.	NCT01895946	Comparison of Two Formulations of AZD5363 and the Effect of Food on Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01895946	A2
17.	NCT01692262	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 in Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01692262	A1
18.	NCT05008055	Study of Capiwasertib in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008055	A1
19.	NCT01625286	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01625286	A2
20.	NCT01353781	Open Label Phase 1 Study in Japan for Patient With Advanced Solid Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01353781	A5
21.	NCT03660826	Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capiwasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03660826	A1
22.	NCT01226316	Safety, Tolerability & Potential Anti-cancer Activity of Increasing Doses of AZD5363 in Different Treatment Schedules. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01226316	A5
23.	NCT04712396	A Study to Assess How Itraconazole Affects the Uptake and Elimination of Capiwasertib in the Body. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04712396	A1
24.	NCT02576444	OLAParib COmbinations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02576444	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
25.	NCT04958226	A Study to Assess the Effect of Capivasertib on Midazolam in Patients With Advanced Solid Tumours. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958226	A2
26.	NCT02523014	Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capivasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02523014	A1
27.	NCT04493853	Capivasertib+Abiraterone as Treatment for Patients With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer and PTEN Deficiency. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04493853	A1
28.	NCT04944771	Study to Assess the Effect of Food and Acid Reducing Agents on the Absorption of Capivasertib in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04944771	A1
29.	NCT05348577	Study of Capivasertib + Docetaxel vs Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05348577	A1
30.	NCT03801369	Olaparib in Combination With Either Durvalumab, Selumetinib, or Capivasertib or Ceralasertib Alone in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03801369	A1
31.	NCT04862663	Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04862663	A2
32.	NCT05720260	Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05720260	A1
33.	NCT05593497	A Single-Arm Phase II Study of Neoadjuvant Intensified Androgen Deprivation (Leuprolide and Abiraterone Acetate) in Combination With AKT Inhibition (Capivasertib) for High-Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05593497	A1
34.	NCT03182634	The UK Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic Choices (plasmaMATCH) Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03182634	A5
35.	NCT04556773	A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04556773	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
36.	NCT03742102	A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742102	A1
37.	NCT02664935	National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02664935	A1
38.	NCT02299999	SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02299999	A2
39.	NCT02117167	SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02117167	A1
40.	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465060	A5
41.	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03616587	A2
42.	NCT05455619	Evexomostat Plus PI3K or AKT Inhibitor and Fulvestrant in Women With a PI3K Alteration and HR+/Her2- Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455619	A2
43.	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Bevacizumab and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05039801	A2
44.	NCT05563220	Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05563220 ;	A2
45	NCT03903835	A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03903835	A1
EU-CTR¹			
1.	2011-006312-31	AstraZeneca AB. A Phase I/II, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006312-31	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2.	2012-005019-14	University of Nottingham. The short term effects of an AKT inhibitor (AZD5363) on biomarkers of the AKT pathway and anti-tumour activity in a breast cancer paired biopsy study (STAKT Trial). 2013 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A2
3.	2013-001521-43	Queen Mary University of London. A Phase II, double blind, randomised, placebo-controlled study of the AKT inhibitor AZD5363 in combination with paclitaxel in triple-negative advanced or metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001521-43	A1
4.	2013-001652-36	UNICANCER. Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A2
5.	2013-001653-27	UNICANCER. Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic non small cell lung cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001653-27	A1
6.	2013-004091-34	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34	A1
7.	2014-000814-73	University of Birmingham. National Lung Matrix Trial: Multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73	A1
8.	2014-003811-13	Antoni van Leeuwenhoek - Netherlands Cancer Institute. Selecting cancer patients for treatment using Tumor Organoids, the SENSOR study. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
9.	2018-000764-29	AstraZeneca AB. A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapi. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
10.	2018-002350-78	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	A1
11.	2018-004687-64	AstraZeneca AB. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Paclitaxel Versus Placebo + Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Histologically Confirm. 2019 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004687-64	A1
12.	2020-000346-33	AstraZeneca AB. Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing Efficacy and Safety of Capivasertib+Abiraterone Versus Placebo+Abiraterone as Treatment for Patients with DeNovo Metastatic Ho. 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
13.	2020-004637-20	AstraZeneca AB. A Phase Ib/III Randomised Study of Capivasertib plus CDK4/6i and Fulvestrant versus Placebo plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Rec. 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2
14.	2021-000870-27	AstraZeneca AB. A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capivasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL). 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
15.	2021-005201-27	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients with Metastatic Cas. 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
16.	2021-005850-27	Oslo University Hospital. An open label phase II trial in hormone receptor positive breast cancer patients randomized to neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab (if ViRP signature positive) followed by endocrin. 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005850-27	A2
CTIS'			
1.	2023-504997-39-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruiting - A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capivasertib plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292)	A2
2.	2023-509292-17-00	GBG Forschungs GmbH. Authorised, not started - Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer- LOBSTER https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509292-17-00?lang=en	A1
3.	2023-504998-20-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504998-20-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
4.	2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. Ongoing, recruiting - ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506857-40-00?lang=en	A1
5.	2023-505009-17-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + Paclitaxel Versus Placebo + Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Histologically Confirmed, Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (CAPitello-290) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505009-17-00?lang=en	A1
6.	2023-505690-33-00	Astrazeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with Other Anti-cancer Agents in Patients with Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505690-33-00?lang=en	A2
7.	2024-516386-36-00	AstraZeneca AB. Authorised, not started - A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capiwasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516386-36-00?lang=en	A1
WHO-ICTRP¹			
1.	CTIS2023-504997-39-00	AstraZeneca AB. Phase Ib/III Study of Capiwasertib + CDK4/6 Inhibitors + Fulvestrant as Treatment for Advanced/Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPitello-292). 2023 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-504997-39-00;	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2.	CTIS2023-504998-20-00	AstraZeneca AB. Capiwasertib + Abiraterone as Treatment for Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281). 2024 https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504998-20-00	A1
3.	CTIS2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2024 https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506857-40-00	A1
4.	CTIS2023-509292-17-00	GBG Forschungs GmbH. Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer-LOBSTER. 2024 https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509292-17-00	A1
5.	CTRI/2020/09/027668	AstraZeneca AB. To evaluate effect of Capiwasertib (along with standard of care) in Metastatic Hormone sensitive prostate cancer. 2020 http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=46491	A1
6.	EUCTR2012-005019-14-GB	University of Nottingham. A study to investigate the safety and effectiveness of a new anti cancer treatment - AZD5363 and assess its ability to affect levels of key proteins in cancer cells prior to the surgical removal of breast cancer. 2013 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A2
7.	EUCTR2013-001521-43-GB	Queen Mary University of London. A Phase II, randomised, placebo-controlled study of paclitaxel in combination with the AKT inhibitor AZD5363 in triple-negative advanced or metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001521-43	A1
8.	EUCTR2013-001652-36-FR	UNICANCER. __. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
9.	EUCTR2013-004091-34-GB	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A trial of the combination treatment enzalutamide and AZD5363 for patients with advanced prostate cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34	A1
10.	EUCTR2014-003811-13-NL	Antoni van Leeuwenhoek - Netherlands Cancer Institute. Improving treatment selection in patients with cancer using a personalized screening test. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1
11.	EUCTR2018-000764-29-GB	AstraZeneca AB. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
12.	EUCTR2018-000764-29-PL	AstraZeneca AB. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
13.	EUCTR2018-004687-64-SE	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capivasertib + Paclitaxel versus Placebo + Paclitaxel as First line Treatment for Patients with Locally Advanced or Metastatic Triple-negative Breast Cancer. 2019 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004687-64	A1
14.	EUCTR2018-002350-78-SE	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
15.	EUCTR2020-000346-33-BG	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients in patients with newly diagnosed, previously untreated Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) biomarker deficiency (CAPItello-281). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
16.	EUCTR2020-000346-33-NL	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients in patients with newly diagnosed, previously untreated Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) biomarker deficiency (CAPItello-281). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
17.	EUCTR2020-004637-20-SE	AstraZeneca AB. Phase Ib/III Study of Capivasertib + Palbociclib + Fulvestrant as Treatment for HR+/HER2-Advanced Breast Cancer (CAPItello-292). 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2
18.	EUCTR2021-000870-27-ES	AstraZeneca AB. A phase 2 trial to study safety and efficacy of Capivasertib in patients with blood cancer where disease or cancer cell grows after a period of remission or response to treatment does not last very long. 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27	A1
19.	EUCTR2021-005201-27-CZ	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
20.	EUCTR2021-005201-27-ES	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
21.	EUCTR2021-005201-27-GR	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
22.	ISRCTN15620353	AstraZeneca (Sweden). A study in healthy male volunteers to assess how the radiolabelled test medicine enters, is broken down and is removed from the body when given by mouth in the form of a tablet and liquid, and when given by short infusion into a vein. 2022 https://www.isrctn.com/ISRCTN15620353	A1
23.	ISRCTN16945804	Institute of Cancer Research. plasmaMATCH: A clinical trial aiming to assess the safety and activity of targeted treatments in patients with advanced breast cancer where the targetable mutation is identified through circulating tumour DNA screening. 2016 https://www.isrctn.com/ISRCTN16945804	A5
24.	ISRCTN38344105	University of Birmingham. National Lung Matrix Trial: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. 2015 https://www.isrctn.com/ISRCTN38344105	A1
25.	ISRCTN69139368	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. An open label phase I/randomised, double-blind phase II study in metastatic castration resistant Prostate Cancer of AZD5363 in combination with Docetaxel and prednisolone chemotherapy (ProCAID). 2014 https://www.isrctn.com/ISRCTN69139368	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
26.	JPRN-jRCT2031220034	Hibi Kazushige. A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capivasertib Plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant Versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292). 2022 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220034 ;	A2
27.	JPRN-jRCT2031220214	Hibi Kazushige. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220214	A1
28.	JPRN-jRCT2080221764	AstraZeneca KK. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 Under Adaptable Dosing Schedules in Japanese Patients With Advanced Solid Malignancies. 2012 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080221764	A5
29.	JPRN-jRCT2080222418	AstraZeneca. BEECH. 2014 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222418	A2
30.	JPRN-jRCT2080222792	AstraZeneca KK. A Phase 1, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 uUnder Adaptable Dosing Schedules in Patients With Advanced Solid Malignancies. 2015 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222792	A5
31.	JPRN-jRCT2080225034	AstraZeneca KK. CAPItello-290. 2020 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225034	A1
32.	NCT01353781	AstraZeneca. Open Label Phase 1 Study in Japan for Patient With Advanced Solid Malignancies. 2011 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01353781	A5
33.	NCT01625286	AstraZeneca. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients. 2012 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01625286	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
34.	NCT01692262	AstraZeneca. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 in Prostate Cancer. 2012 http://clinicaltrials.gov/show/NCT01692262	A1
35.	NCT01895946	AstraZeneca. Comparison of Two Formulations of AZD5363 and the Effect of Food on Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability. 2013 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01895946	A2
36.	NCT02077569	University of Nottingham. AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer. 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02077569	A2
37.	NCT02117167	UNICANCER. SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117167	A1
38.	NCT02208375	M.D. Anderson Cancer Center. mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. 2014 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02208375	A1
39.	NCT02338622	Royal Marsden NHS Foundation Trust. Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02338622	A2
40.	NCT02449655	Samsung Medical Center. Trial of AZD5363 Plus Paclitaxel /AZD2014 Plus Paclitaxel in Biomarker Negative (PIK3CA/MEK/RAS/TP53/MET) Gastric Adenocarcinoma Patients as Second-line Chemotherapy. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02449655	A1
41.	NCT02451956	Samsung Medical Center. Study of AZD5363 in Combination With Paclitaxel, in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients Harboring PIK3CA Mutation and/or PIK3CA Amplification as a Second-line Chemotherapy. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451956	A1
42.	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). 2015 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060	A5

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
43.	NCT02523014	Alliance for Clinical Trials in Oncology. Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capivasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02523014	A1
44.	NCT02576444	Joseph Paul Eder. OLAParib COmbinations. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576444	A2
45.	NCT03310541	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations. 2017 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03310541	A3
46.	NCT03616587	AstraZeneca. Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03616587	A2
47.	NCT03660826	National Cancer Institute (NCI). Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capivasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03660826	A1
48.	NCT03772561	Singapore National University Hospital. Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. 2018 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03772561	A2
49.	NCT03801369	OHSU Knight Cancer Institute. Olaparib in Combination With Either Durvalumab, Selumetinib, or Capivasertib or Ceralasertib Alone in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03801369	A1
50.	NCT03903835	Karolinska Institutet. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03903835	A1
51.	NCT04087174	AstraZeneca. A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capivasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04087174	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
52.	NCT04439123	National Cancer Institute (NCI). Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y). 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04439123	A2
53.	NCT04556773	AstraZeneca. A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556773	A2
54.	NCT04712396	AstraZeneca. A Study to Assess How Itraconazole Affects the Uptake and Elimination of Capivasertib in the Body. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04712396	A1
55.	NCT04742036	AstraZeneca. Capivasertib China PK Study. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04742036	A2
56.	NCT04862663	AstraZeneca. Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292). 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862663	A2
57.	NCT04944771	AstraZeneca. Study to Assess the Effect of Food and Acid Reducing Agents on the Absorption of Capivasertib in Healthy Participants. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04944771	A1
58.	NCT04958226	AstraZeneca. A Study to Assess the Effect of Capivasertib on Midazolam in Patients With Advanced Solid Tumours. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04958226	A2
59.	NCT05039801	M.D. Anderson Cancer Center. IACS-6274 With or Without Bevacizumab and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Solid Tumors. 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05039801	A2
60.	NCT05348577	AstraZeneca. Study of Capivasertib + Docetaxel vs Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05348577	A1
61.	NCT05419401	AstraZeneca. A Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of [14C]AZD5363 (Capivasertib). 2022 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05419401	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
62.	NCT05563220	Inc. Stemline Therapeutics. Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. 2022 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05563220	A2
63.	NCT05593497	VA Office of Research and Development. A Single-Arm Phase II Study of Neoadjuvant Intensified Androgen Deprivation (Leuprolide and Abiraterone Acetate) in Combination With AKT Inhibition (Capivasertib) for High-Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. 2022 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05593497	A1
64.	NCT05720260	National Taiwan University Hospital. Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. 2023 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05720260	A1
65.	NL-OMON37581	Astra Zeneca. A Phase I/Ib, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer; Followed by a Randomised Expansion of AZD5363 when Combined with Paclitaxel vs. Paclitaxel plus Placebo in Patients with ER-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer, Stratified by PIK3CA Mutation Status (BEECH). 2012 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/37581	A2
66.	NL-OMON40390	Astra Zeneca. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Compare Two Dosage Formulations of AZD5363 and to Establish the Effect of Food on the Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability of AZD5363 in Patients with Advanced Solid Malignancies (OAK). 2013 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/40390	A2
67.	NL-OMON43802	Astra Zeneca. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 under Adaptable Dosing Schedules in Patients with Advanced Solid Malignancies. 2010 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/43802;	A5

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
68.	NL-OMON52862	AstraZeneca. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281). 2020 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/52862 ;	A1
69.	PER-039-20	AstraZeneca AB. A PHASE III DOUBLE-BLIND RANDOMISED STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPIVASERTIB + PACLITAXEL VERSUS PLACEBO + PACLITAXEL AS FIRST-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH HISTOLOGICALLY CONFIRMED, LOCALLY ADVANCED (INOPERABLE) OR METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (TNBC) (CAPITELLO-290). 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=039-20	A1
70.	PER-049-20	AstraZeneca AB. A PHASE III DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPIVASERTIB + ABIRATERONE VERSUS PLACEBO + ABIRATERONE AS TREATMENT FOR PATIENTS WITH DE NOVO METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER (MHSPC) CHARACTERISED BY PTEN DEFICIENCY (CAPITELLO-281). 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=049-20	A1
71.	PER-092-13	ASTRAZENECA - PERU. . 2014 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=092-13	A2
<p>¹ 16 identifizierte Studien in EU-CTR, 7 in CTIS und wurden bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert. Alle im WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden bereits bei clinicaltrials.gov, EU-CTR oder CTIS identifiziert. Insgesamt wurden 50 Studien in der Registersuche identifiziert</p>			

Teilpopulation a3: Männer 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 (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1.	NCT05419401	A Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of 14C AZD5363 (Capiwasertib). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05419401	A1
2.	NCT04439123	Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04439123	A2
3.	NCT04742036	Capiwasertib China PK Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04742036	A2
4.	NCT04087174	A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capiwasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04087174	A1
5.	NCT03772561	Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03772561	A2
6.	NCT03310541	AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03310541	A3
7.	NCT02525068	A Study of Enzalutamide in Combination With AZD5363 in Patients With mCRPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02525068	A1
8.	NCT02451956	Study of AZD5363 in Combination With Paclitaxel, in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients Harboring PIK3CA Mutation and/or PIK3CA Amplification as a Second-line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02451956	A1
9.	NCT02423603	PAKT: AZD5363 in Combination With Paclitaxel in Triple-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02423603	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
10.	NCT03997123	Capivasertib+Paclitaxel as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic TNBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03997123	A1
11.	NCT02338622	Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02338622	A2
12.	NCT02449655	Trial of AZD5363 Plus Paclitaxel AZD2014 Plus Paclitaxel in Biomarker Negative (PIK3CA/MEK/RAS/TP53/MET) Gastric Adenocarcinoma Patients as Second-line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02449655	A1
13.	NCT02208375	mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02208375	A1
14.	NCT02121639	Open Label Phase I/Randomised,Double Blind Phase II Study in mCRPC of AZD5363 In Combination With DP Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02121639	A1
15.	NCT02077569	AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02077569	A1
16.	NCT01992952	Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01992952	A1
17.	NCT01895946	Comparison of Two Formulations of AZD5363 and the Effect of Food on Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01895946	A2
18.	NCT01692262	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 in Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01692262	A1
19.	NCT05008055	Study of Capivasertib in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008055	A1
20.	NCT01625286	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01625286	A1
21.	NCT01353781	Open Label Phase 1 Study in Japan for Patient With Advanced Solid Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01353781	A5

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
22.	NCT03660826	Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capivasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03660826	A1
23.	NCT01226316	Safety, Tolerability & Potential Anti-cancer Activity of Increasing Doses of AZD5363 in Different Treatment Schedules. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01226316	A5
24.	NCT04712396	A Study to Assess How Itraconazole Affects the Uptake and Elimination of Capivasertib in the Body. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04712396	A1
25.	NCT02576444	OLAParib COMbinations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02576444	A2
26.	NCT04958226	A Study to Assess the Effect of Capivasertib on Midazolam in Patients With Advanced Solid Tumours. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958226	A2
27.	NCT02523014	Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capivasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02523014	A1
28.	NCT04493853	Capivasertib+Abiraterone as Treatment for Patients With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer and PTEN Deficiency. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04493853	A1
29.	NCT04944771	Study to Assess the Effect of Food and Acid Reducing Agents on the Absorption of Capivasertib in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04944771	A1
30.	NCT05348577	Study of Capivasertib + Docetaxel vs Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05348577	A1
31.	NCT04305496	Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305496	A3
32.	NCT03801369	Olaparib in Combination With Either Durvalumab, Selumetinib, or Capivasertib or Ceralasertib Alone in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03801369	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
33.	NCT04862663	Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04862663	A2
34.	NCT05720260	Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05720260	A1
35.	NCT05593497	A Single-Arm Phase II Study of Neoadjuvant Intensified Androgen Deprivation (Leuprolide and Abiraterone Acetate) in Combination With AKT Inhibition (Capivasertib) for High-Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05593497	A1
36.	NCT03182634	The UK Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic CHOices (plasmaMATCH) Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03182634	A1
37.	NCT04556773	A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04556773	A2
38.	NCT03742102	A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742102	A1
39.	NCT02664935	National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02664935	A1
40.	NCT02299999	SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02299999	A2
41.	NCT02117167	SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02117167	A1
42.	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465060	A5
43.	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03616587	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
44.	NCT05455619	Evexomostat Plus PI3K or AKT Inhibitor and Fulvestrant in Women With a PI3K Alteration and HR+/Her2- Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455619	A1
45.	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Bevacizumab and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05039801	A2
46.	NCT05563220	Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05563220	A2
47.	NCT03903835	A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03903835 ;	A1
EU-CTR¹			
1.	2011-006312-31	AstraZeneca AB. A Phase I/II, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006312-31	A1
2.	2012-005019-14	University of Nottingham. The short term effects of an AKT inhibitor (AZD5363) on biomarkers of the AKT pathway and anti-tumour activity in a breast cancer paired biopsy study (STAKT Trial). 2013 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A1
3.	2013-000898-68	Velindre NHS Trust. A phase 1b/2 randomised placebo controlled trial of fulvestrant +/- AZD5363 in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with a third generation aromatase inhibitor. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000898-68	A1
4.	2013-001521-43	Queen Mary University of London. A Phase II, double blind, randomised, placebo-controlled study of the AKT inhibitor AZD5363 in combination with paclitaxel in triple-negative advanced or metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001521-43	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
5.	2013-001652-36	UNICANCER. Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A2
6.	2013-001653-27	UNICANCER. Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic non small cell lung cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001653-27	A1
7.	2013-004091-34	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34	A1
8.	2014-000814-73	University of Birmingham. National Lung Matrix Trial: Multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73	A1
9.	2014-003811-13	Antoni van Leeuwenhoek - Netherlands Cancer Institute. Selecting cancer patients for treatment using Tumor Organoids, the SENSOR study. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1
10.	2018-000764-29	AstraZeneca AB. A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapi. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
11.	2018-002350-78	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
12.	2018-004687-64	AstraZeneca AB. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Paclitaxel Versus Placebo + Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Histologically Confirm. 2019 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004687-64	A1
13.	2019-003629-78	AstraZeneca AB. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic H. 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78	A3
14.	2020-000346-33	AstraZeneca AB. Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing Efficacy and Safety of Capivasertib+Abiraterone Versus Placebo+Abiraterone as Treatment for Patients with DeNovo Metastatic Ho. 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
15.	2020-004637-20	AstraZeneca AB. A Phase Ib/III Randomised Study of Capivasertib plus CDK4/6i and Fulvestrant versus Placebo plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Rec. 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2
16.	2021-000870-27	AstraZeneca AB. A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capivasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL). 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27	A1
17.	2021-005201-27	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients with Metastatic Cas. 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
18.	2021-005850-27	Oslo University Hospital. An open label phase II trial in hormone receptor positive breast cancer patients randomized to neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab (if ViRP signature positive) followed by endocrin. 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005850-27	A2
CTIS¹			
1.	2023-504997-39-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruiting - A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capivasertib plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292)	A2
2.	2023-505042-25-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505042-25-00?lang=en	A3
3.	2023-509292-17-00	GBG Forschungs GmbH. Authorised, not started - Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer- LOBSTER https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509292-17-00?lang=en	A1
4.	2023-504998-20-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504998-20-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
5.	2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. Ongoing, recruiting - ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506857-40-00?lang=en	A1
6.	2023-505009-17-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + Paclitaxel Versus Placebo + Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Histologically Confirmed, Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (CAPItello-290) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505009-17-00?lang=en	A1
7.	2023-505690-33-00	Astrazeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with Other Anti-cancer Agents in Patients with Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505690-33-00?lang=en	A2
8.	2024-516386-36-00	AstraZeneca AB. Authorised, not started - A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capiwasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516386-36-00?lang=en	A1
WHO-ICTRP¹			
1.	CTIS2023-504997-39-00	AstraZeneca AB. Phase Ib/III Study of Capiwasertib + CDK4/6 Inhibitors + Fulvestrant as Treatment for Advanced/Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-292). 2023 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504997-39-00;	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2.	CTIS2023-504998-20-00	AstraZeneca AB. Capivasertib + Abiraterone as Treatment for Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281). 2024 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504998-20-00	A1
3.	CTIS2023-505042-25-00	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-291). 2023 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505042-25-00	A3
4.	CTIS2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2024; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506857-40-00	A1
5.	CTIS2023-509292-17-00	GBG Forschungs GmbH. Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer-LOBSTER. 2024; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509292-17-00	A1
6.	CTRI/2020/09/027668	AstraZeneca AB. To evaluate effect of Capivasertib (along with standard of care) in Metastatic Hormone sensitive prostate cancer. 2020 http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=46491	A1
7.	EUCTR2012-005019-14-GB	University of Nottingham. A study to investigate the safety and effectiveness of a new anti cancer treatment - AZD5363 and assess its ability to affect levels of key proteins in cancer cells prior to the surgical removal of breast cancer. 2013 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A1
8.	EUCTR2013-000898-68-GB	Velindre NHS Trust. Fulvestrant +/- Akt inhibition in advanced aromatase inhibitor resistant breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000898-68	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
9.	EUCTR2013-001521-43-GB	Queen Mary University of London. A Phase II, randomised, placebo-controlled study of paclitaxel in combination with the AKT inhibitor AZD5363 in triple-negative advanced or metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001521-43	A1
10.	EUCTR2013-001652-36-FR	UNICANCER. . 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A2
11.	EUCTR2013-004091-34-GB	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A trial of the combination treatment enzalutamide and AZD5363 for patients with advanced prostate cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34	A1
12.	EUCTR2014-003811-13-NL	Antoni van Leeuwenhoek - Netherlands Cancer Institute. Improving treatment selection in patients with cancer using a personalized screening test. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1
13.	EUCTR2018-000764-29-GB	AstraZeneca AB. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
14.	EUCTR2018-000764-29-PL	AstraZeneca AB. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
15.	EUCTR2018-004687-64-SE	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capivasertib + Paclitaxel versus Placebo + Paclitaxel as First line Treatment for Patients with Locally Advanced or Metastatic Triple-negative Breast Cancer. 2019 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004687-64	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
16.	EUCTR2018-002350-78-SE	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	A1
17.	EUCTR2019-003629-78-FR	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capiwasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-291). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78	A3
18.	EUCTR2019-003629-78-GB	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capiwasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-291). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78	A3
19.	EUCTR2020-000346-33-BG	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients in patients with newly diagnosed, previously untreated Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) biomarker deficiency (CAPItello-281). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
20.	EUCTR2020-000346-33-NL	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients in patients with newly diagnosed, previously untreated Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) biomarker deficiency (CAPItello-281). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
21.	EUCTR2020-004637-20-SE	AstraZeneca AB. Phase Ib/III Study of Capiwasertib + Palbociclib + Fulvestrant as Treatment for HR+/HER2-Advanced Breast Cancer (CAPItello-292). 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
22.	EUCTR2021-000870-27-ES	AstraZeneca AB. A phase 2 trial to study safety and efficacy of Capivasertib in patients with blood cancer where disease or cancer cell grows after a period of remission or response to treatment does not last very long. 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27	A1
23.	EUCTR2021-005201-27-CZ	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
24.	EUCTR2021-005201-27-ES	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
25.	EUCTR2021-005201-27-GR	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
26.	ISRCTN15620353	AstraZeneca (Sweden). A study in healthy male volunteers to assess how the radiolabelled test medicine enters, is broken down and is removed from the body when given by mouth in the form of a tablet and liquid, and when given by short infusion into a vein. 2022 https://www.isrctn.com/ISRCTN15620353	A1
27.	ISRCTN16945804	Institute of Cancer Research. plasmaMATCH: A clinical trial aiming to assess the safety and activity of targeted treatments in patients with advanced breast cancer where the targetable mutation is identified through circulating tumour DNA screening. 2016 https://www.isrctn.com/ISRCTN16945804	A1
28.	ISRCTN38344105	University of Birmingham. National Lung Matrix Trial: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. 2015 https://www.isrctn.com/ISRCTN38344105	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
29.	ISRCTN69139368	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. An open label phase I/randomised, double-blind phase II study in metastatic castration resistant Prostate Cancer of AZD5363 in combination with Docetaxel and prednisolone chemotherapy (ProCAID). 2014 https://www.isrctn.com/ISRCTN69139368	A1
30.	JPRN-jRCT2031220034	Hibi Kazushige. A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capivasertib Plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant Versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292). 2022 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220034 ;	A2
31.	JPRN-jRCT2031220214	Hibi Kazushige. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220214	A1
32.	JPRN-jRCT2080221764	AstraZeneca KK. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 Under Adaptable Dosing Schedules in Japanese Patients With Advanced Solid Malignancies. 2012 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080221764	A5
33.	JPRN-jRCT2080222418	AstraZeneca. BEECH. 2014 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222418	A1
34.	JPRN-jRCT2080222792	AstraZeneca KK. A Phase 1, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 uUnder Adaptable Dosing Schedules in Patients With Advanced Solid Malignancies. 2015 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222792	A5
35.	JPRN-jRCT2080225034	AstraZeneca KK. CAPItello-290. 2020 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225034	A1
36.	JPRN-jRCT2080225182	AstraZeneca KK. CAPItello-291. 2020 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225182	A3

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
37.	NCT01353781	AstraZeneca. Open Label Phase 1 Study in Japan for Patient With Advanced Solid Malignancies. 2011 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01353781	A5
38.	NCT01625286	AstraZeneca. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients. 2012 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01625286	A1
39.	NCT01692262	AstraZeneca. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 in Prostate Cancer. 2012 http://clinicaltrials.gov/show/NCT01692262	A1
40.	NCT01895946	AstraZeneca. Comparison of Two Formulations of AZD5363 and the Effect of Food on Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability. 2013 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01895946	A2
41.	NCT01992952	Velindre NHS Trust. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. 2013 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992952	A1
42.	NCT02077569	University of Nottingham. AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer. 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02077569	A1
43.	NCT02117167	UNICANCER. SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117167	A1
44.	NCT02208375	M.D. Anderson Cancer Center. mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. 2014 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02208375	A1
45.	NCT02338622	Royal Marsden NHS Foundation Trust. Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02338622	A2
46.	NCT02449655	Samsung Medical Center. Trial of AZD5363 Plus Paclitaxel /AZD2014 Plus Paclitaxel in Biomarker Negative (PIK3CA/MEK/RAS/TP53/MET) Gastric Adenocarcinoma Patients as Second-line Chemotherapy. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02449655	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
47.	NCT02451956	Samsung Medical Center. Study of AZD5363 in Combination With Paclitaxel, in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients Harboring PIK3CA Mutation and/or PIK3CA Amplification as a Second-line Chemotherapy. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451956	A1
48.	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). 2015 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060	A5
49.	NCT02523014	Alliance for Clinical Trials in Oncology. Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capiwasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02523014	A1
50.	NCT02576444	Joseph Paul Eder. OLAParib COmbinations. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576444	A2
51.	NCT03310541	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations. 2017 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03310541	A3
52.	NCT03616587	AstraZeneca. Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03616587	A1
53.	NCT03660826	National Cancer Institute (NCI). Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capiwasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03660826	A1
54.	NCT03772561	Singapore National University Hospital. Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. 2018 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03772561	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
55.	NCT03801369	OHSU Knight Cancer Institute. Olaparib in Combination With Either Durvalumab, Selumetinib, or Capivasertib or Ceralasertib Alone in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03801369	A1
56.	NCT03903835	Karolinska Institutet. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03903835	A1
57.	NCT04087174	AstraZeneca. A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capivasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04087174	A1
58.	NCT04305496	AstraZeneca. Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04305496	A3
59.	NCT04439123	National Cancer Institute (NCI). Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y). 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04439123	A2
60.	NCT04556773	AstraZeneca. A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556773	A2
61.	NCT04712396	AstraZeneca. A Study to Assess How Itraconazole Affects the Uptake and Elimination of Capivasertib in the Body. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04712396	A1
62.	NCT04742036	AstraZeneca. Capivasertib China PK Study. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04742036	A2
63.	NCT04862663	AstraZeneca. Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292). 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862663	A2
64.	NCT04944771	AstraZeneca. Study to Assess the Effect of Food and Acid Reducing Agents on the Absorption of Capivasertib in Healthy Participants. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04944771	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
65.	NCT04958226	AstraZeneca. A Study to Assess the Effect of Capivasertib on Midazolam in Patients With Advanced Solid Tumours. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04958226	A2
66.	NCT05039801	M.D. Anderson Cancer Center. IACS-6274 With or Without Bevacizumab and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Solid Tumors. 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05039801	A2
67.	NCT05348577	AstraZeneca. Study of Capivasertib + Docetaxel vs Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05348577	A1
68.	NCT05419401	AstraZeneca. A Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of [14C]AZD5363 (Capivasertib). 2022 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05419401	A1
69.	NCT05563220	Inc. Stemline Therapeutics. Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. 2022 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05563220	A2
70.	NCT05593497	VA Office of Research and Development. A Single-Arm Phase II Study of Neoadjuvant Intensified Androgen Deprivation (Leuprolide and Abiraterone Acetate) in Combination With AKT Inhibition (Capivasertib) for High-Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. 2022 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05593497	A1
71.	NCT05720260	National Taiwan University Hospital. Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. 2023 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05720260	A1
72.	NL-OMON37581	Astra Zeneca. A Phase I/Ib, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer; Followed by a Randomised Expansion of AZD5363 when Combined with Paclitaxel vs. Paclitaxel plus Placebo in Patients with ER-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer, Stratified by PIK3CA Mutation Status (BEECH). 2012 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/37581	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
73.	NL-OMON40390	Astra Zeneca. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Compare Two Dosage Formulations of AZD5363 and to Establish the Effect of Food on the Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability of AZD5363 in Patients with Advanced Solid Malignancies (OAK). 2013 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/40390	A2
74.	NL-OMON43802	Astra Zeneca. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 under Adaptable Dosing Schedules in Patients with Advanced Solid Malignancies. 2010 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/43802 ;	A5
75.	NL-OMON52862	Astra Zeneca. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281). 2020 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/52862 ;	A1
76.	PER-015-20	AstraZeneca AB. . 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=015-20	A3
77.	PER-039-20	AstraZeneca AB. A PHASE III DOUBLE-BLIND RANDOMISED STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPIVASERTIB + PACLITAXEL VERSUS PLACEBO + PACLITAXEL AS FIRST-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH HISTOLOGICALLY CONFIRMED, LOCALLY ADVANCED (INOPERABLE) OR METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (TNBC) (CAPITELLO-290). 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=039-20	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
78.	PER-049-20	AstraZeneca AB. A PHASE III DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPIVASERTIB + ABIRATERONE VERSUS PLACEBO + ABIRATERONE AS TREATMENT FOR PATIENTS WITH DE NOVO METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER (MHSPC) CHARACTERISED BY PTEN DEFICIENCY (CAPITELLO-281). 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=049-20	A1
79.	PER-092-13	ASTRAZENECA - PERU. 2014 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=092-13	A1
¹ 16 identifizierte Studien in EU-CTR, 7 in CTIS und wurden bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert. Alle im WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden bereits bei clinicaltrials.gov , EU-CTR oder CTIS identifiziert. Insgesamt wurden 50 Studien in der Registersuche identifiziert			

Teilpopulation b1: Prä-/perimenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1.	NCT05419401	A Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of 14C AZD5363 (Capiwasertib). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05419401	A1
2.	NCT04439123	Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04439123	A2
3.	NCT04742036	Capiwasertib China PK Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04742036	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
4.	NCT04087174	A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capivasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04087174	A1
5.	NCT03772561	Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03772561	A2
6.	NCT03310541	AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03310541	A1
7.	NCT02525068	A Study of Enzalutamide in Combination With AZD5363 in Patients With mCRPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02525068	A1
8.	NCT02451956	Study of AZD5363 in Combination With Paclitaxel, in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients Harboring PIK3CA Mutation and/or PIK3CA Amplification as a Second-line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02451956	A1
9.	NCT02423603	PAKT: AZD5363 in Combination With Paclitaxel in Triple-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02423603	A1
10.	NCT03997123	Capivasertib+Paclitaxel as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic TNBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03997123	A1
11.	NCT02338622	Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02338622	A2
12.	NCT02449655	Trial of AZD5363 Plus Paclitaxel AZD2014 Plus Paclitaxel in Biomarker Negative (PIK3CA/MEK/RAS/TP53/MET) Gastric Adenocarcinoma Patients as Second-line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02449655	A1
13.	NCT02208375	mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02208375	A1
14.	NCT02121639	Open Label Phase I/Randomised,Double Blind Phase II Study in mCRPC of AZD5363 In Combination With DP Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02121639	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
15.	NCT02077569	AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02077569	A2
16	NCT01992952	Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01992952	A1
17.	NCT01895946	Comparison of Two Formulations of AZD5363 and the Effect of Food on Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01895946	A2
18.	NCT01692262	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 in Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01692262	A1
19.	NCT05008055	Study of Capivasertib in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008055	A1
20.	NCT01625286	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01625286	A2
21.	NCT01353781	Open Label Phase 1 Study in Japan for Patient With Advanced Solid Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01353781	A5
22.	NCT03660826	Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capivasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03660826	A1
23.	NCT01226316	Safety, Tolerability & Potential Anti-cancer Activity of Increasing Doses of AZD5363 in Different Treatment Schedules. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01226316	A5
24.	NCT04712396	A Study to Assess How Itraconazole Affects the Uptake and Elimination of Capivasertib in the Body. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04712396	A1
25.	NCT02576444	OLAParib COmbinations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02576444	A2
26.	NCT04958226	A Study to Assess the Effect of Capivasertib on Midazolam in Patients With Advanced Solid Tumours. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958226	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
27.	NCT02523014	Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capivasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02523014	A1
28.	NCT04493853	Capivasertib+Abiraterone as Treatment for Patients With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer and PTEN Deficiency. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04493853	A1
29.	NCT04944771	Study to Assess the Effect of Food and Acid Reducing Agents on the Absorption of Capivasertib in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04944771	A1
30.	NCT05348577	Study of Capivasertib + Docetaxel vs Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05348577	A1
31	NCT04305496	Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305496	A3
32.	NCT03801369	Olaparib in Combination With Either Durvalumab, Selumetinib, or Capivasertib or Ceralasertib Alone in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03801369	A1
33.	NCT04862663	Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04862663	A2
34.	NCT05720260	Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05720260	A3
35.	NCT05593497	A Single-Arm Phase II Study of Neoadjuvant Intensified Androgen Deprivation (Leuprolide and Abiraterone Acetate) in Combination With AKT Inhibition (Capivasertib) for High-Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05593497	A1
36.	NCT03182634	The UK Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic Choices (plasmaMATCH) Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03182634	A5

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
37.	NCT04556773	A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04556773	A2
38.	NCT03742102	A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742102	A1
39.	NCT02664935	National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02664935	A1
40.	NCT02299999	SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02299999	A2
41.	NCT02117167	SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02117167	A1
42.	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465060	A5
43.	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03616587	A2
44.	NCT05455619	Evexomostat Plus PI3K or AKT Inhibitor and Fulvestrant in Women With a PI3K Alteration and HR+/Her2- Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455619	A2
45.	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Bevacizumab and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05039801	A2
46.	NCT05563220	Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05563220	A2
47.	NCT03903835	A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03903835	A1
EU-CTR¹			

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
1.	2011-006312-31	AstraZeneca AB. A Phase I/II, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006312-31	A2
2.	2012-005019-14	University of Nottingham. The short term effects of an AKT inhibitor (AZD5363) on biomarkers of the AKT pathway and anti-tumour activity in a breast cancer paired biopsy study (STAKT Trial). 2013 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A2
3.	2013-000898-68	Velindre NHS Trust. A phase 1b/2 randomised placebo controlled trial of fulvestrant +/- AZD5363 in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with a third generation aromatase inhibitor. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000898-68	A1
4.	2013-001521-43	Queen Mary University of London. A Phase II, double blind, randomised, placebo-controlled study of the AKT inhibitor AZD5363 in combination with paclitaxel in triple-negative advanced or metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001521-43	A1
5.	2013-001652-36	UNICANCER. Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A2
6.	2013-001653-27	UNICANCER. Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic non small cell lung cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001653-27	A1
7.	2013-004091-34	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
8.	2014-000814-73	University of Birmingham. National Lung Matrix Trial: Multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73	A1
9.	2014-003811-13	Antoni van Leeuwenhoek - Netherlands Cancer Institute. Selecting cancer patients for treatment using Tumor Organoids, the SENSOR study. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1
10.	2018-000764-29	AstraZeneca AB. A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapi. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
11.	2018-002350-78	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	A1
12.	2018-004687-64	AstraZeneca AB. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Paclitaxel Versus Placebo + Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Histologically Confirm. 2019 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004687-64	A1
13	2019-003629-78	AstraZeneca AB. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic H. 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78	A3
14.	2020-000346-33	AstraZeneca AB. Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing Efficacy and Safety of Capivasertib+Abiraterone Versus Placebo+Abiraterone as Treatment for Patients with DeNovo Metastatic Ho. 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
15.	2020-004637-20	AstraZeneca AB. A Phase Ib/III Randomised Study of Capivasertib plus CDK4/6i and Fulvestrant versus Placebo plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Rec. 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2
16.	2021-000870-27	AstraZeneca AB. A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capivasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL). 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27	A1
17.	2021-005201-27	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients with Metastatic Cas. 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
18.	2021-005850-27	Oslo University Hospital. An open label phase II trial in hormone receptor positive breast cancer patients randomized to neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab (if ViRP signature positive) followed by endocrin. 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005850-27	A2
CTIS¹			
1	2023-504997-39-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruiting - A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capivasertib plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292)	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
2	2023-505042-25-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505042-25-00?lang=en	A3
3	2023-509292-17-00	GBG Forschungs GmbH. Authorised, not started - Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer- LOBSTER https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509292-17-00?lang=en	A1
4	2023-504998-20-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504998-20-00?lang=en	A1
5	2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. Ongoing, recruiting - ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506857-40-00?lang=en	A1
6	2023-505009-17-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Paclitaxel Versus Placebo + Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Histologically Confirmed, Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (CAPItello-290) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505009-17-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
7	2023-505690-33-00	Astrazeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with Other Anti-cancer Agents in Patients with Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505690-33-00?lang=en	A2
8	2024-516386-36-00	AstraZeneca AB. Authorised, not started - A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capiwasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516386-36-00?lang=en	A1
WHO-ICTRP¹			
1.	CTIS2023-504997-39-00	AstraZeneca AB. Phase Ib/III Study of Capiwasertib + CDK4/6 Inhibitors + Fulvestrant as Treatment for Advanced/Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-292). 2023 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504997-39-00;	A2
2.	CTIS2023-504998-20-00	AstraZeneca AB. Capiwasertib + Abiraterone as Treatment for Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281). 2024 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504998-20-00	A1
3.	CTIS2023-505042-25-00	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capiwasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-291). 2023 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505042-25-00	A3
4.	CTIS2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2024; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506857-40-00	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
5.	CTIS2023-509292-17-00	GBG Forschungs GmbH. Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer-LOBSTER. 2024; https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509292-17-00	A1
6.	CTRI/2020/09/027668	AstraZeneca AB. To evaluate effect of Capivasertib (along with standard of care) in Metastatic Hormone sensitive prostate cancer. 2020 http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=46491	A1
7.	EUCTR2012-005019-14-GB	University of Nottingham. A study to investigate the safety and effectiveness of a new anti cancer treatment - AZD5363 and assess its ability to affect levels of key proteins in cancer cells prior to the surgical removal of breast cancer. 2013 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A2
8.	EUCTR2013-000898-68-GB	Velindre NHS Trust. Fulvestrant +/- Akt inhibition in advanced aromatase inhibitor resistant breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000898-68	A1
9.	EUCTR2013-001521-43-GB	Queen Mary University of London. A Phase II, randomised, placebo-controlled study of paclitaxel in combination with the AKT inhibitor AZD5363 in triple-negative advanced or metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001521-43	A1
10.	EUCTR2013-001652-36-FR	UNICANCER. . 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A2
11.	EUCTR2013-004091-34-GB	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A trial of the combination treatment enzalutamide and AZD5363 for patients with advanced prostate cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34	A1
12.	EUCTR2014-003811-13-NL	Antoni van Leeuwenhoek - Netherlands Cancer Institute. Improving treatment selection in patients with cancer using a personalized screening test. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13.	EUCTR2018-000764-29-GB	AstraZeneca AB. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
14.	EUCTR2018-000764-29-PL	AstraZeneca AB. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
15.	EUCTR2018-004687-64-SE	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capivasertib + Paclitaxel versus Placebo + Paclitaxel as First line Treatment for Patients with Locally Advanced or Metastatic Triple-negative Breast Cancer. 2019 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004687-64	A1
16.	EUCTR2018-002350-78-SE	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	A1
17.	EUCTR2019-003629-78-FR	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-291). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78	A3
18.	EUCTR2019-003629-78-GB	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-291). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78	A3

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
19.	EUCTR2020-000346-33-BG	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients in patients with newly diagnosed, previously untreated Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) biomarker deficiency (CAPItello-281). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
20.	EUCTR2020-000346-33-NL	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients in patients with newly diagnosed, previously untreated Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) biomarker deficiency (CAPItello-281). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
21.	EUCTR2020-004637-20-SE	AstraZeneca AB. Phase Ib/III Study of Capivasertib + Palbociclib + Fulvestrant as Treatment for HR+/HER2-Advanced Breast Cancer (CAPItello-292). 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2
22.	EUCTR2021-000870-27-ES	AstraZeneca AB. A phase 2 trial to study safety and efficacy of Capivasertib in patients with blood cancer where disease or cancer cell grows after a period of remission or response to treatment does not last very long. 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27	A1
23.	EUCTR2021-005201-27-CZ	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
24.	EUCTR2021-005201-27-ES	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
25.	EUCTR2021-005201-27-GR	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
26.	ISRCTN15620353	AstraZeneca (Sweden). A study in healthy male volunteers to assess how the radiolabelled test medicine enters, is broken down and is removed from the body when given by mouth in the form of a tablet and liquid, and when given by short infusion into a vein. 2022 https://www.isrctn.com/ISRCTN15620353	A1
27.	ISRCTN16945804	Institute of Cancer Research. plasmaMATCH: A clinical trial aiming to assess the safety and activity of targeted treatments in patients with advanced breast cancer where the targetable mutation is identified through circulating tumour DNA screening. 2016 https://www.isrctn.com/ISRCTN16945804	A5
28.	ISRCTN38344105	University of Birmingham. National Lung Matrix Trial: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. 2015 https://www.isrctn.com/ISRCTN38344105	A1
29.	ISRCTN69139368	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. An open label phase I/randomised, double-blind phase II study in metastatic castration resistant Prostate Cancer of AZD5363 in combination with Docetaxel and prednisolone chemotherapy (ProCAID). 2014 https://www.isrctn.com/ISRCTN69139368	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
30.	JPRN-jRCT2031220034	Hibi Kazushige. A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capivasertib Plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant Versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292). 2022 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220034 ;	A2
31.	JPRN-jRCT2031220214	Hibi Kazushige. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220214	A1
32.	JPRN-jRCT2080221764	AstraZeneca KK. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 Under Adaptable Dosing Schedules in Japanese Patients With Advanced Solid Malignancies. 2012 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080221764	A5
33.	JPRN-jRCT2080222418	AstraZeneca. BEECH. 2014 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222418	A2
34.	JPRN-jRCT2080222792	AstraZeneca KK. A Phase 1, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 uUnder Adaptable Dosing Schedules in Patients With Advanced Solid Malignancies. 2015 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222792	A5
35.	JPRN-jRCT2080225034	AstraZeneca KK. CAPItello-290. 2020 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225034	A1
36.	JPRN-jRCT2080225182	AstraZeneca KK. CAPItello-291. 2020 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225182	A3
37.	NCT01353781	AstraZeneca. Open Label Phase 1 Study in Japan for Patient With Advanced Solid Malignancies. 2011 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01353781	A5

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
38.	NCT01625286	AstraZeneca. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients. 2012 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01625286	A2
39.	NCT01692262	AstraZeneca. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 in Prostate Cancer. 2012 http://clinicaltrials.gov/show/NCT01692262	A1
40.	NCT01895946	AstraZeneca. Comparison of Two Formulations of AZD5363 and the Effect of Food on Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability. 2013 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01895946	A2
41.	NCT01992952	Velindre NHS Trust. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. 2013 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992952	A1
42.	NCT02077569	University of Nottingham. AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer. 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02077569	A2
43.	NCT02117167	UNICANCER. SAFIRO2_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117167	A1
44.	NCT02208375	M.D. Anderson Cancer Center. mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. 2014 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02208375	A1
45.	NCT02338622	Royal Marsden NHS Foundation Trust. Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02338622	A2
46.	NCT02449655	Samsung Medical Center. Trial of AZD5363 Plus Paclitaxel /AZD2014 Plus Paclitaxel in Biomarker Negative (PIK3CA/MEK/RAS/TP53/MET) Gastric Adenocarcinoma Patients as Second-line Chemotherapy. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02449655	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
47.	NCT02451956	Samsung Medical Center. Study of AZD5363 in Combination With Paclitaxel, in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients Harboring PIK3CA Mutation and/or PIK3CA Amplification as a Second-line Chemotherapy. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451956	A1
48.	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). 2015 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060	A5
49.	NCT02523014	Alliance for Clinical Trials in Oncology. Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capiwasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02523014	A1
50.	NCT02576444	Joseph Paul Eder. OLAParib COmbinations. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576444	A2
51.	NCT03310541	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations. 2017 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03310541	A1
52.	NCT03616587	AstraZeneca. Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03616587	A2
53.	NCT03660826	National Cancer Institute (NCI). Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capiwasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03660826	A1
54.	NCT03772561	Singapore National University Hospital. Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. 2018 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03772561	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
55.	NCT03801369	OHSU Knight Cancer Institute. Olaparib in Combination With Either Durvalumab, Selumetinib, or Capivasertib or Ceralasertib Alone in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03801369	A1
56	NCT03903835	Karolinska Institutet. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03903835	A1
57.	NCT04087174	AstraZeneca. A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capivasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04087174	A1
58.	NCT04305496	AstraZeneca. Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04305496	A3
59.	NCT04439123	National Cancer Institute (NCI). Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y). 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04439123	A2
60.	NCT04556773	AstraZeneca. A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556773	A2
61.	NCT04712396	AstraZeneca. A Study to Assess How Itraconazole Affects the Uptake and Elimination of Capivasertib in the Body. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04712396	A1
62.	NCT04742036	AstraZeneca. Capivasertib China PK Study. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04742036	A2
63.	NCT04862663	AstraZeneca. Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292). 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862663	A2
64.	NCT04944771	AstraZeneca. Study to Assess the Effect of Food and Acid Reducing Agents on the Absorption of Capivasertib in Healthy Participants. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04944771	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
65.	NCT04958226	AstraZeneca. A Study to Assess the Effect of Capivasertib on Midazolam in Patients With Advanced Solid Tumours. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04958226	A2
66	NCT05039801	M.D. Anderson Cancer Center. IACS-6274 With or Without Bevacizumab and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Solid Tumors. 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05039801	A2
67.	NCT05348577	AstraZeneca. Study of Capivasertib + Docetaxel vs Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05348577	A1
68.	NCT05419401	AstraZeneca. A Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of [14C]AZD5363 (Capivasertib). 2022 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05419401	A1
69.	NCT05563220	Inc. Stemline Therapeutics. Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. 2022 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05563220	A2
70.	NCT05593497	VA Office of Research and Development. A Single-Arm Phase II Study of Neoadjuvant Intensified Androgen Deprivation (Leuprolide and Abiraterone Acetate) in Combination With AKT Inhibition (Capivasertib) for High-Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. 2022 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05593497	A1
71.	NCT05720260	National Taiwan University Hospital. Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. 2023 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05720260	A3
72.	NL-OMON37581	Astra Zeneca. A Phase I/Ib, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer; Followed by a Randomised Expansion of AZD5363 when Combined with Paclitaxel vs. Paclitaxel plus Placebo in Patients with ER-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer, Stratified by PIK3CA Mutation Status (BEECH). 2012 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/37581	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
73.	NL-OMON40390	Astra Zeneca. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Compare Two Dosage Formulations of AZD5363 and to Establish the Effect of Food on the Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability of AZD5363 in Patients with Advanced Solid Malignancies (OAK). 2013 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/40390	A2
74.	NL-OMON43802	Astra Zeneca. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 under Adaptable Dosing Schedules in Patients with Advanced Solid Malignancies. 2010 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/43802 ;	A5
75.	NL-OMON52862	Astra Zeneca. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281). 2020 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/52862 ;	A1
76.	PER-015-20	AstraZeneca AB. . 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=015-20	A3
77.	PER-039-20	AstraZeneca AB. A PHASE III DOUBLE-BLIND RANDOMISED STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPIVASERTIB + PACLITAXEL VERSUS PLACEBO + PACLITAXEL AS FIRST-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH HISTOLOGICALLY CONFIRMED, LOCALLY ADVANCED (INOPERABLE) OR METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (TNBC) (CAPITELLO-290). 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=039-20	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
78.	PER-049-20	AstraZeneca AB. A PHASE III DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPIVASERTIB + ABIRATERONE VERSUS PLACEBO + ABIRATERONE AS TREATMENT FOR PATIENTS WITH DE NOVO METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER (MHSPC) CHARACTERISED BY PTEN DEFICIENCY (CAPITELLO-281). 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=049-20	A1
79.	PER-092-13	ASTRAZENECA - PERU. 2014 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=092-13	A2
<p>¹ 16 identifizierte Studien in EU-CTR, 7 in CTIS und wurden bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert. Alle im WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden bereits bei clinicaltrials.gov, EU-CTR oder CTIS identifiziert. Insgesamt wurden 50 Studien in der Registersuche identifiziert</p>			

Teilpopulation b2: Postmenopausale Frauen 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1.	NCT05419401	A Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of 14C AZD5363 (Capiwasertib). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05419401	A1
2.	NCT04439123	Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04439123	A2
3.	NCT04742036	Capiwasertib China PK Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04742036	A2
4.	NCT04087174	A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capiwasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04087174	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
5.	NCT03772561	Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03772561	A2
6.	NCT03310541	AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03310541	A3
7.	NCT02525068	A Study of Enzalutamide in Combination With AZD5363 in Patients With mCRPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02525068	A1
8.	NCT02451956	Study of AZD5363 in Combination With Paclitaxel, in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients Harboring PIK3CA Mutation and/or PIK3CA Amplification as a Second-line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02451956	A1
9.	NCT02423603	PAKT: AZD5363 in Combination With Paclitaxel in Triple-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02423603	A1
10.	NCT03997123	Capivasertib+Paclitaxel as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic TNBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03997123	A1
11.	NCT02338622	Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02338622	A2
12.	NCT02449655	Trial of AZD5363 Plus Paclitaxel AZD2014 Plus Paclitaxel in Biomarker Negative (PIK3CA/MEK/RAS/TP53/MET) Gastric Adenocarcinoma Patients as Second-line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02449655	A1
13.	NCT02208375	mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02208375	A1
14.	NCT02121639	Open Label Phase I/Randomised, Double Blind Phase II Study in mCRPC of AZD5363 In Combination With DP Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02121639	A1
15.	NCT02077569	AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02077569	A2
16.	NCT01895946	Comparison of Two Formulations of AZD5363 and the Effect of Food on Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01895946	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
17.	NCT01692262	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 in Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01692262	A1
18.	NCT05008055	Study of Capivasertib in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008055	A1
19.	NCT01625286	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01625286	A2
20.	NCT01353781	Open Label Phase 1 Study in Japan for Patient With Advanced Solid Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01353781	A5
21.	NCT03660826	Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capivasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03660826	A1
22.	NCT01226316	Safety, Tolerability & Potential Anti-cancer Activity of Increasing Doses of AZD5363 in Different Treatment Schedules. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01226316	A5
23.	NCT04712396	A Study to Assess How Itraconazole Affects the Uptake and Elimination of Capivasertib in the Body. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04712396	A1
24.	NCT02576444	OLAParib COmbinations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02576444	A2
25.	NCT04958226	A Study to Assess the Effect of Capivasertib on Midazolam in Patients With Advanced Solid Tumours. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958226	A2
26.	NCT02523014	Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capivasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02523014	A1
27.	NCT04493853	Capivasertib+Abiraterone as Treatment for Patients With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer and PTEN Deficiency. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04493853	A1
28.	NCT04944771	Study to Assess the Effect of Food and Acid Reducing Agents on the Absorption of Capivasertib in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04944771	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
29.	NCT05348577	Study of Capiasertib + Docetaxel vs Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05348577	A1
30.	NCT03801369	Olaparib in Combination With Either Durvalumab, Selumetinib, or Capiasertib or Ceralasertib Alone in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03801369	A1
31.	NCT04862663	Capiasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04862663	A2
32.	NCT05720260	Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05720260	A1
33.	NCT05593497	A Single-Arm Phase II Study of Neoadjuvant Intensified Androgen Deprivation (Leuprolide and Abiraterone Acetate) in Combination With AKT Inhibition (Capiasertib) for High-Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05593497	A1
34.	NCT03182634	The UK Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic Choices (plasmaMATCH) Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03182634	A5
35.	NCT04556773	A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04556773	A2
36.	NCT03742102	A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742102	A1
37.	NCT02664935	National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02664935	A1
38.	NCT02299999	SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02299999	A2
39.	NCT02117167	SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02117167	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
40.	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465060	A5
41.	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03616587	A2
42.	NCT05455619	Evexomostat Plus PI3K or AKT Inhibitor and Fulvestrant in Women With a PI3K Alteration and HR+/Her2- Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455619	A2
43.	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Bevacizumab and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05039801	A2
44.	NCT05563220	Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05563220	A2
45	NCT03903835	A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03903835 ;	A1
EU-CTR¹			
1.	2011-006312-31	AstraZeneca AB. A Phase I/II, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006312-31	A2
2.	2012-005019-14	University of Nottingham. The short term effects of an AKT inhibitor (AZD5363) on biomarkers of the AKT pathway and anti-tumour activity in a breast cancer paired biopsy study (STAKT Trial). 2013 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A2
3.	2013-001521-43	Queen Mary University of London. A Phase II, double blind, randomised, placebo-controlled study of the AKT inhibitor AZD5363 in combination with paclitaxel in triple-negative advanced or metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001521-43	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
4.	2013-001652-36	UNICANCER. Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A2
5.	2013-001653-27	UNICANCER. Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic non small cell lung cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001653-27	A1
6.	2013-004091-34	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34	A1
7.	2014-000814-73	University of Birmingham. National Lung Matrix Trial: Multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73	A1
8.	2014-003811-13	Antoni van Leeuwenhoek - Netherlands Cancer Institute. Selecting cancer patients for treatment using Tumor Organoids, the SENSOR study. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1
9.	2018-000764-29	AstraZeneca AB. A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapi. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
10.	2018-002350-78	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11.	2018-004687-64	AstraZeneca AB. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Paclitaxel Versus Placebo + Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Histologically Confirm. 2019 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004687-64	A1
12.	2020-000346-33	AstraZeneca AB. Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing Efficacy and Safety of Capivasertib+Abiraterone Versus Placebo+Abiraterone as Treatment for Patients with DeNovo Metastatic Ho. 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
13.	2020-004637-20	AstraZeneca AB. A Phase Ib/III Randomised Study of Capivasertib plus CDK4/6i and Fulvestrant versus Placebo plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Rec. 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2
14.	2021-000870-27	AstraZeneca AB. A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capivasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL). 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27	A1
15.	2021-005201-27	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients with Metastatic Cas. 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
16.	2021-005850-27	Oslo University Hospital. An open label phase II trial in hormone receptor positive breast cancer patients randomized to neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab (if ViRP signature positive) followed by endocrin. 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005850-27	A2
CTIS¹			

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
1	2023-504997-39-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruiting - A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capiwasertib plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292)	A2
2	2023-509292-17-00	GBG Forschungs GmbH. Authorised, not started - Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer- LOBSTER https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509292-17-00?lang=en	A1
3	2023-504998-20-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504998-20-00?lang=en	A1
4	2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. Ongoing, recruiting - ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506857-40-00?lang=en	A1
5	2023-505009-17-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + Paclitaxel Versus Placebo + Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Histologically Confirmed, Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (CAPItello-290) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505009-17-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
6	2023-505690-33-00	Astrazeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with Other Anti-cancer Agents in Patients with Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505690-33-00?lang=en	A2
7	2024-516386-36-00	AstraZeneca AB. Authorised, not started - A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capiwasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516386-36-00?lang=en	A1
WHO-ICTRP¹			
1.	CTIS2023-504997-39-00	AstraZeneca AB. Phase Ib/III Study of Capiwasertib + CDK4/6 Inhibitors + Fulvestrant as Treatment for Advanced/Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-292). 2023 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504997-39-00;	A2
2.	CTIS2023-504998-20-00	AstraZeneca AB. Capiwasertib + Abiraterone as Treatment for Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281). 2024 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504998-20-00	A1
4.	CTIS2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2024; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506857-40-00	A1
5.	CTIS2023-509292-17-00	GBG Forschungs GmbH. Phase II neoadjuvant study evaluating capiwasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer-LOBSTER. 2024; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509292-17-00	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
6.	CTRI/2020/09/027668	AstraZeneca AB. To evaluate effect of Capivasertib (along with standard of care) in Metastatic Hormone sensitive prostate cancer. 2020 http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=46491	A1
7.	EUCTR2012-005019-14-GB	University of Nottingham. A study to investigate the safety and effectiveness of a new anti cancer treatment - AZD5363 and assess its ability to affect levels of key proteins in cancer cells prior to the surgical removal of breast cancer. 2013 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A2
8.	EUCTR2013-001521-43-GB	Queen Mary University of London. A Phase II, randomised, placebo-controlled study of paclitaxel in combination with the AKT inhibitor AZD5363 in triple-negative advanced or metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001521-43	A1
9.	EUCTR2013-001652-36-FR	UNICANCER. . 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A2
10.	EUCTR2013-004091-34-GB	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A trial of the combination treatment enzalutamide and AZD5363 for patients with advanced prostate cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34	A1
11.	EUCTR2014-003811-13-NL	Antoni van Leeuwenhoek - Netherlands Cancer Institute. Improving treatment selection in patients with cancer using a personalized screening test. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1
12.	EUCTR2018-000764-29-GB	AstraZeneca AB. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13.	EUCTR2018-000764-29-PL	AstraZeneca AB. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
14.	EUCTR2018-004687-64-SE	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capivasertib + Paclitaxel versus Placebo + Paclitaxel as First line Treatment for Patients with Locally Advanced or Metastatic Triple-negative Breast Cancer. 2019 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004687-64	A1
15.	EUCTR2018-002350-78-SE	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	A1
16.	EUCTR2020-000346-33-BG	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients in patients with newly diagnosed, previously untreated Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) biomarker deficiency (CAPItello-281). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
17.	EUCTR2020-000346-33-NL	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients in patients with newly diagnosed, previously untreated Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) biomarker deficiency (CAPItello-281). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
18.	EUCTR2020-004637-20-SE	AstraZeneca AB. Phase Ib/III Study of Capivasertib + Palbociclib + Fulvestrant as Treatment for HR+/HER2-Advanced Breast Cancer (CAPItello-292). 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2
19.	EUCTR2021-000870-27-ES	AstraZeneca AB. A phase 2 trial to study safety and efficacy of Capivasertib in patients with blood cancer where disease or cancer cell grows after a period of remission or response to treatment does not last very long. 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27	A1
20.	EUCTR2021-005201-27-CZ	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
21.	EUCTR2021-005201-27-ES	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
22.	EUCTR2021-005201-27-GR	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
23.	ISRCTN15620353	AstraZeneca (Sweden). A study in healthy male volunteers to assess how the radiolabelled test medicine enters, is broken down and is removed from the body when given by mouth in the form of a tablet and liquid, and when given by short infusion into a vein. 2022 https://www.isrctn.com/ISRCTN15620353	A1
24.	ISRCTN16945804	Institute of Cancer Research. plasmaMATCH: A clinical trial aiming to assess the safety and activity of targeted treatments in patients with advanced breast cancer where the targetable mutation is identified through circulating tumour DNA screening. 2016 https://www.isrctn.com/ISRCTN16945804	A5

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
25.	ISRCTN38344105	University of Birmingham. National Lung Matrix Trial: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. 2015 https://www.isrctn.com/ISRCTN38344105	A1
26.	ISRCTN69139368	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. An open label phase I/randomised, double-blind phase II study in metastatic castration resistant Prostate Cancer of AZD5363 in combination with Docetaxel and prednisolone chemotherapy (ProCAID). 2014 https://www.isrctn.com/ISRCTN69139368	A1
27.	JPRN-jRCT2031220034	Hibi Kazushige. A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capivasertib Plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant Versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292). 2022 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220034 ;	A2
28.	JPRN-jRCT2031220214	Hibi Kazushige. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220214	A1
29.	JPRN-jRCT2080221764	AstraZeneca KK. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 Under Adaptable Dosing Schedules in Japanese Patients With Advanced Solid Malignancies. 2012 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080221764	A5
30.	JPRN-jRCT2080222418	AstraZeneca. BEECH. 2014 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222418	A2
31.	JPRN-jRCT2080222792	AstraZeneca KK. A Phase 1, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 uUnder Adaptable Dosing Schedules in Patients With Advanced Solid Malignancies. 2015 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222792	A5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
32.	JPRN-jRCT2080225034	AstraZeneca KK. CAPItello-290. 2020 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225034	A1
33.	NCT01353781	AstraZeneca. Open Label Phase 1 Study in Japan for Patient With Advanced Solid Malignancies. 2011 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01353781	A5
34.	NCT01625286	AstraZeneca. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients. 2012 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01625286	A2
35.	NCT01692262	AstraZeneca. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 in Prostate Cancer. 2012 http://clinicaltrials.gov/show/NCT01692262	A1
36.	NCT01895946	AstraZeneca. Comparison of Two Formulations of AZD5363 and the Effect of Food on Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability. 2013 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01895946	A2
37.	NCT02077569	University of Nottingham. AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer. 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02077569	A2
38.	NCT02117167	UNICANCER. SAFIRO2_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117167	A1
39.	NCT02208375	M.D. Anderson Cancer Center. mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. 2014 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02208375	A1
40.	NCT02338622	Royal Marsden NHS Foundation Trust. Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02338622	A2
41.	NCT02449655	Samsung Medical Center. Trial of AZD5363 Plus Paclitaxel /AZD2014 Plus Paclitaxel in Biomarker Negative (PIK3CA/MEK/RAS/TP53/MET) Gastric Adenocarcinoma Patients as Second-line Chemotherapy. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02449655	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
42.	NCT02451956	Samsung Medical Center. Study of AZD5363 in Combination With Paclitaxel, in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients Harboring PIK3CA Mutation and/or PIK3CA Amplification as a Second-line Chemotherapy. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451956	A1
43.	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). 2015 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060	A5
44.	NCT02523014	Alliance for Clinical Trials in Oncology. Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capiwasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02523014	A1
45.	NCT02576444	Joseph Paul Eder. OLAParib COmbinations. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576444	A2
46.	NCT03310541	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations. 2017 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03310541	A3
47.	NCT03616587	AstraZeneca. Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03616587	A2
48.	NCT03660826	National Cancer Institute (NCI). Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capiwasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03660826	A1
49.	NCT03772561	Singapore National University Hospital. Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. 2018 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03772561	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
50.	NCT03801369	OHSU Knight Cancer Institute. Olaparib in Combination With Either Durvalumab, Selumetinib, or Capivasertib or Ceralasertib Alone in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03801369	A1
51.	NCT03903835	Karolinska Institutet. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03903835	A1
52.	NCT04087174	AstraZeneca. A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capivasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04087174	A1
53.	NCT04439123	National Cancer Institute (NCI). Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y). 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04439123	A2
54.	NCT04556773	AstraZeneca. A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556773	A2
55.	NCT04712396	AstraZeneca. A Study to Assess How Itraconazole Affects the Uptake and Elimination of Capivasertib in the Body. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04712396	A1
56.	NCT04742036	AstraZeneca. Capivasertib China PK Study. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04742036	A2
57.	NCT04862663	AstraZeneca. Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292). 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862663	A2
58.	NCT04944771	AstraZeneca. Study to Assess the Effect of Food and Acid Reducing Agents on the Absorption of Capivasertib in Healthy Participants. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04944771	A1
59.	NCT04958226	AstraZeneca. A Study to Assess the Effect of Capivasertib on Midazolam in Patients With Advanced Solid Tumours. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04958226	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
60.	NCT05039801	M.D. Anderson Cancer Center. IACS-6274 With or Without Bevacizumab and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Solid Tumors. 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05039801	A2
61.	NCT05348577	AstraZeneca. Study of Capivasertib + Docetaxel vs Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05348577	A1
62.	NCT05419401	AstraZeneca. A Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of [14C]AZD5363 (Capivasertib). 2022 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05419401	A1
62.	NCT05563220	Inc. Stemline Therapeutics. Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. 2022 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05563220	A2
63.	NCT05593497	VA Office of Research and Development. A Single-Arm Phase II Study of Neoadjuvant Intensified Androgen Deprivation (Leuprolide and Abiraterone Acetate) in Combination With AKT Inhibition (Capivasertib) for High-Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. 2022 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05593497	A1
64.	NCT05720260	National Taiwan University Hospital. Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. 2023 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05720260	A1
65.	NL-OMON37581	Astra Zeneca. A Phase I/Ib, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer; Followed by a Randomised Expansion of AZD5363 when Combined with Paclitaxel vs. Paclitaxel plus Placebo in Patients with ER-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer, Stratified by PIK3CA Mutation Status (BEECH). 2012 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/37581	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
66.	NL-OMON40390	Astra Zeneca. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Compare Two Dosage Formulations of AZD5363 and to Establish the Effect of Food on the Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability of AZD5363 in Patients with Advanced Solid Malignancies (OAK). 2013 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/40390	A2
67.	NL-OMON43802	Astra Zeneca. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 under Adaptable Dosing Schedules in Patients with Advanced Solid Malignancies. 2010 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/43802 ;	A5
68.	NL-OMON52862	Astra Zeneca. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281). 2020 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/52862 ;	A1
69.	PER-039-20	AstraZeneca AB. A PHASE III DOUBLE-BLIND RANDOMISED STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPIVASERTIB + PACLITAXEL VERSUS PLACEBO + PACLITAXEL AS FIRST-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH HISTOLOGICALLY CONFIRMED, LOCALLY ADVANCED (INOPERABLE) OR METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (TNBC) (CAPITELLO-290). 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=039-20	A1
70.	PER-049-20	AstraZeneca AB. A PHASE III DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPIVASERTIB + ABIRATERONE VERSUS PLACEBO + ABIRATERONE AS TREATMENT FOR PATIENTS WITH DE NOVO METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER (MHSPC) CHARACTERISED BY PTEN DEFICIENCY (CAPITELLO-281). 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=049-20	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
71.	PER-092-13	ASTRAZENECA - PERU. 2014 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=092-13	A2
¹ 16 identifizierte Studien in EU-CTR, 7 in CTIS und wurden bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert. Alle im WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden bereits bei clinicaltrials.gov, EU-CTR oder CTIS identifiziert. Insgesamt wurden 50 Studien in der Registersuche identifiziert			

Teilpopulation b3: Männer 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, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1.	NCT05419401	A Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of 14C AZD5363 (Capiasertib). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05419401	A1
2.	NCT04439123	Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04439123	A2
3.	NCT04742036	Capiasertib China PK Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04742036	A2
4.	NCT04087174	A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capiasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04087174	A1
5.	NCT03772561	Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03772561	A2
6.	NCT03310541	AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03310541	A3
7.	NCT02525068	A Study of Enzalutamide in Combination With AZD5363 in Patients With mCRPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02525068	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
8.	NCT02451956	Study of AZD5363 in Combination With Paclitaxel, in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients Harboring PIK3CA Mutation and/or PIK3CA Amplification as a Second-line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02451956	A1
9.	NCT02423603	PAKT: AZD5363 in Combination With Paclitaxel in Triple-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02423603	A1
10.	NCT03997123	Capivasertib+Paclitaxel as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic TNBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03997123	A1
11.	NCT02338622	Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02338622	A2
12.	NCT02449655	Trial of AZD5363 Plus Paclitaxel AZD2014 Plus Paclitaxel in Biomarker Negative (PIK3CA/MEK/RAS/TP53/MET) Gastric Adenocarcinoma Patients as Second-line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02449655	A1
13.	NCT02208375	mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02208375	A1
14.	NCT02121639	Open Label Phase I/Randomised, Double Blind Phase II Study in mCRPC of AZD5363 In Combination With DP Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02121639	A1
15.	NCT02077569	AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02077569	A1
16.	NCT01992952	Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01992952	A1
17.	NCT01895946	Comparison of Two Formulations of AZD5363 and the Effect of Food on Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01895946	A2
18.	NCT01692262	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 in Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01692262	A1
19.	NCT05008055	Study of Capivasertib in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008055	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
20.	NCT01625286	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01625286	A1
21.	NCT01353781	Open Label Phase 1 Study in Japan for Patient With Advanced Solid Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01353781	A5
22.	NCT03660826	Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capivasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03660826	A1
23.	NCT01226316	Safety, Tolerability & Potential Anti-cancer Activity of Increasing Doses of AZD5363 in Different Treatment Schedules. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01226316	A5
24.	NCT04712396	A Study to Assess How Itraconazole Affects the Uptake and Elimination of Capivasertib in the Body. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04712396	A1
25.	NCT02576444	OLAParib COmbinations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02576444	A2
26.	NCT04958226	A Study to Assess the Effect of Capivasertib on Midazolam in Patients With Advanced Solid Tumours. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958226	A2
27.	NCT02523014	Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capivasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02523014	A1
28.	NCT04493853	Capivasertib+Abiraterone as Treatment for Patients With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer and PTEN Deficiency. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04493853	A1
29.	NCT04944771	Study to Assess the Effect of Food and Acid Reducing Agents on the Absorption of Capivasertib in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04944771	A1
30.	NCT05348577	Study of Capivasertib + Docetaxel vs Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05348577	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
31.	NCT03801369	Olaparib in Combination With Either Durvalumab, Selumetinib, or Capivasertib or Ceralasertib Alone in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03801369	A1
32.	NCT04862663	Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04862663	A2
33.	NCT05720260	Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05720260	A1
34.	NCT05593497	A Single-Arm Phase II Study of Neoadjuvant Intensified Androgen Deprivation (Leuprolide and Abiraterone Acetate) in Combination With AKT Inhibition (Capivasertib) for High-Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05593497	A1
35.	NCT03182634	The UK Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic Choices (plasmaMATCH) Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03182634	A1
36.	NCT04556773	A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04556773	A2
37.	NCT03742102	A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742102	A1
38.	NCT02664935	National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02664935	A1
39.	NCT02299999	SAFIR02_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02299999	A2
40.	NCT02117167	SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02117167	A1
41.	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465060	A5

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
42.	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03616587	A1
43.	NCT05455619	Evexomostat Plus PI3K or AKT Inhibitor and Fulvestrant in Women With a PI3K Alteration and HR+/Her2- Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455619	A1
44.	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Bevacizumab and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05039801	A2
45.	NCT05563220	Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05563220 ;	A2
46	NCT03903835	A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03903835 ;	A1
EU-CTR¹			
1.	2011-006312-31	AstraZeneca AB. A Phase I/II, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006312-31	A1
2.	2012-005019-14	University of Nottingham. The short term effects of an AKT inhibitor (AZD5363) on biomarkers of the AKT pathway and anti-tumour activity in a breast cancer paired biopsy study (STAKT Trial). 2013 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A1
3.	2013-000898-68	Velindre NHS Trust. A phase 1b/2 randomised placebo controlled trial of fulvestrant +/- AZD5363 in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with a third generation aromatase inhibitor. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000898-68	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
4.	2013-001521-43	Queen Mary University of London. A Phase II, double blind, randomised, placebo-controlled study of the AKT inhibitor AZD5363 in combination with paclitaxel in triple-negative advanced or metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001521-43	A1
5.	2013-001652-36	UNICANCER. Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A2
6.	2013-001653-27	UNICANCER. Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic non small cell lung cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001653-27	A1
7.	2013-004091-34	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34	A1
8.	2014-000814-73	University of Birmingham. National Lung Matrix Trial: Multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73	A1
9.	2014-003811-13	Antoni van Leeuwenhoek - Netherlands Cancer Institute. Selecting cancer patients for treatment using Tumor Organoids, the SENSOR study. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1
10.	2018-000764-29	AstraZeneca AB. A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapi. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11.	2018-002350-78	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	A1
12.	2018-004687-64	AstraZeneca AB. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiivasertib + Paclitaxel Versus Placebo + Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Histologically Confirm. 2019 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004687-64	A1
13.	2020-000346-33	AstraZeneca AB. Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing Efficacy and Safety of Capiivasertib+Abiraterone Versus Placebo+Abiraterone as Treatment for Patients with DeNovo Metastatic Ho. 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
14.	2020-004637-20	AstraZeneca AB. A Phase Ib/III Randomised Study of Capiivasertib plus CDK4/6i and Fulvestrant versus Placebo plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Rec. 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2
15.	2021-000870-27	AstraZeneca AB. A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capiivasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL). 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27	A1
16.	2021-005201-27	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients with Metastatic Cas. 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
17.	2021-005850-27	Oslo University Hospital. An open label phase II trial in hormone receptor positive breast cancer patients randomized to neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab (if ViRP signature positive) followed by endocrin. 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005850-27	A2
CTIS¹			
1.	2023-504997-39-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruiting - A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capiwasertib plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292)	A2
4.	2023-509292-17-00	GBG Forschungs GmbH. Authorised, not started - Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer- LOBSTER https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509292-17-00?lang=en	A1
5.	2023-504998-20-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504998-20-00?lang=en	A1
6.	2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. Ongoing, recruiting - ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506857-40-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
7.	2023-505009-17-00	AstraZeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiivasertib + Paclitaxel Versus Placebo + Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Histologically Confirmed, Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (CAPItello-290) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505009-17-00?lang=en	A1
8.	2023-505690-33-00	Astrazeneca AB. Ongoing, recruitment ended - A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with Other Anti-cancer Agents in Patients with Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505690-33-00?lang=en	A2
9.	2024-516386-36-00	AstraZeneca AB. Authorised, not started - A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capiivasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516386-36-00?lang=en	A1
WHO-ICTRP¹			
1.	CTIS2023-504997-39-00	AstraZeneca AB. Phase Ib/III Study of Capiivasertib + CDK4/6 Inhibitors + Fulvestrant as Treatment for Advanced/Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-292). 2023 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504997-39-00;	A2
2.	CTIS2023-504998-20-00	AstraZeneca AB. Capiivasertib + Abiraterone as Treatment for Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281). 2024 https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504998-20-00	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
3.	CTIS2023-506857-40-00	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome-adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. 2024; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506857-40-00	A1
4.	CTIS2023-509292-17-00	GBG Forschungs GmbH. Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer-LOBSTER. 2024; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509292-17-00	A1
5.	CTRI/2020/09/027668	AstraZeneca AB. To evaluate effect of Capivasertib (along with standard of care) in Metastatic Hormone sensitive prostate cancer. 2020 http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=46491	A1
6.	EUCTR2012-005019-14-GB	University of Nottingham. A study to investigate the safety and effectiveness of a new anti cancer treatment - AZD5363 and assess its ability to affect levels of key proteins in cancer cells prior to the surgical removal of breast cancer. 2013 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A1
7.	EUCTR2013-000898-68-GB	Velindre NHS Trust. Fulvestrant +/- Akt inhibition in advanced aromatase inhibitor resistant breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000898-68	A1
8.	EUCTR2013-001521-43-GB	Queen Mary University of London. A Phase II, randomised, placebo-controlled study of paclitaxel in combination with the AKT inhibitor AZD5363 in triple-negative advanced or metastatic breast cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001521-43	A1
9.	EUCTR2013-001652-36-FR	UNICANCER. . 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001652-36	A2
10.	EUCTR2013-004091-34-GB	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A trial of the combination treatment enzalutamide and AZD5363 for patients with advanced prostate cancer. 2014 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
11.	EUCTR2014-003811-13-NL	Antoni van Leeuwenhoek - Netherlands Cancer Institute. Improving treatment selection in patients with cancer using a personalized screening test. 2016 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1
12.	EUCTR2018-000764-29-GB	AstraZeneca AB. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
13.	EUCTR2018-000764-29-PL	AstraZeneca AB. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
14.	EUCTR2018-004687-64-SE	AstraZeneca AB. Phase III Study of Capiwasertib + Paclitaxel versus Placebo + Paclitaxel as First line Treatment for Patients with Locally Advanced or Metastatic Triple-negative Breast Cancer. 2019 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004687-64	A1
15.	EUCTR2018-002350-78-SE	Karolinska Institutet. ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven. 2018 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78	A1
16.	EUCTR2020-000346-33-BG	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients in patients with newly diagnosed, previously untreated Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) biomarker deficiency (CAPItello-281). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
17.	EUCTR2020-000346-33-NL	AstraZeneca AB. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients in patients with newly diagnosed, previously untreated Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) biomarker deficiency (CAPItello-281). 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000346-33	A1
18.	EUCTR2020-004637-20-SE	AstraZeneca AB. Phase Ib/III Study of Capiivasertib + Palbociclib + Fulvestrant as Treatment for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer (CAPItello-292). 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	A2
19.	EUCTR2021-000870-27-ES	AstraZeneca AB. A phase 2 trial to study safety and efficacy of Capiivasertib in patients with blood cancer where disease or cancer cell grows after a period of remission or response to treatment does not last very long. 2021 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27	A1
20.	EUCTR2021-005201-27-CZ	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capiivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
21.	EUCTR2021-005201-27-ES	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capiivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1
22.	EUCTR2021-005201-27-GR	AstraZeneca AB. Phase III Study assessing the efficacy and safety of Capiivasertib + Docetaxel versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005201-27	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
23.	ISRCTN15620353	AstraZeneca (Sweden). A study in healthy male volunteers to assess how the radiolabelled test medicine enters, is broken down and is removed from the body when given by mouth in the form of a tablet and liquid, and when given by short infusion into a vein. 2022 https://www.isrctn.com/ISRCTN15620353	A1
24.	ISRCTN16945804	Institute of Cancer Research. plasmaMATCH: A clinical trial aiming to assess the safety and activity of targeted treatments in patients with advanced breast cancer where the targetable mutation is identified through circulating tumour DNA screening. 2016 https://www.isrctn.com/ISRCTN16945804	A1
25.	ISRCTN38344105	University of Birmingham. National Lung Matrix Trial: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. 2015 https://www.isrctn.com/ISRCTN38344105	A1
26.	ISRCTN69139368	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. An open label phase I/randomised, double-blind phase II study in metastatic castration resistant Prostate Cancer of AZD5363 in combination with Docetaxel and prednisolone chemotherapy (ProCAID). 2014 https://www.isrctn.com/ISRCTN69139368	A1
27.	JPRN-jRCT2031220034	Hibi Kazushige. A Phase Ib/III, Open-label, Randomised Study of Capiwasertib Plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant Versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292). 2022 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220034 ;	A2
28.	JPRN-jRCT2031220214	Hibi Kazushige. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220214	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
29.	JPRN-jRCT2080221764	AstraZeneca KK. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 Under Adaptable Dosing Schedules in Japanese Patients With Advanced Solid Malignancies. 2012 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080221764	A5
30.	JPRN-jRCT2080222418	AstraZeneca. BEECH. 2014 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222418	A1
31.	JPRN-jRCT2080222792	AstraZeneca KK. A Phase 1, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 uUnder Adaptable Dosing Schedules in Patients With Advanced Solid Malignancies. 2015 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222792	A5
32.	JPRN-jRCT2080225034	AstraZeneca KK. CAPItello-290. 2020 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225034	A1
33.	NCT01353781	AstraZeneca. Open Label Phase 1 Study in Japan for Patient With Advanced Solid Malignancies. 2011 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01353781	A5
33.	NCT01625286	AstraZeneca. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Paclitaxel in Breast Cancer Patients. 2012 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01625286	A1
35.	NCT01692262	AstraZeneca. Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 in Prostate Cancer. 2012 http://clinicaltrials.gov/show/NCT01692262	A1
36.	NCT01895946	AstraZeneca. Comparison of Two Formulations of AZD5363 and the Effect of Food on Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability. 2013 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01895946	A2
37.	NCT01992952	Velindre NHS Trust. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer. 2013 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992952	A1
38.	NCT02077569	University of Nottingham. AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer. 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02077569	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
39.	NCT02117167	UNICANCER. SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117167	A1
40.	NCT02208375	M.D. Anderson Cancer Center. mTORC1/2 Inhibitor AZD2014 or the Oral AKT Inhibitor AZD5363 for Recurrent Endometrial and Ovarian. 2014 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02208375	A1
41.	NCT02338622	Royal Marsden NHS Foundation Trust. Trial of Olaparib in Combination With AZD5363 (ComPAKT). 2014 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02338622	A2
42.	NCT02449655	Samsung Medical Center. Trial of AZD5363 Plus Paclitaxel /AZD2014 Plus Paclitaxel in Biomarker Negative (PIK3CA/MEK/RAS/TP53/MET) Gastric Adenocarcinoma Patients as Second-line Chemotherapy. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02449655	A1
43.	NCT02451956	Samsung Medical Center. Study of AZD5363 in Combination With Paclitaxel, in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients Harboring PIK3CA Mutation and/or PIK3CA Amplification as a Second-line Chemotherapy. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451956	A1
44.	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). 2015 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060	A5
45.	NCT02523014	Alliance for Clinical Trials in Oncology. Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capiwasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02523014	A1
46.	NCT02576444	Joseph Paul Eder. OLAParib COmbinations. 2015 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576444	A2
47.	NCT03310541	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations. 2017 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03310541	A3

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
48.	NCT03616587	AstraZeneca. Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer. 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03616587	A1
49.	NCT03660826	National Cancer Institute (NCI). Testing the Combination of Olaparib and Durvalumab, Cediranib and Durvalumab, Olaparib and Capivasertib, and Cediranib Alone in Recurrent or Refractory Endometrial Cancer Following the Earlier Phase of the Study That Tested Olaparib and Cediranib in Comparison to Cediranib Alone, and Olaparib Alone. 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03660826	A1
50.	NCT03772561	Singapore National University Hospital. Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. 2018 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03772561	A2
51.	NCT03801369	OHSU Knight Cancer Institute. Olaparib in Combination With Either Durvalumab, Selumetinib, or Capivasertib or Ceralasertib Alone in Treating Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03801369	A1
52.	NCT03903835	Karolinska Institutet. ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03903835	A1
53.	NCT04087174	AstraZeneca. A Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capivasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer. 2019 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04087174	A1
54.	NCT04439123	National Cancer Institute (NCI). Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y). 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04439123	A2
55.	NCT04556773	AstraZeneca. A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556773	A2
56.	NCT04712396	AstraZeneca. A Study to Assess How Itraconazole Affects the Uptake and Elimination of Capivasertib in the Body. 2020 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04712396	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
57.	NCT04742036	AstraZeneca. Capivasertib China PK Study. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04742036	A2
58.	NCT04862663	AstraZeneca. Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292). 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862663	A2
59.	NCT04944771	AstraZeneca. Study to Assess the Effect of Food and Acid Reducing Agents on the Absorption of Capivasertib in Healthy Participants. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04944771	A1
60.	NCT04958226	AstraZeneca. A Study to Assess the Effect of Capivasertib on Midazolam in Patients With Advanced Solid Tumours. 2021 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04958226	A2
61.	NCT05039801	M.D. Anderson Cancer Center. IACS-6274 With or Without Bevacizumab and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Solid Tumors. 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05039801	A2
62.	NCT05348577	AstraZeneca. Study of Capivasertib + Docetaxel vs Placebo + Docetaxel as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2022 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05348577	A1
63.	NCT05419401	AstraZeneca. A Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of [14C]AZD5363 (Capivasertib). 2022 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05419401	A1
64.	NCT05563220	Inc. Stemline Therapeutics. Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer. 2022 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05563220	A2
65.	NCT05593497	VA Office of Research and Development. A Single-Arm Phase II Study of Neoadjuvant Intensified Androgen Deprivation (Leuprolide and Abiraterone Acetate) in Combination With AKT Inhibition (Capivasertib) for High-Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. 2022 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05593497	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
66.	NCT05720260	National Taiwan University Hospital. Immunotherapy, Hormone Therapy, and AKT Inhibitor for Premenopausal ER Positive MBC. 2023 https://clinicaltrials.gov/show/NCT05720260	A1
67.	NL-OMON37581	Astra Zeneca. A Phase I/Ib, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer; Followed by a Randomised Expansion of AZD5363 when Combined with Paclitaxel vs. Paclitaxel plus Placebo in Patients with ER-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer, Stratified by PIK3CA Mutation Status (BEECH). 2012 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/37581	A1
68.	NL-OMON40390	Astra Zeneca. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Compare Two Dosage Formulations of AZD5363 and to Establish the Effect of Food on the Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability of AZD5363 in Patients with Advanced Solid Malignancies (OAK). 2013 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/40390	A2
69.	NL-OMON43802	Astra Zeneca. A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 under Adaptable Dosing Schedules in Patients with Advanced Solid Malignancies. 2010 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/43802 ;	A5
70.	NL-OMON52862	Astra Zeneca. A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capiwasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPItello-281). 2020 https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/52862 ;	A1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
71.	PER-039-20	AstraZeneca AB. A PHASE III DOUBLE-BLIND RANDOMISED STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPIVASERTIB + PACLITAXEL VERSUS PLACEBO + PACLITAXEL AS FIRST-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH HISTOLOGICALLY CONFIRMED, LOCALLY ADVANCED (INOPERABLE) OR METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (TNBC) (CAPITELLO-290). 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=039-20	A1
72.	PER-049-20	AstraZeneca AB. A PHASE III DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF CAPIVASERTIB + ABIRATERONE VERSUS PLACEBO + ABIRATERONE AS TREATMENT FOR PATIENTS WITH DE NOVO METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER (MHSPC) CHARACTERISED BY PTEN DEFICIENCY (CAPITELLO-281). 2020 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=049-20	A1
73.	PER-092-13	ASTRAZENECA - PERU. 2014 https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=092-13	A1
<p>¹ 16 identifizierte Studien in EU-CTR, 7 in CTIS und wurden bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert. Alle im WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden bereits bei clinicaltrials.gov, EU-CTR oder CTIS identifiziert. Insgesamt wurden 50 Studien in der Registersuche identifiziert</p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CAPItello-291

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Phase-III-Studie CAPItello-291 untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Capivasertib + Fulvestrant (FUL) im Vergleich zu Placebo + FUL bei Patient:innen mit Hormonrezeptor-positivem(HR+)/Humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative</i>, HER2-), lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom (= fortgeschrittenes Mammakarzinom [<i>Advanced Breast Cancer</i>, aBC]) nach Wiederauftreten oder Progression der Erkrankung während oder nach einer Aromatase-Inhibitor-(AI)-Therapie mit oder ohne Cyclin-abhängige Kinase(<i>Cyclin-dependent Kinase</i>, CDK)4/6-Inhibitor.</p> <p>Capivasertib ist ein selektiver Inhibitor aller drei Isoformen der Serin/Threonin-spezifischen Proteinkinase <i>Ak Strain Transforming</i> (AKT). Damit setzt Capivasertib zentral unterhalb der Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-kinase (PI3K)-Komponente des PI3K/AKT/<i>Phosphatase and Tensin Homolog</i> (PTEN)-Signalwegs an und kann eine Hyperaktivierung des Signalwegs nicht nur bei Patient:innen mit <i>AKT1</i>-Funktionsgewinnmutationen kompensieren, sondern auch bei Patient:innen mit Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-kinase <i>Catalytic Subunit alpha</i> (<i>PIK3CA</i>)-Funktionsgewinnmutationen oder Funktionsverlust von <i>PTEN</i>.</p> <p>Aufgrund des zugrundeliegenden Wirkmechanismus von Capivasertib wird differenziert zwischen einer unselektierten Population (im Folgenden "Gesamtpopulation") und einer molekular definierten Subpopulation mit Tumoren, in denen mindestens eine <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alteration nachgewiesen werden konnte (im Folgenden als "<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation" bezeichnet).</p> <p>Weiterhin teilt sich die Studie in eine globale Kohorte und eine China-Erweiterungskohorte, wobei letztere spezifisch nach den Anforderungen der <i>China Food and Drug Administration/ The National Medical Products Administration</i> (NMPA) ausgewertet wird. Die Auswertung der beiden Kohorten erfolgte in separaten klinischen Studienberichten (<i>Clinical Study Reports</i>, CSRs) und die Datenschnitte (<i>Data Cut-Offs</i>, DCOs) fanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt. Patient:innen, die vor dem <i>Last Patient First Visit</i> (LPFV) der globalen Kohorte in die China-Erweiterungskohorte randomisiert wurden, sind sowohl Bestandteil der globalen Kohorte als auch der China-Erweiterungskohorte.</p> <p>Die Studie ist darauf ausgelegt, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Capivasertib + FUL und Placebo + FUL für das Progressionsfreie Überleben (<i>Progression-free Survival</i>, PFS) in der Gesamtpopulation sowie der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation und das Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in der Gesamtpopulation zu zeigen. Das OS in der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation wird ebenfalls bewertet.</p> <p><u>Hypothese:</u></p> <p>Das Ziel der Studie CAPItello-291 ist die Evaluation der Effektivität und Sicherheit von Capivasertib in Kombination FUL gegenüber Placebo in Kombination mit FUL in der Gesamtpopulation sowie in der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation. Die formale statistische Analyse wird die folgenden Haupthypothesen testen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Null-Hypothese: Kein Unterschied zwischen den Studienarmen • Alternative Hypothese: Unterschied zwischen den Studienarmen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><i>Die nachfolgend aufgelisteten Änderungen erfolgten vor jeglichen Amendments der jeweiligen klinischen Studienprotokolle (Clinical Study Protocols, CSPs) der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte.</i></p> <p><u>Globale Kohorte: Änderungen im Rahmen des freiwilligen Harmonisierungsverfahrens für klinische Prüfungen der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) – VHP-Version (11. Mai 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung eines Echokardiogramms (ECHO)/ <i>Multiple-Gated-Acquisition-Scan</i> (MUGA) alle 12 Wochen (+4 Wochen) und bei Abbruch der Capivasertib/Placebo-Behandlung, um die kardiale Sicherheit zu überwachen und eine asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion zu erkennen. • Die Beschreibung des unabhängigen Datenüberwachungskomitees (<i>Independent Data Monitoring Committees, IDMC</i>) wurde erweitert, um die Zusammensetzung und die Rolle des IDMC (in Übereinstimmung mit der <i>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on Data Monitoring Committees</i>) aufzunehmen und den Leser für weitere Einzelheiten auf die IDMC-Charta zu verweisen. • Echte Abstinenz wurde als akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung für männliche Patient:innen hinzugefügt, um eine Angleichung an die akzeptierten Methoden für weibliche Patient:innen zu erreichen. • Verdeutlichung, dass der Fehler vom Typ I unter Verwendung der Spiessens-Debois-Methode bei 5 % kontrolliert wird, wenn eine Interimsanalyse einbezogen und die Bonferroni-Methode verwendet wird. Abbildung 4 wurde aktualisiert, um

		<p>klarzustellen, dass die OS-Interimsanalyse die dritte zu prüfende Nullhypothese ist.</p> <p><u>China-Erweiterungskohorte: Erstellung der China Local Version 1.0. (03. August 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Aufbewahrungszeit von Tumorproben gemäß der neuen chinesischen <i>Good Clinical Practice (GCP)</i>, die im April 2020 veröffentlicht wurde. <p><i>Die nachfolgend aufgelisteten Änderungen sind sowohl innerhalb von Amendments des CSP der globalen Kohorte als auch des CSP der China-Erweiterungskohorte erfolgt.</i></p> <p><u>Globale Kohorte Amendment 1 (Version 2.0, 03. Juni 2021)/ China-Erweiterungskohorte Amendment 1 (Version 2.0, 29. Juni 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Verabreichung von Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon(LHRH)-Agonisten bei prä- oder perimenopausalen Frauen, welche vor oder am Tag 1 des Zyklus 1 beginnen soll. • Es wurde aktualisiert, dass Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und Östradiol bei prä- und perimenopausalen Frauen (gemäß Einschlusskriterien) beim Screening, an Tag 1 jedes Zyklus und, wenn klinisch indiziert, monitoriert werden. Für postmenopausale Frauen erfolgt die Monitorierung nur beim Screening und, wenn klinisch indiziert. • Es wurde ein Unterabschnitt für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse hinzugefügt. • Text zur Spezifizierung der hierarchischen Testreihenfolge hinzugefügt, um die sekundären Endpunkte nach dem OS zu testen. • Neue Anhänge für Änderungen im Zusammenhang mit der Mitigation von Studienunterbrechungen und Anweisungen für den Ausbruch von der Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>Coronavirus disease-2019; COVID-19</i>) wurden hinzugefügt. <p><u>Globale Kohorte Amendment 2 (Version 3.0, 29. Juni 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass <i>Full Analysis Set (FAS)</i> aus allen randomisierten Patient:innen der Studie besteht, außer denjenigen, die in China nach dem LPFV der globalen Kohorte randomisiert wurden. • Die Referenz mit Bezug auf die Analyse der asiatischen Population wurde entfernt. <p><u>Globale Kohorte Amendment 3 (Version 4.0, 07. Februar 2022)/ China-Erweiterungskohorte Amendment 2 (Version 3.0, 07. Februar 2022):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der PFS-Interimanalyse für die Gesamtpopulation, um an die Änderung der dualen primären Endpunkte des PFS in
--	--	---

		<p>der Gesamtpopulation und der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation anzupassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der primären Zielkriterien. Die Studie wurde mit einem α-Split zwischen der Gesamtpopulation und der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation konzipiert, jedoch wurde nur die Gesamtpopulation als primärer Endpunkt definiert. Um die Nomenklatur konsistent mit der Intention des Multiplen Testverfahrens (<i>Multiple Testing Procedure</i>, MTP) zu halten, wurde das primäre Zielkriterium in dual primär umbenannt, d. h. PFS in der Gesamtpopulation und in der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation. • Duplikation aller sekundären Zielkriterien (außer Pharmakokinetik [PK]), d. h. Untersuchung sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation zur Angleichung an die dual primären Endpunkte. • Die Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>, ORR) wurde zu den explorativen Zielkriterien und eine Definition zum Endpunkt hinzugefügt. • Aktualisierung des MTP. Mit Entfernung der PFS-Interimsanalyse wird das ursprünglich für die PFS-Interimsanalyse vorgesehene α von 0,1 % nun für den Test des PFS in der Gesamtpopulation verwendet. Um die Erfolgchancen beim PFS in der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation zu maximieren, wurde der MTP so aktualisiert, dass ein α-Recycling vom PFS in der Gesamtpopulation auf die <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation möglich ist, wobei der Spiessen-Debois-Ansatz auf die <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation unter Verwendung der Korrelation zwischen der Gesamtpopulation und der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation angewendet wird. Die Testsequenz der wichtigsten sekundären Endpunkte wurde angepasst, um der folgenden hierarchischen Ordnung zu entsprechen: OS in der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation, OS in der Gesamtpopulation, ORR in der Gesamtpopulation, ORR in der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation. • Aktualisierungen der Studiendesign-Charakteristika in Tabelle 13 und Tabelle 14 zur Berücksichtigung der Aktualisierungen des MTP. • Die Definition des FAS sowie des Sicherheitsanalysesets (<i>Safety Analysis Set</i>, SAS) der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation der China-Erweiterungskohorte wurde zusammen mit einem aktualisierten Zeitplan für die Wirksamkeitsanalyse für diese Kohorte hinzugefügt, um sie mit der aktualisierten geplanten Analyse für die globale Kohorte in Einklang zu bringen.
--	--	--

		<p><u>Globale Kohorte Amendment 4 (Version 5.0, 08. August 2023):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diese Änderung wird auf Grundlage der in der Richtlinie 2001/20/EC Artikel 10(a) des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union sowie der in der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Clinical Trials Regulation [CTR]) über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln Artikel 2 Absatz 2(13) festgelegten Kriterien als nicht wesentlich angesehen, da sie weder die Sicherheit oder die körperliche/geistige Unversehrtheit der Patient:innen noch den wissenschaftlichen Wert der Studie wesentlich beeinflussen. <p><u>Änderungen geplanter Analysen:</u></p> <p>Änderungen des Statistischen Analyseplans (<i>Statistical Analysis Plan, SAP</i>) wurden aus Konsistenzgründen mit den jeweils aktuellen Versionen der CSPs implementiert. Weiterhin sind folgende Abweichungen hervorzuheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Definitionen von <i>Time to Definitive Deterioration (TTD)</i> und <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i> um Details für die Programmierung zur Verdeutlichung der Ableitung. • Ergänzung der Pooling-Strategie um die zusätzliche Anforderung von zwei Reaktionen/Ereignissen in beiden Studienarmen innerhalb jedes Stratums, um sicherzustellen, dass die Analyse aussagekräftig ist. • Entfernung des p-Werts für die <i>Mixed Model Repeated Measures (MMRM)</i>-Analyse, da der Endpunkt nicht im MTP für die Multiplizitätskontrolle enthalten ist. • Ergänzung um neue Sicherheitsanalysen zur Dosisauswahl und Überdosierung zur weiteren Charakterisierung der Dosis; Ergänzung von Auswertungen für das medizinische Konzept und für die <i>Standardised MedDRA Queries (SMQ) Torsades de pointes</i>. • Präzisierung der Biomarker-Testung zur Bestimmung der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation. • Entfernung der <i>best overall response</i>-Analyse für Patientenberichteten Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome, PRO</i>), da dessen Wert aus der Perspektive der Patient:innen fraglich ist. • Aktualisierung der Definition der TTD der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>health related quality of life, HRQoL</i>) und der Zensierungsregeln für die TTD von PROs: Die Zensur für den Beginn einer nachfolgenden Therapie wird für die Angleichung an die MMRM-Analyse entfernt. Patient:innen mit nicht auswertbarem oder fehlendem Ausgangswert, oder Ausgangswert außerhalb der Grenzen von 10 bis 90 werden ausgeschlossen.
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ableitung der <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer-specific Module (QLQ-BR23)</i>-Score-Transformation spezifiziert; bedeutsame Veränderung der Funktionsskalen hinzugefügt; Details zu Nennern hinzugefügt; Supportive Analysen zur mittleren Veränderung gegenüber Baseline werden nicht benötigt. Die Klarstellung erfolgte zum Zweck der Programmierung. • Aktualisierung der Definition erwarteter Fragebögen; Zusammenfassungen über die Zeit müssen mit mindestens 20 Patient:innen pro Studienarm berichtet werden: Die Aktualisierungen wurden vorgenommen, um die zweite Progression während des <i>PRO-Follow-up</i> zu berücksichtigen; Zusammenfassungen im Zeitverlauf werden nur vorgelegt, wenn eine ausreichende Anzahl von Beobachtungen gesammelt wurde. Angepasst an den Ansatz für die Sicherheitsendpunkte. • Tatsächliche Exposition auf der Grundlage der vorgesehenen Exposition und Dauer der Unterbrechungen für FUL entfernt. • Reihenfolge des Wegfalls von Stratifikationsfaktoren in der Pooling-Strategie aktualisiert: CDK4/6 wird als letzter Faktor gestrichen, um seine Bedeutung widerzuspiegeln. • Liste der Subgruppenkategorien aktualisiert; kleine Subgruppenkategorien können kombiniert werden: Aufnahme von viszeralen Metastasen und Raucheranamnese, Angabe der Quelle für Untergruppen mit Lebermetastasen, Aufnahme von mehr als 3 vorherigen Therapielinien; Kategorien mit wenigen Daten werden kombiniert; Kategorien der Ethnie hinzugefügt • Subgruppenanalysen innerhalb der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation entfernt; Details zu OS hinzugefügt: Das OS wird nach allen Subgruppen wie beim PFS analysiert, einschließlich des Genmutationsstatus; die Subgruppenanalyse innerhalb der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation ist jedoch nicht erforderlich. Dieser Fehler wird mit der aktuellen Aktualisierung korrigiert. Die Schätzungen für das OS werden aufgrund der längeren Beobachtungszeit zu anderen Zeitpunkten als für das PFS berichtet. • Ansatz für Datenzusammenfassungen im Falle unzureichender Daten hinzugefügt: Der Einfachheit halber wird die Schwelle von 20 Beobachtungen pro Studienarm bei einer Visite anstelle von übermäßig fehlenden Daten verwendet. • <i>Patient Global Impression of Severity (PGI-S)</i> und <i>Patient Global Impression of Change (PGI-C)</i> wurden als optionale explorative Endpunkte aufgeführt; ihr Hauptzweck ist es, als Anker für Analysen zu dienen, um aussagekräftige Veränderungen im <i>EORTC 30-Items Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)</i> und BR23 zu untersuchen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><i>Patient:innen können nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle der Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien zutreffen.</i></p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p><u>Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zur Unterzeichnung einer Einverständniserklärung fähig, inklusive der Einhaltung der in der ICF und im klinischen Studienprotokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen. 2. Vorlage einer unterzeichneten und datierten schriftlichen ICF vor jeglichen vorgeschriebenen studienspezifischen Untersuchungen, Probenahmen und Analysen. 3. Für die Teilnahme an der optionalen explorativen genetischen und/oder Biomarker-Untersuchung war die Vorlage einer datierten und unterzeichneten schriftlichen genetischen und/oder Biomarker-Einwilligung vor der Entnahme der Probe(n) erforderlich. <p>Falls Patient:innen die Teilnahme an der optionalen explorativen genetischen und/oder der optionalen Biomarker-Untersuchung abgelehnt haben, bestanden für die Patient:innen weder Strafe noch Nachteile. Die Patient:innen wurden nicht von anderen Aspekten der Studie ausgeschlossen.</p> <p><u>Alter</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Die Patient:innen mussten zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der ICF ≥ 18 Jahre (in Japan ≥ 20 Jahre) alt sein. <p><u>Art der Patienten und Krankheitsmerkmale</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Erwachsene Frauen, prä-/perimenopausal und/oder postmenopausal, und erwachsene Männer <ul style="list-style-type: none"> • Prämenopausale Frauen (und perimenopausale Frauen, welche nicht die u. g. Kriterien für postmenopausale Frauen erfüllten) konnten bei Eignung für die Behandlung mit einem LHRH-Agonisten eingeschlossen werden. Die Patientinnen mussten vor oder an Tag 1 des Zyklus 1 mit der gleichzeitigen Behandlung mit einem LHRH-Agonisten begonnen haben und bereit sein, diese für die Dauer der Studie fortzusetzen. • Postmenopausale Frauen waren definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. Alter ≥ 60 Jahre, ODER b. Alter < 60 Jahre und seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch nach Beendigung aller exogenen Hormon-Behandlungen, Chemotherapien, Unterdrückung der Eierstockfunktion, Tamoxifen-Behandlung o. ä. Diese Patientinnen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sollten weiterhin bestätigte Serumwerte von Östradiol und FSH innerhalb des Standard-Laborreferenzbereichs für postmenopausale Frauen aufweisen, ODER</p> <p>c. Dokumentierte bilaterale Ovariectomie</p> <p>6. Histologisch bestätigtes HR+/HER2- Mammakarzinom, welches anhand der letzten Tumorprobe (primär oder metastasierend) gemäß den Leitlinienempfehlungen der <i>American Society of Clinical Oncology</i> und des <i>College of American Pathologists</i> [77, 78] bestimmt wurde. Zur Klassifizierung als HR+ Erkrankung, musste ein Östrogenrezeptor-positiver (<i>Estrogen Receptor-positive, ER+</i>)-Status mit oder ohne Koexpression des Progesteronrezeptors (PR) vorliegen. Demnach mussten die Tumore folgende Eigenschaften erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ER+, definiert als ≥ 1 % der Tumorzellen, die sich mittels Immunhistochemie (IHC) positiv für ER färben, oder, falls kein Prozentsatz verfügbar ist, ein Allred-IHC-Score von $\geq 3/8$, • Progesteronrezeptor-positiv, definiert als ≥ 1 % der Tumorzellen, die sich mittels IHC positiv für Progesteronrezeptor färben, oder, falls kein Prozentsatz verfügbar ist, ein Allred-IHC-Score von $\geq 3/8$; oder Progesteronrezeptor-negativ, definiert als < 1 % der Tumorzellen, die sich mittels IHC positiv für Progesteronrezeptor färben, oder, falls kein Prozentsatz verfügbar ist, ein Allred-IHC-Score von $\leq 2/8$; oder Progesteronrezeptor unbekannt, UND • HER2- definiert als eine IHC-Intensität von 0 oder 1+ oder eine IHC-Intensität von 2+ sowie kein Nachweis einer Amplifikation bei ISH, oder, falls keine IHC durchgeführt wurde, kein Nachweis einer Amplifikation bei in-situ-Hybridisierung (ISH). <p>7. Metastasierte oder lokal fortgeschrittene Erkrankung (die nicht für eine Resektion mit kurativer Absicht geeignet war) mit radiologischem oder objektivem Nachweis für ein Wiederauftreten oder eine Progression der Erkrankung (das Mammakarzinom sollte während oder nach der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben). Demnach waren keine Patient:innen zugelassen, die nach einem möglichen <i>Down-Staging</i> des Tumors durch die Studienbehandlung für chirurgische oder ablativ Verfahren als geeignet angesehen werden konnten.</p> <p>8. Die Patient:innen mussten mit einem AI-basierten Regime (Einzelwirkstoff oder in Kombination) behandelt worden sein und Folgendes aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologischer Nachweis eines Rezidivs oder einer Progression des Mammakarzinoms während der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer (neo-)adjuvanten Behandlung mit einem AI, ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologischer Nachweis einer Progression während einer früheren AI-Behandlung, die als Behandlungslinie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom eingesetzt wurde (dies musste nicht die unmittelbare Vortherapie sein). <p>9. Die Patient:innen mussten Folgendes aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine Läsion, die nicht zuvor bestrahlt wurde und die bei Studienbeginn mit einem längsten Durchmesser von ≥ 10 mm (außer Lymphknoten, die eine kurze Achse von ≥ 15 mm haben müssen) mit einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), das für genaue wiederholte Messungen geeignet war, bestimmt werden kann ODER • Bei Fehlen einer messbaren Erkrankung im Sinne der obigen Definition mindestens eine lytische oder gemischte (lytische + sklerotische) Knochenläsion, die mittels CT oder MRT bestimmt werden konnte; Patient:innen mit sklerotischen/osteoblastischen Knochenläsionen, die keine messbare Erkrankung aufwiesen, waren nicht teilnahmeberechtigt. <p>10. Die Patient:innen mussten nach Einschätzung des:r lokalen Prüf:ärztin für eine FUL-Therapie geeignet sein.</p> <p>11. Einwilligung in die Einreichung und Bereitstellung einer obligatorischen Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe (FFPE)-Tumorprobe für zentrale Tests. Bevorzugt war ein FFPE-Gewebeblock aus der letzten entnommenen Tumorprobe vor Randomisierung (Primär- oder Rezidivtumor). War die Bereitstellung eines Gewebeblocks nicht möglich, waren 30 (mindestens 20) frisch geschnittene, ungefärbte serielle Tumorpräparate vorzulegen. Die lokale pathologische Qualitätskontrolle musste vor der Randomisierung abgeschlossen sein, um sicherzustellen, dass die Probe für die <i>Next-Generation-Sequencing</i> (NGS)-Analyse geeignet war, basierend auf den Anforderungen im Handbuch für diagnostische Tests.</p> <p>12. Die Patient:innen mussten in der Lage sein, orale Medikamente zu schlucken und einzubehalten.</p> <p>13. ECOG-PS von 0 oder 1 mit keiner Verschlechterung in den letzten 2 Wochen und einer Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen.</p> <p><u>Reproduktion</u></p> <p>14. Prämenopausale Patient:innen mit ovarieller Suppression durch einen LHRH-Agonisten sollten sich bereit erklärt haben, zwei hochwirksame Methoden der akzeptierten Empfängnisverhütung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anzuwenden, um eine Schwangerschaft während der Studie und für 2 Jahre nach der letzten FUL-Dosis oder bis 16 Wochen nach Absetzen von Capivasertib/Placebo zu verhindern, je nachdem, welcher Fall später eintreten würde.</p> <p>15. Männliche Patient:innen sollten ab dem Zeitpunkt des Screenings bis 2 Jahre nach der letzten FUL-Dosis oder bis 16 Wochen nach Absetzen von Capivasertib/Placebo eine Barriere-Kontrazeption (d. h. Kondome) anwenden, je nachdem, was später eintreten würde. Männlichen Patient:innen, mit Kinderwunsch in der Zukunft, sollte geraten werden, vor Beginn der Studienbehandlung Spermien einfrieren zu lassen. HINWEIS: Weibliche Partner:innen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie während der Teilnahme ihrer Partner:innen an der Studie und für 2 Jahre nach der letzten FUL-Dosis oder bis 16 Wochen nach Absetzen von Capivasertib/Placebo, je nachdem, was später eintreten würde, eine akzeptierte Verhütungsmethode anwenden sollten.</p> <p>Ausschlusskriterien: <u>Medizinische Voraussetzungen</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine Krankheitslast, welche die Patient:innen nach bestem Ermessen des Prüfarztes für eine endokrine Therapie ungeeignet machte (z. B. symptomatische viszerale Erkrankung, die potentiell kurzfristig lebensbedrohlich war). 2. Bösartige Tumorerkrankungen außer Mammakarzinom innerhalb von 5 Jahren vor Beginn der Studienbehandlung (mit Ausnahme von angemessen behandeltem Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses, Nicht-melanotischem Hautkarzinom oder endometrioidem Gebärmutterkrebs im Stadium I). 3. Strahlentherapie mit einem breiten Bestrahlungsfeld innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung (Capivasertib/Placebo) und/oder Strahlentherapie mit einem begrenzten Bestrahlungsfeld zur Palliation innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung (Capivasertib/Placebo). 4. Größere chirurgische Eingriffe (außer dem Legen eines Gefäßzugangs) innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. 5. Mit Ausnahme von Alopezie, alle nicht behobenen Toxizitäten einer früheren Therapie mit einem <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE)-Grad von mehr als 1 zum Beginn der Studienbehandlung. 6. Rückenmarkskompression oder Hirnmetastasen, es sei denn, sie waren asymptomatisch, wurden behandelt, waren stabil und erforderten keine Steroide innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. 7. Leptomeningeale Metastasen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Interstitielle Lungenerkrankung in der medizinischen Vorgeschichte, medikamenteninduzierte interstitielle Lungenerkrankung, Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder Anzeichen einer klinisch aktiven interstitiellen Lungenerkrankung.</p> <p>9. Eines der folgenden kardialen Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittleres Ruhe-QT-Intervall, korrigiert nach der Fridericia-Formel (QTcF), von >470 ms aus drei aufeinanderfolgenden Elektrokardiogrammen (EKG). • Jegliche, klinisch bedeutsame Anomalien im Rhythmus, in der Erregungsleitung oder in der Morphologie des Ruhe-EKGs (z. B. kompletter Linksschenkelblock, Herzblock dritten Grades). • Jegliche Faktoren, die das Risiko einer Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls (QTc) oder das Risiko von Arrhythmien erhöhen, wie z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, Potenzial für <i>Torsades de pointes</i>, angeborenes langes QT-Syndrom, familiäre Vorgeschichte des langen QT-Syndroms oder ungeklärter plötzlicher Tod unter 40 Jahren oder jegliche Begleitmedikamente, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können. • Medizinische Vorgeschichte mit jeglichen der folgenden Verfahren oder Zustände in den vorangegangenen 6 Monaten: Koronararterien-Bypass, Angioplastie, vaskulärer Stent, Myokardinfarkt, Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz vom <i>New York Heart Association</i> (NYHA) Grad ≥ 2. • Unkontrollierte Hypotonie - systolischer Blutdruck von <90 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck (Diastolic Blood Pressure, DBP) von <50 mmHg. • Ejektionsfraktion des Herzens außerhalb des institutionellen Normalbereichs oder <50 % (je nachdem, welcher Wert höher ist), gemessen mittels Echokardiografie (oder MUGA, wenn eine Echokardiografie nicht durchgeführt werden kann oder nicht schlüssig ist). <p>10. Klinisch signifikante Anomalien des Glukosestoffwechsels, definiert durch eine der folgenden Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Diabetes mellitus Typ 2, die eine Insulinbehandlung benötigten • Glykiertes Hämoglobin (HbA1c) $\geq 8,0$ % (63,9 mmol/mol). <p>11. Unzureichende Knochenmarkreserve oder Organfunktion, nachgewiesen durch einen der folgenden Laborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/L$ • Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/L$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin <9 g/dL (<5,59 mmol/L). [HINWEIS: Jede Bluttransfusion musste >14 Tage vor der Bestimmung eines Hämoglobinwertes von ≥9 g/dL (≥5,59 mmol/L) erfolgt sein] • Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) >2,5-facher oberer Grenzwert (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN), wenn keine Lebermetastasen nachweisbar waren, oder >5 × ULN bei Vorliegen von Lebermetastasen • Gesamtbilirubinwert >1,5 × ULN (Patient:innen mit bestätigtem Gilbert-Syndrom konnten in die Studie aufgenommen werden) • Kreatininwert >1,5 × ULN bei gleichzeitiger Kreatinin-Clearance <50 mL/min (gemessen oder berechnet nach der Gleichung von Cockcroft und Gault); eine Bestätigung der Kreatinin-Clearance war nur erforderlich, bei einem Kreatininwert >1,5 × ULN. <p>12. Nach Einschätzung der Prüfärzt:innen, Anzeichen schwerer oder unkontrollierter systemischer Erkrankungen, einschließlich unkontrolliertem Bluthochdruck, oder aktiven Infektionen, einschließlich Hepatitis B, Hepatitis C und des Humanen Immundefizienzvirus (HIV), einschließlich derjenigen, die nachweislich COVID-19 aufwiesen. Ein Screening auf chronische Erkrankungen war nicht erforderlich.</p> <p>13. Bekannte Anomalien der Blutgerinnung, wie z. B. eine Blutungsneigung oder eine Behandlung mit Antikoagulanzen, die intramuskuläre Injektionen von FUL oder LHRH-Agonisten ausschlossen (falls zutreffend).</p> <p>14. Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, Malabsorptionssyndrom, chronische gastrointestinale Erkrankungen, die Unfähigkeit, das Präparat zu schlucken oder frühere signifikante Darmresektion oder andere Bedingungen, die eine adäquate Absorption von Capiasertib ausgeschlossen hätten.</p> <p>15. Frühere allogene Knochenmarks- oder solide Organtransplantation.</p> <p>16. Bekanntes Immundefizienzsyndrom.</p> <p>17. Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen aktive oder inaktive Inhaltsstoffe von Capiasertib, FUL und LHRH-Agonisten (falls zutreffend, d. h. ein LHRH-Agonist war als Begleittherapie für diese Studie erforderlich) oder gegen Wirkstoffe mit ähnlicher chemischer Struktur oder Klasse wie Capiasertib, FUL oder LHRH-Agonisten (falls zutreffend, d. h. ein LHRH-Agonist war als Begleittherapie für diese Studie erforderlich).</p> <p>18. Nachweis eines veränderten, Demenz-bedingten mentalen Zustandes oder jegliches psychiatrisches Leiden, die das</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verstehen oder das Erteilen einer Einverständniserklärung verhindern würden.</p> <p>19. Jede andere Erkrankung, Stoffwechselstörung, jeder körperliche Untersuchungsbefund oder klinische Laborbefund, der nach Ansicht des:r Prüfärzt:in einen begründeten Verdacht auf eine Erkrankung oder einen Zustand nahelegte, der die Verwendung eines Prüfpräparats kontraindizierte, die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen hätte können, den:die Patient:in einem hohen Risiko für Behandlungskomplikationen aussetzte oder die Einholung einer Einverständniserklärung beeinträchtigen hätte können.</p> <p><u>Vorherige/begleitende Therapie</u></p> <p>20. Mehr als zwei Linien endokriner Therapie bei inoperabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung HINWEIS: Wurde ein lokal fortgeschrittener Tumor in Abwesenheit eines metastasierten Mammakarzinoms (neoadjuvant) versucht, mit einer endokrinen Therapie in ein niedrigeres Stadium zu bringen, und wurde der Tumor anschließend operiert, so zählt dies nicht als eine Therapielinie für aBC. Blieb der Tumor hingegen inoperabel, sollte diese Behandlung als Therapielinie für aBC berücksichtigt werden. Eine adjuvante endokrine Therapie galt nicht als Therapielinie für aBC. Außerdem galt der Wechsel von Wirkstoffen innerhalb einer Therapielinie zur Behandlung von Toxizitäten bei Abwesenheit einer progressiven Erkrankung nicht als eine neue Therapielinie.</p> <p>21. Mehr als eine Chemotherapielinie bei inoperabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapien galten nicht als Chemotherapielinien für aBC.</p> <p>22. Vorherige Behandlung mit einer der folgenden Substanzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKT-, PI3K- und <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>(mTOR)-Inhibitoren • FUL und andere <i>Selective Estrogen Receptor Degrader</i> (SERDs) • Nitrosoharnstoff oder Mitomycin C innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung • Jede andere Chemotherapie, Immuntherapie, immunsuppressive Medikation (außer Kortikosteroiden) oder Krebsmedikamente innerhalb von 3 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Bei Wirkstoffen mit langer Halbwertszeit (z. B. Biologika) konnte in Absprache mit dem Sponsor (AstraZeneca) ein längerer Auswaschzeitraum erforderlich sein. • Starke Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450(CYP)3A4 innerhalb von 2 Wochen vor der ersten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosis der Studienbehandlung (3 Wochen bei Echtem Johanniskraut) oder Wirkstoffen, die empfindlich auf CYP3A4-Hemmung reagieren, innerhalb von 1 Woche vor Beginn der Studienbehandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> Jegliche Begleitmedikation, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von FUL beeinträchtigen hätte können, basierend auf den Fachinformationen von FUL und lokalen klinischen Leitlinien. <p><u>Frühere/aktuelle Erfahrungen mit klinischen Studien</u></p> <p>23. Frühere Randomisierung in diese Studie</p> <p>24. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem nicht marktgängigen Prüfpräparats, das in den letzten 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten verabreicht wurde, je nachdem, welcher Zeitraum länger war (für Prüfpräparate, die unabhängig von der Indikation ein bereits vermarkteter Wirkstoff waren, galt nur Ausschlusskriterium 22). Impfstoffe für COVID-19 mit Notfallzulassung galten nicht als Prüfpräparate.</p> <p><u>Andere Ausschlüsse</u></p> <p>25. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (galt sowohl für Mitarbeiter:innen von AstraZeneca als auch für Mitarbeiter:innen der Prüfzentren).</p> <p>26. Entscheidung der Prüffärzt:innen, dass Patient:innen nicht an der Studie teilnehmen sollten, wenn die Einhaltung der Untersuchungen, Einschränkungen und Anforderungen nicht wahrscheinlich waren.</p> <p>27. Schwangere Frauen (bestätigt durch einen positiven Schwangerschaftstest) oder stillende Frauen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>In der globalen Kohorte wurden in das FAS insgesamt 708 Patient:innen aus 181 Prüfzentren in 19 Ländern weltweit randomisiert (Region 1 - 112 Zentren in den Vereinigten Staaten, Kanada, Westeuropa, Australien und Israel: 395 Patient:innen; 30 davon in Deutschland; Region 2 - 23 Zentren in Lateinamerika, Osteuropa und Russland: 136 Patient:innen; Region 3 - 46 Zentren in Asien: 177 Patient:innen).</p> <p>In der China-Erweiterungskohorte wurden in das FAS insgesamt 134 Patient:innen aus zertifizierten Einrichtungen der NMPA randomisiert, davon 118 Patient:innen in China und 16 Patient:innen in Taiwan. Patient:innen, die vor dem LPFV der globalen Kohorte in die China-Erweiterungskohorte randomisiert wurden, sind sowohl Bestandteil der globalen Kohorte als auch der China-Erweiterungskohorte. Von diesen Patient:innen wurden 8 Patient:innen in China und 16 Patient:innen in Taiwan randomisiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Studienarm A: Capivasertib + FUL: Studienarm B: Placebo + FUL</p> <p><u>Informationen zur Verabreichung der Interventionen - Allgemeine Bedingungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Studienbehandlung wird bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt, es sei denn, es liegen Anzeichen für eine inakzeptable Toxizität vor oder die Patient:innen beantragen den Abbruch der Studienbehandlung. ○ Patient:innen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, bei denen ein chirurgisches oder ablatives Verfahren nach einem möglichen <i>Down-Staging</i> durch die Studienbehandlung als geeignet/geplant gilt, sind nicht teilnahmeberechtigt. Fälle, in denen Patient:innen für eine Operation oder ablativ Therapie in Frage kommen, müssen dem Sponsor (AstraZeneca) mitgeteilt werden. Das Studienmedikament muss vor der Operation abgesetzt werden. Wenn die Prüffärzt:innen jedoch der Meinung sind, dass die Patient:innen weiterhin von der Behandlung profitieren, kann ihnen nach Diskussion und in Absprache mit dem Sponsor (AstraZeneca) gestattet werden, die Behandlung nach der Operation fortzusetzen. Die Patient:innen sollten die <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST) v1. 1-Beurteilung bis zur Progression fortsetzen. <p>Capivasertib oder Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung <ul style="list-style-type: none"> ○ Capivasertib wird oral zu 400 mg zweimal täglich (<i>bis in die</i>, BD) (2 Filmtabletten à 200 mg, die BD eingenommen werden = Tagesgesamtdosis 800 mg) in einem intermittierenden wöchentlichen Dosierungsschema verabreicht. Die Patient:innen erhalten die Dosis an den

		<p>Tagen 1 bis 4 in jeder Woche eines 28-tägigen Behandlungszyklus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn möglich, sollten alle Dosen von Capivasertib/Placebo wie folgt eingenommen werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeden Tag etwa zur gleichen Zeit ○ Im Abstand von 12 Stunden ○ Im nüchternen Zustand (nur Wasser zu trinken) von mindestens 2 Stunden vor der Einnahme bis mindestens 1 Stunde nach der Einnahme. • Wenn Erbrechen auftritt, sollte keine Ersatzdosis eingenommen werden. • Sollten Patient:innen eine geplante Dosis versäumen, dürfen sie die Dosis bis zu maximal 2 Stunden nach der geplanten Einnahmezeit einnehmen, wobei der nüchterne Zustand beibehalten werden muss. Liegt der Zeitpunkt der Einnahme mehr als 2 Stunden nach der geplanten Einnahmezeit, sollte die versäumte Dosis nicht eingenommen werden und die Patient:innen sollten die ihnen zugeteilte Dosis zur nächsten geplanten Zeit einnehmen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn Patient:innen die Dosis aus irgendeinem Grund früher einnehmen müssen, kann die Dosis bis zu 2 Stunden früher als zur geplanten Einnahmezeit eingenommen werden. Die Patient:innen sollten alle zumutbaren Anstrengungen unternehmen, um die Capivasertib/Placebo-Tablette(n) pünktlich einzunehmen. • Dosisreduktionen von Capivasertib/Placebo sind zulässig. • Ein Wechsel von Placebo zu Capivasertib ist nicht zulässig. • Dauer der Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn Capivasertib/Placebo aus anderen Gründen als einer Progression der Erkrankung abgesetzt wird, können die Patient:innen nach Ermessen des:r Prüfärzts:in mit FUL allein fortfahren. Die Patient:innen müssen während der ersten 18 Monate weiterhin alle 8 Wochen (± 7 Tage) und danach alle 12 Wochen (± 7 Tage) nach RECIST v1.1 beurteilt werden, bis zu einer objektiven Krankheitsprogression (RECIST v1.1), der Verabreichung einer weiteren Tumorthherapie, der Rücknahme der Einwilligung oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. <p>FUL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ FUL wird intramuskulär (i. m.) 500 mg (2 Injektionen) am Tag 1 der Wochen 1 und 3 des Zyklus 1 und anschließend am Tag 1 der Woche 1 jedes weiteren Zyklus verabreicht.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Falls injektionsbedingte Symptome auftreten, sollten die Patient:innen gemäß der besten medizinischen Praxis behandelt werden, und bis zum angemessenen Abklingen der Anzeichen und Symptome überwacht werden. • Dosisreduktionen von FUL sind nicht zulässig. • Dauer der Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn FUL aus anderen Gründen als einem Progress der Erkrankung abgesetzt wird, können die Patient:innen nach Ermessen des:r Prüfarzt:in mit Capivasertib/Placebo allein fortfahren. Die Patient:innen müssen während der ersten 18 Monate weiterhin alle 8 Wochen (±7 Tage) und danach alle 12 Wochen (±7 Tage) nach RECIST v1.1 beurteilt werden, bis zu einer objektiven Krankheitsprogression (auch wenn eine weitere Tumorthherapie verabreicht wird).
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL in der Gesamtpopulation und der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation anhand des PFS. <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL in der Gesamtpopulation und der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation anhand von: <ul style="list-style-type: none"> ○ OS ○ PFS2 ○ ORR ○ Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response, DoR</i>) ○ Klinische Benefitrate (<i>Clinical Benefit Rate, CBR</i>). • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL in der Gesamtpopulation und der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation im Hinblick auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse (UE) ○ Vitalparameter ○ Klinische Chemie/Hämatologie/Glukosestoffwechsel Parameter ○ EKG-Parameter. • Untersuchung der PK von Capivasertib + FUL. • Untersuchung der Auswirkungen von Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL in der Gesamtpopulation und gegebenenfalls in der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten

		<p>Studienpopulation in Hinblick auf krankheitsbezogene Symptome, Funktion und HRQoL.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirkung von Capiwasertib + FUL gegenüber Placebo + FUL durch die Untersuchung der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des ECOG-PS ab Baseline in der Gesamtpopulation und in der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation. <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <p><i>Die China-Erweiterungskohorte wird von explorativen Zielkriterien ausgeschlossen, bei denen die Bereitstellung zusätzlicher Tumor- oder Blutproben erforderlich ist.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Patienten-berichteten Verträglichkeit der Behandlung mit Capiwasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL. • Untersuchung der Wirksamkeit von Capiwasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL anhand des OS, PFS und der ORR in weiteren Populationen, die folgende Patient:innen umfassen können, jedoch nicht auf diese limitiert sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-qualifizierenden Alterationen, die in Gewebe und/oder in zirkulierender Tumor-DNA (<i>circulating tumor DNA</i>, ctDNA) nachgewiesen wurden ○ Patient:innen ohne <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-qualifizierende Alterationen im Gewebe (Untergruppe ohne Alterationen) [für OS und PFS] ○ Patient:innen mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-qualifizierenden Alterationen, die nur in der ctDNA nachgewiesen wurden ○ Patient:innen bei denen <i>PIK3CA</i>-qualifizierende Alterationen im Gewebe nachgewiesen wurden ○ Patient:innen mit PTEN niedrig/abwesend, bestimmt durch IHC ○ Patient:innen mit oder ohne <i>Breast Cancer 1/2 (BRCA1/2)</i>- Alterationen bestimmt durch lokale Tests und/oder zentrales NGS. • Untersuchung der Wirksamkeit von Capiwasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL anhand der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder bis zum Tod (<i>Time to First Subsequent Chemotherapy or Death</i>, TFSC). • Untersuchung von Expositions-Wirkungs-Beziehungen für Wirksamkeits- und Sicherheits-/Verträglichkeitsvariablen. • Vergleich des Ressourcenverbrauchs der Gesundheitsversorgung im Zusammenhang mit Capiwasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Generierung von ctDNA-Daten zur Verwendung in Zulassungsanträgen im Hinblick auf die Zulassung oder in-vitro-Diagnostik (IVD)-Tests. • Untersuchung der Auswirkungen von Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL auf genetische Alterationen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen, die in ctDNA nachgewiesen werden können. • Untersuchung von prädiktiven Markern für das Ansprechen und die erworbene Resistenz auf Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Biomarker für die Empfindlichkeit/Resistenz gegenüber AKT-Inhibitoren, immunologische Biomarker, Veränderungen der Genexpression und Subtypisierung von Brustkrebs. • Untersuchung der Wirkung von Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL auf Biomarker, die in gepaarten Tumorgewebeprobe, vor und während der Behandlung, beobachtet werden können. • Bewertung der Patienten-berichteten Gesamtveränderung des Gesundheitszustands seit Beginn der Studienbehandlung und des aktuellen Schweregrads der Krebs Symptome unter Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL. • Untersuchung des Einflusses der Behandlung und des Krankheitszustands auf den Nutzen für den Gesundheitszustand (<i>Health state utility</i>). • Durchführung zukünftiger explorativer Forschung zu Genen/genetischen Variationen, die das Ansprechen (d. h. Verteilung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit) auf Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL und/oder die Anfälligkeit für Tumorerkrankungen beeinflussen könnten. • Durchführung potenzieller zukünftiger explorativer Forschung zu Faktoren, die das Fortschreiten der Tumorerkrankung und/oder das Ansprechen (Wirksamkeit, Verträglichkeit oder Sicherheit) auf Capivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL beeinflussen können.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Globale Kohorte</u></p> <p>Das Ziel der Studie CAPItello-291 ist die Evaluation der Effektivität und Sicherheit von Capivasertib in Kombination FUL gegenüber Placebo in Kombination mit FUL in der Gesamtpopulation sowie in der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation.</p> <p>Unter der Annahme eines Signifikanzniveaus von 5 % wurde berechnet, dass insgesamt 492 OS-Ereignisse erforderlich sind, um mit einer Power von 90 % einen Behandlungseffekt mit einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchschnittlichen <i>Hazard Ratio</i> (HR) von 0,74 in der Gesamtpopulation nachzuweisen, wobei eine 12-monatige Verzögerung bis zum Eintritt eines Behandlungseffekts und eine HR von 0,64 nach der Verzögerung angenommen wurde. Bei einer angenommenen OS-Reife von 70 % zum Zeitpunkt der Finalanalyse OS wurde bestimmt, dass etwa 700 Patient:innen (etwa 350 pro Studienarm) randomisiert werden müssten. Zur Erreichung der Patientenzahl wurde geschätzt, dass ein Screening von ungefähr 930 Patient:innen notwendig wäre.</p> <p>Es wurde angenommen, dass von diesen 700 randomisierten Patient:innen basierend auf einer Prävalenz von etwa 40 – 50 % voraussichtlich mindestens 280 Patient:innen (= 40 %) einen Tumor mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alteration aufweisen würden. Bei einer geschätzten Testausfallrate von 20 % ergab sich für die <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation eine Zahl von mindestens 224 Patient:innen. Die Randomisierung wurde als ausreichend erachtet, um eine Ausgewogenheit zwischen den Studienarmen hinsichtlich des Alterationsstatus sicherzustellen.</p> <p><u>China-Erweiterungskohorte</u></p> <p>Die China-Erweiterungskohorte sollte etwa 134 Patient:innen aus zertifizierten Einrichtungen der NMPA randomisieren, um die Anforderungen der chinesischen Regulierungsbehörde zu erfüllen. Bereits vor dem LPFV der globalen Kohorte konnten chinesische Patient:innen rekrutiert werden. Patient:innen, die vor dem LPFV der globalen Kohortenrekrutierung in die China-Erweiterungskohorte randomisiert wurden, sind sowohl Bestandteil des FAS als auch des China-FAS. Patient:innen, die nach dem LPFV der globalen Kohorte in die China-Erweiterungskohorte randomisiert wurde, sind nur Bestandteil des China-FAS.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen</p> <p><i>Mit Ausnahme der zusätzlichen Sicherheitsanalyse wurden alle der nachfolgenden DCOs im CSP präspezifiziert.</i></p> <p><u>Globale Kohorte</u></p> <p>Primärer PFS-Datenschnitt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfolgte am 15. August 2022, ungefähr 10 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten (13. Oktober 2021). • Die PFS-Reife lag in der Gesamtpopulation bei 77,8 % (551 Ereignisse von 708 Patient:innen) und <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation bei 81,7 % (236/289). • Die OS-Reife lag in der Gesamtpopulation bei 27,5 % (195/708) und der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation bei 30,1 % (87/289).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusätzliche Sicherheitsanalyse, welche im Rahmen der Zulassungsprozesse durch FDA und EMA herangezogen wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfolgte am 27. März 2023 für UE <p>Interimsanalyse OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angestrebte OS-Reife von etwa 56 % in der Gesamtpopulation/ <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation <p>Finalanalyse OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angestrebte OS-Reife von etwa 70 % in der Gesamtpopulation/ <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation • Die klinische Datenbank wird für neue Daten geschlossen, mit Ausnahme von China oder Japan, wenn die Anzahl der Patient:innen als unzureichend erachtet wird und ein zusätzlicher DCO erforderlich ist, um die regulatorischen Anforderungen in China oder Japan zu erfüllen. <p>China-Erweiterungskohorte</p> <p>Primärer PFS-Datenschnitt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfolgte am 08. Mai 2023 • Die PFS-Reife lag in der Gesamtpopulation bei 76,1 % (102/134) und der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation bei 84,8 % (39/46). • Die OS-Reife lag in der Gesamtpopulation bei 19,4 % (26/134) und der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation bei 21,7 % (10/46). <p>Interimsanalyse OS und Finalanalyse OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Wirksamkeitsanalysen werden durchgeführt, wenn Daten der China-Erweiterungskohorte einen ähnlichen Reifegrad aufweisen, bei dem eine signifikante klinische Wirksamkeit in der globalen Kohorte festgestellt wird, d. h., wenn die OS-abhängige Wirksamkeit bei der OS-Zwischenanalyse festgestellt wird, wird ein ähnlicher Reifegrad für die Konsistenzbewertung verwendet. <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <p>Die Studie setzt ein externes IDMC ein, um die laufenden Sicherheitsanalysen zu bewerten. Der Ausschuss ist etwa 7 Monate nach Beginn der Studie und im Anschluss mindestens alle 6 Monate zusammengetreten, um die Sicherheitsdaten der Studie zu überprüfen. Nach jeder Sitzung erstattet das IDMC dem Sponsor (AstraZeneca) Bericht und empfiehlt gegebenenfalls Änderungen bei der Durchführung der Studie. Der Ausschuss setzt sich aus Experten für den therapeutischen Bereich und Biostatistikern zusammen, die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht bei AstraZeneca angestellt und frei von Interessenkonflikten sind. Nach den Überprüfungen empfiehlt das IDMC, ob die Studie unverändert fortgesetzt, abgebrochen oder in irgendeiner Weise verändert werden sollte. Sobald sich das IDMC zu einer Empfehlung ausgesprochen hat, wird AstraZeneca ein Bericht vorgelegt. Der Bericht enthält die Empfehlung und mögliche Protokolländerungen, jedoch keine Informationen zur Entblindung. Der Sponsor oder das IDMC können zusätzliche Sitzungen einberufen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Studie bestehen.</p> <p><u>Abbruch in den einzelnen Prüfzentren</u></p> <p>Die Prüfärzt:innen können die Beendigung der Studie in den Prüfzentren jederzeit veranlassen, sofern ein triftiger Grund vorliegt und die beabsichtigte Beendigung rechtzeitig vorher angekündigt wird. Gründe für die vorzeitige Schließung eines Prüfzentrums durch den Sponsor oder die Prüfärzt:innen können unter anderem sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichteinhaltung des klinischen Studienprotokolls, der Anforderungen des <i>Institutional Review Board (IRB)</i>/der unabhängigen Ethik-Kommission oder der örtlichen Gesundheitsbehörden, der Verfahren des Sponsors (AstraZeneca) oder der GCP-Richtlinien durch die Prüfärzt:innen • Unzureichende Rekrutierung von Teilnehmern durch die Prüfärzt:innen • Abbruch der weiteren Entwicklung von Studieninterventionen <p>Weiterhin behält sich der Beauftragte des Sponsors (AstraZeneca) das Recht vor, Prüfzentren aus jedem Grund nach alleinigem Ermessen des Sponsors (AstraZeneca) zu schließen.</p> <p><u>Abbruch der gesamten Studie</u></p> <p>AstraZeneca kann die gesamte Studie aus betrieblichen Gründen vorzeitig beenden oder wenn Bedenken hinsichtlich der Sicherheit in dieser oder einer anderen Studie mit Capivasertib auftreten. Patient:innen sind einem unangemessenen Risiko ausgesetzt, wenn klinische Befunde vorliegen, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • individuelle Abbruchkriterien erfüllen oder anderweitig als signifikant angesehen werden • als kausal mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet werden • nicht mit der Fortsetzung der Studie vereinbar sind <p>Weiterhin behält sich der Beauftragte des Sponsors (AstraZeneca) das Recht vor, die gesamte Studie zu jeder Zeit und aus jedem Grund nach alleinigem Ermessen des Sponsors (AstraZeneca) abzubrechen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung der Patient:innen zu den Studienarmen erfolgte über ein Randomisierungsschema, welches in das Interaktive Webdialogsystem (<i>Interactive Web Response System, IWRS</i>) geladen wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Das Randomisierungsschema wurde durch einen Prozess namens AZRand (<i>AZ Global Randomisation Process</i>) generiert, welcher eine Standardprozedur zur Generierung zufälliger Nummern beinhaltet.</p> <p>Es wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt. Dabei haben alle Zentren auf die gleiche Liste zurückgegriffen, um ein Ungleichgewicht in der Anzahl der Patient:innen, die jedem Studienarm zugewiesen wurden, zu minimieren.</p> <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem Vorliegen von Lebermetastasen (ja vs. nein), der Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein) und dem geografischen Standort (Region 1: Vereinigte Staaten, Kanada, Westeuropa, Australien und Israel; Region 2: Lateinamerika, Osteuropa und Russland; Region 3: Asien). Das Zuteilungsverhältnis betrug 1:1.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Über das IWRS wurden Kit-Identifikationsnummer (ID) für Capiwasertib und Placebo festgelegt, die dem:der Patient:in bei der Randomisierungsvisite und allen folgenden Behandlungsvisiten zugewiesen wurden.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zu den Studienarmen erfolgte über ein IWRS. Das Randomisierungsschema wurde von einer Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zum Erzeugen von Randomisierungsnummern (AZRand) beinhaltet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>A) Ja B) Ja C) Ja</p> <p>Die Studie wird doppelt verblindet durchgeführt. Die Patient:innen, die Prüfärzt:innen und das Personal des Studienzentrums sind bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen verblindet und bleiben bezüglich der zugewiesenen Behandlung aller Patient:innen über den gesamten Studienverlauf verblindet.</p> <p>Capiwasertib und Placebo-Filmtabletten sehen identisch aus und werden in der gleichen Verpackung angeboten, um die Verblindung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Capiwasertib-Tablette zu gewährleisten. Sie sind mit einer eindeutigen Kit-ID gekennzeichnet, die mit dem Randomisierungsschema verknüpft ist. FUL wird allen Patient:innen über das IWRS (bei zentraler Beschaffung) oder über die örtliche Apotheke (bei lokaler Beschaffung) bei jedem Besuch zugewiesen. Die diesbezüglichen Routinen sind im Interaktiven Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System, IVRS</i>)/IWRS-Benutzerhandbuch beschrieben, das jedem Zentrum zur Verfügung gestellt wurde.</p> <p>Kein Mitglied des erweiterten Studienteams von AstraZeneca, der Studienzentren oder verblindeter <i>Clinical Research Organisations</i>, welche Daten verarbeiten, hat Zugriff auf das Randomisierungsschema bis zum Zeitpunkt der finalen Datenanalyse (zum Beispiel der Finalanalyse des OS) oder jeglicher Interimsanalyse, bei der die Entscheidung getroffen wird, die Studienverblindung aufzuheben. Prüfer:innen werden von der Verblindung bezüglich der Behandlungszuteilung nur im Falle eines medizinischen Notfalls entbunden. Für den Fall, dass die Behandlungszuteilung eines:einer Patient:in Prüfer:innen oder anderen Studienmitarbeiter:innen, welche im Umgang mit Studienpatient:innen involviert sind, bekannt wird oder offenbart werden muss, um einzelne Patient:innen im Rahmen eines UE zu behandeln, muss der Sponsor (AstraZeneca) sofort von dem:der Prüfer:in informiert werden, wenn möglich vor Aufhebung der Verblindung. Dem IDMC werden unverblindete Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit für dessen Review zur Verfügung gestellt, aber Mitarbeiter:innen von AstraZeneca und die in der Studie involvierten Prüfer:innen bleiben verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Capiwasertib und Placebo-Filmtabletten sehen identisch aus und werden in der gleichen Verpackung angeboten, um die Verblindung der Capiwasertib-Tablette zu gewährleisten. Sie sind mit einer eindeutigen Kit-ID gekennzeichnet, die mit dem Randomisierungsschema verknüpft ist.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die wichtigsten Analysepopulationen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>FAS</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle randomisierten Patient:innen (ohne Patient:innen, die in China nach dem LPFV der globalen Kohorte randomisiert wurden) ○ Analyse entsprechend der randomisierten Behandlung unabhängig von der erhaltenen Behandlung (<i>Intention-to-Treat</i> [ITT]-Prinzip) ○ Alle wichtigen Abweichungen von der randomisierten Behandlung wurden aufgelistet und bei der Interpretation der Wirksamkeitsdaten berücksichtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Studienpopulation des FAS (aFAS):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle in die FAS eingeschlossenen Patientinnen mit einem durch zentrale Tests ermittelten <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Tumor • <u>SAS:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Patient:innen des FAS, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation (FUL, Capivasertib, Placebo) erhielten ○ Analyse entsprechend der randomisierten Behandlung unabhängig von der erhaltenen Behandlung (ITT-Prinzip) ○ Wenn ein:e Patient:in mindestens eine Dosis von Capivasertib erhielt, erfolgte eine Zuordnung zum Studienarm A (Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant; Capivasertib + FUL). Erhielt ein:e Patient:in, die zum Studienarm A (Capivasertib + FUL) randomisiert wurde, nur eine Placebo-Behandlung, so wurde sie als Teil des Studienarms B (Placebo + FUL) betrachtet. Patient:innen, die nur FUL erhielten, wurden dem Studienarm zugeordnet, in den sie randomisiert worden waren. • <u>PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Studienpopulation des SAS (aSAS):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle in das Sicherheitsanalyseset eingeschlossenen Patientinnen mit einem durch zentrale Tests ermittelten <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Tumor <p>Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der folgenden Analysepopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Daten zur Studienpopulation und Demographie wurden auf der Grundlage des FAS zusammengefasst. • Die Daten zur Wirksamkeit und zu den PROs wurden auf der Grundlage des FAS der Gesamtpopulation und der

		<p><i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation zusammengefasst und analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Daten zur Sicherheit und Behandlungsexposition wurden auf der Grundlage des SAS der Gesamtpopulation und der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation ausgewertet. • Die PK-Daten wurden anhand des PK-Analysesets und die japanischen PK-Daten anhand des Japan PK-Analysesets analysiert. <p>Die unten genannten allgemeinen Grundsätze wurden während der gesamten Studie befolgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Analysen und Berichte wurden nach Studienarm durchgeführt. • Für alle Variablen wurden je nach Bedarf deskriptive Statistiken verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden durch die Anzahl der Beobachtungen, den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median, das obere und untere Quartil, das Minimum und das Maximum zusammengefasst. Bei logarithmisch transformierten Daten war es angemessener, das geometrische Mittel, den Variationskoeffizienten (<i>Coefficient of Variation</i>, CV), den Median, das Minimum und das Maximum anzugeben. Kategoriale Variablen wurden in Form von Häufigkeitszahlen und Prozentsätzen für jede Kategorie zusammengefasst. • Sofern nicht anders angegeben, wurden die Prozentsätze auf die Population des entsprechenden Studienarms bezogen. Gesamtsummen wurden nur für die Zusammenfassungen der Baseline-Charakteristika berechnet. • Bei kontinuierlichen Daten wurden der Mittelwert und der Median im Vergleich zu den Originaldaten auf eine zusätzliche Dezimalstelle gerundet. Die Standardabweichung wurde im Vergleich zu den Originaldaten auf zwei zusätzliche Dezimalstellen gerundet. Minimum und Maximum wurden mit der gleichen Genauigkeit wie die Originaldaten angezeigt. Zusammenfassende Statistiken wurden nur dargestellt, wenn die Anzahl der Beobachtungen mindestens 20 betrug und >1/3 der Patient:innen zu einem Zeitpunkt in mindestens einem Studienarm behandelt wurden, sofern nicht anders angegeben. • Bei kategorialen Daten wurden die Prozentsätze auf eine Dezimalstelle gerundet. • Fehlende Sicherheitsdaten wurden im Allgemeinen nicht imputiert. Sicherheitsbewertungen der Form "<x" (d. h. unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze) oder ">x" (d. h. oberhalb der oberen Bestimmungsgrenze) wurden jedoch bei der Berechnung der zusammenfassenden Statistiken als "x" imputiert, in den Listen jedoch in den Auflistungen als "<x" oder ">x" angezeigt. Bei fehlenden Datumsangaben für UE, begleitende Medikamente/Verfahren oder den Tod von Patient:innen erfolgte eine Imputation in Abhängigkeit davon,
--	--	--

		<p>welche Informationen nicht vorlagen (d. h. Tag, Tag und Monat, vollständig fehlende Datumsangabe)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je nach Ausmaß der Auswirkungen konnten Zusammenfassungen der Daten von Patient:innen, bei denen COVID-19 diagnostiziert wurde, und der Auswirkungen von COVID-19 auf die Durchführung der Studie (insbesondere verpasste Besuche, verzögerte oder abgebrochene Einnahmen eines Prüfpräparats und andere Protokollabweichungen) erstellt werden. • Für alle Analysen wurde SAS® Version 9.4 (oder höher) verwendet. <p>Die Analysen umfassen die folgenden Zeitfenster:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Allgemeinen wurde für die Wirksamkeit und die PRO-Endpunkte die letzte beobachtete Messung vor der Randomisierung als Ausgangswert betrachtet. Lag jedoch eine auswertbare Messung erst nach Randomisierung, aber vor der ersten Dosis der randomisierten Behandlung vor, wurde diese Messung als Ausgangswert verwendet. • Für Sicherheitsendpunkte wurde die letzte Beobachtung vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (Cpivasertib, Placebo oder FUL) als Ausgangsmessung betrachtet, sofern nicht anders angegeben. • Bei Beurteilungen am Tag der ersten Dosis, bei denen die Zeit nicht erfasst wurde, gilt ein nominaler Indikator für die Zeit vor der Dosis, sofern vorhanden, als ausreichender Nachweis dafür, dass die Beurteilung vor der ersten Dosis stattfand. • Für Sicherheitsendpunkte war Tag 1 der Tag des Behandlungsbeginns und für Wirksamkeitsendpunkte ist Tag 1 der Tag der Randomisierung. • Beurteilungen am Tag der ersten Dosis, bei denen weder die Zeit noch ein nominaler Indikator vor der Dosis erfasst wurden, galten als vor der ersten Dosis, wenn das Protokoll die Durchführung solcher Verfahren vor der ersten Dosis vorschrieb. • In allen Zusammenfassungen wurde die Veränderung der Variablen gegenüber dem Ausgangswert als Wert nach der Behandlung abzüglich des Werts zu Beginn der Behandlung berechnet. Die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, sofern angegeben, wurde berechnet als $(\text{Wert nach der Behandlung} - \text{Ausgangswert}) / \text{Ausgangswert} \times 100$. <p>Weitere Informationen zu den spezifischen Endpunkten:</p> <p><u>Primärer Endpunkt: PFS</u></p> <p>Ziel der Studie war es die Überlegenheit hinsichtlich eines Vorteils des PFS von Cpivasertib + FUL im Vergleich zu Placebo + FUL zu demonstrieren. Das PFS wurde für die Gesamtpopulation und die</p>
--	--	--

		<p><i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation anhand eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests analysiert zur Darstellung des p-Wertes und unter Verwendung der Breslow-Methode für Bindungen. Dabei wurden die zur Adjustierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Geografische Region 1 vs. 2 vs. 3, Lebermetastasen ja vs. nein; Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ja vs. nein) im Falle zu kleiner Strata stückweise aufgelöst, beginnend mit der geografischen Region. Der Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen (Cpivasertib + FUL vs. Placebo + FUL) wurde anhand der HR zusammen mit dem entsprechenden 95-%- Konfidenzintervall (KI) (berechnet mit einem <i>Profile-Likelihood</i>-Ansatz) und dem 95-%-KI adjustiert für Multiplizität mittels stratifiziertem <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modells geschätzt (mit entsprechenden Stratifikationsvariablen; für Bindungen wurde die Efron-Methode verwendet). Die Stratifikationsvariablen in der statistischen Modellierung basieren auf den Werten, die bei der Randomisierung in das IWRS eingegeben wurden. Gab es nicht genügend Ereignisse pro Stratum (d. h. weniger als 10 Antworten/ Event in jeglichem Stratum über beide Studienarme oder weniger als zwei Antworten/ Event in einem der beiden Studienarme innerhalb jeglichen Stratums), wurden die Strata gepoolt.</p> <p>Kaplan-Meier-Kurven zum PFS gemäß Behandlung wurden erstellt. Zudem wurden das mediane PFS und die geschätzten PFS-Raten nach 6, 9 und 12 Monaten dargestellt.</p> <p>Die Annahme der Proportionalität wurde anhand von untersuchenden Plots zur komplementären log-log (Ereigniszeiten) vs. log (Zeit) und, im Zweifel, durch das Fitten einer zeitabhängigen Kovariate getestet, um das Ausmaß einer zufälligen Variation zu ermesen. Bei einem ersichtlichen Mangel an Proportionalität wurde die Abweichung zwischen den Behandlungseffekten mithilfe des <i>Cox</i>-Modells zusätzlich stückweise als HR (<i>piecewise</i> HR) beschrieben. Das PFS für die Gesamtpopulation und die <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation bildet den dualen primären Endpunkt der Studie. Zur Kontrolle des α- bzw. Typ 1-Fehlers (familienbezogene Fehlerrate) für die Behandlungsvergleiche des PFS im primären PFS-Datenschnitt und für die Vergleiche des OS in den folgenden Datenschnitten wird ein vordefiniertes MTP angewendet, welches die primären und sekundären Endpunkte mit einer <i>α-exhaustive-recycling</i>-Strategie [79] einschließt und die intrinsische Korrelation zwischen den Teststatistiken berücksichtigt [80].</p> <p>Für das PFS der Gesamtpopulation und der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation wurden zudem folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertungszeit-Bias zur Umgehung von Verzerrungen durch Auswertungsscans, die nicht zu den Protokoll-festgelegten Zeitpunkten erfolgten: Der Mittelpunkt zwischen der Zeit der Progression und der zuletzt ausgewerteten Untersuchung gemäß RECIST v1.1 wurde anhand eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests
--	--	---

		<p>analysiert. Im Fall von als PFS-Ereignis gewerteten Todesfällen, wurde das Todesdatum für als PFS-Zeit verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Attrition-Bias zur Umgehung von Verzerrungen durch den Studienabbruch von Patient:innen: Es erfolgte eine Wiederholung der PFS-Analyse, wobei jedoch die tatsächlichen PFS-Ereigniszeiten (und nicht die zensierten Zeiten) der Patient:innen einbezogen wurden, die unmittelbar nach zwei oder mehr verpassten Beurteilungen eine Progression erreichten oder verstarben, ohne dass eine Progression vorlag. Darüber hinaus wurden Patient:innen, die vor der Progression der Erkrankung oder dem Tod eine Folgetherapie erhielten, bei ihrer letzten auswertbaren Beurteilung vor der Einnahme der Folgetherapie zensiert. Diese Analyse wurde durch eine Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur Zensierung unterstützt, wobei der Zensierungsindikator der PFS-Analyse umgekehrt wurde. • Feststellungs-Bias zur Identifikation von Verzerrungen aufgrund von zentrenspezifischer Beurteilung: Der stratifizierte <i>Log-Rank-Test</i> wurde für das PFS unter Verwendung der <i>Blinded Independent Central Review</i> (BICR)-Daten auf der Grundlage von RECIST v1.1 wiederholt. Die HR und das KI wurden angegeben. Sofern es eine erhebliche Diskrepanz zwischen der primären Analyse unter Verwendung der Daten des:r Prüfärzt:in am Prüfort und dieser Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der BICR-Daten gab, wurde der Anteil der Patient:innen anhand der primären Analyse ohne zentrale Bestätigung der Progression zusammengefasst; solche Patienten haben das Potenzial, bei der zentralen Überprüfung aufgrund einer informativen Zensierung eine Verzerrung zu verursachen. Ein Ansatz zur Imputation eines Events bei der nächsten Visite in der zentralen Review-Analyse kann dazu beitragen, den wahrscheinlichsten HR-Wert zu ermitteln, allerdings nur, wenn eine erhebliche Diskrepanz besteht. Unstimmigkeiten zwischen Prüfer und zentraler Überprüfung der Progression gemäß RECIST v1.1 wurden für jede Behandlungsgruppe dargestellt. • Abweichungs-Bias (falls sinnvoll) zur Umgehung von Verzerrungen durch Ergebnisse von Patient:innen mit Abweichungen vom klinischen Studienprotokoll, welche möglicherweise die Wirksamkeit des Prüfpräparats beeinträchtigen könnten: Sofern >10 % der Patient:innen nicht die beabsichtigte Erkrankung oder Indikation aufwiesen oder keine randomisierte Therapie erhielten, wurde ein stratifizierter <i>Log-Rank-Test</i> unter Verwendung der RECIST v1.1-Daten des:r Prüfärzt:in wiederholt, wobei dieselben Bindungen und Stratifizierungsfaktoren wie bei der primären Analyse des PFS verwendet wurden. Die HR und 95%-KI wurden dargestellt. • Auswirkungen von COVID-19-Todesfällen: Es erfolgte eine Wiederholung der PFS-Analyse, bei der jede:r Patient:in, bei dem:r ein PFS-Ereignis aufgrund eines Todesfalls, bedingt durch eine COVID-19-Infektion (primäre/sekundäre Todesursache oder als tödliches UE) gemeldet wurde, bei der letzten
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auswertbaren Bewertung vor der COVID-19-Infektion zensiert wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falsche Werte für Stratifizierungsvariablen im Rahmen der Randomisierung mittels IWRS: Für den Fall, dass falsche Werte einbezogen wurden, wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der korrekten, im elektronischen Prüfbogen (electronic Case Report Form, eCRF) erfassten Stratifikationsvariablen durchgeführt. • Zusätzliche unterstützende Analysen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Anzahl der vorzeitig zensierten Patient:innen nach Studienarm wurde zusammen mit den prognostischen Ausgangsfaktoren der vorzeitig zensierten Patient:innen zusammengefasst. Ein:e Patient:in wurde als vorzeitig zensiert definiert, wenn er:sie keine Progression aufwies (oder bei fehlender Progression verstorben ist) und der letzte Scan vor dem DCO mehr als ein geplantes Tumorbeurteilungintervall plus 2 Wochen vor dem DCO-Datum lag. ○ Darüber hinaus wurde für alle zensierten Patient:innen eine zusammenfassende Statistik über die Anzahl der Tage von der Zensierung bis zum DCO erstellt. ○ Eine Zusammenfassung der Dauer des <i>Follow-Up</i> wurde anhand der medianen Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der Zensierung (Datum der letzten bekannten Visite, bei der kein Progress vorlag) nur für die zensierten (nicht progredienten) Patient:innen, aufgeschlüsselt nach Behandlungsgruppen, erstellt. ○ Für jede Behandlungsgruppe wurden Zusammenfassungen der Anzahl und des Anteils der Patient:innen vorgelegt, die zwei oder mehr aufeinanderfolgende RECIST-Bewertungen verpassten. Alle gesammelten RECIST v1.1-Daten wurden für alle randomisierten Patient:innen aufgeführt. Darüber hinaus wurde eine Zusammenfassung der neuen Läsionen (d. h. der Stellen mit neuen Läsionen) erstellt. <p><u>Hauptsekundärer Endpunkt: OS</u></p> <p>Der hauptsekundäre Endpunkt OS wurde mit derselben Methodik wie das PFS analysiert, bis auf die Darstellung der geschätzten PFS-Raten, welche nach 18, 24 und 30 Monaten erfolgte.</p> <p>Für das OS der Gesamtpopulation wurden zudem folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Attrition-Bias zur Umgehung von Verzerrungen durch den Studienabbruch von Patient:innen: Es wurden die Zensierungsmuster untersucht, um eine Verzerrung durch Abbruch in Bezug auf die primären Behandlungsvergleiche auszuschließen, was durch ein Kaplan-Meier-Diagramm der Zeit bis zur Zensierung unter Umkehrung des Zensierungsindikators

		<p>für das OS erreicht wurde. Ein:e Patient:in wurde als vorzeitig zensiert definiert, wenn sein:ihr Überlebensstatus bei dem DCO nicht definiert war. Darüber hinaus wurde die Dauer der Nachbeobachtung (<i>Follow-Up</i>) anhand von Medianen zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei allen Patient:innen: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod (d. h. OS) oder bis zum Datum der Zensierung (Datum des letzten bekannten Überlebens) für zensierte Patienten, unabhängig vom Studienarm. ○ Nur bei zensierten Patient:innen, die zum Zeitpunkt des DCO noch am Leben sind: Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der Zensierung (Datum des letzten bekannten Überlebens) für jeden Studienarm. <ul style="list-style-type: none"> ● Auswirkungen von COVID-19-Todesfällen: Es erfolgte eine Wiederholung der OS-Analyse, wobei jedoch jede:r Patient:in, bei dem:r ein Todesfall bedingt durch eine COVID-19-Infektion (primäre/sekundäre Todesursache oder als tödliches UE) gemeldet wurde, zum Todeszeitpunkt durch die COVID-19-Infektion zensiert wurde. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p><u>PFS2</u> Die Auswertung des PFS2 erfolgte analog zum PFS und OS, mit Ausnahme der MTP.</p> <p><u>ORR und CBR</u> Die ORR und die CBR wurden sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation anhand von logistischen Regressionsmodellen adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren ausgewertet. Die Ergebnisse der Analyse wurden anhand der <i>Odds Ratio</i> (OR) zusammen mit dem zugehörigen 95%-KI (berechnet mit einem <i>Profile-Likelihood</i>-Ansatz) und dem p-Wert dargestellt. Wenn nicht genügend Werte für eine aussagekräftige Analyse mittels logistischer Regression vorlagen, wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test durchgeführt, ebenfalls stratifiziert.</p> <p><u>DoR</u> Es wurden deskriptive Daten zur DoR bei Patient:innen mit Ansprechen vorgelegt, einschließlich der zugehörigen Kaplan-Meier-Plots, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation.</p> <p><u>TTD ECOG-PS</u> Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (TTD) des ECOG-PS in der Gesamtpopulation und der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation wurde wie für das PFS beschrieben analysiert, nach den Stratifikationsvariablen adjustiert.</p>
--	--	---

		<p><u>HRQoL</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 und der EORTC QLQ-BR23 wurden gemäß dem EORTC <i>scoring manual</i> ausgewertet [43]. Wenn mindestens 50 % der Items fehlten, galt die entsprechende Subskala als fehlend. Zudem wurden fehlende Einzelitems als fehlend betrachtet. Der Grund für jeden fehlenden Fragebogen wurde ermittelt und festgehalten. Die wichtigsten PRO-Maße, die im Rahmen der sekundären Ziele identifiziert wurden, sind der globale Gesundheitszustand, die physische Funktion, die Rollenfunktion, die Müdigkeit, die Schmerzen und die Appetitlosigkeit in den Subskalen des EORTC QLQ-C30. Für jede EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ BR23-Skala/Symptomwert wurde jedoch eine separate Analyse durchgeführt. Die primäre Bewertung des globalen Gesundheitszustands, der physischen Funktion, der Rollenfunktion oder der Symptome konzentrierte sich auf den Vergleich der mittleren Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert zwischen den Studienarmen. Um die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert und die TTD zu untersuchen, war die Analysepopulation eine modifizierte FAS, die alle randomisierten Patient:innen mit einer auswertbaren Untersuchung zur Baseline und mindestens einer auswertbaren Untersuchung nach Baseline umfasste. Ebenso wurden die Analysen in der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation wiederholt. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurden mit Hilfe einer MMRM-Analyse aller Ergebnisse nach dem Ausgangswert bestimmt. Das Modell enthielt Studienarm, Besuch und Interaktion zwischen Behandlung und Besuch sowie Stratifizierungsfaktoren als erklärende Variablen und den Ausgangswert sowie den Ausgangswert nach Besuch als Kovariaten. Die adjustierten Schätzungen der mittleren Veränderung gegenüber der Baseline je Behandlungsgruppe und die entsprechenden 95%-KI wurden zusammen mit einer Gesamtschätzung des Behandlungsunterschieds, 95%-KI und p-Wert dargestellt. Die TTD wurde nach demselben Ansatz analysiert, wie für die Endpunkte PFS und OS beschrieben. Separate Analysen wurden für den globalen Gesundheitszustand, die physische Funktion, die Rollenfunktion, die Müdigkeit, die Schmerzen und die Appetitlosigkeit durchgeführt. Der Effekt der Studienarme wurde durch die HR zusammen mit dem entsprechenden 95%-KI und dem p-Wert geschätzt. Kaplan-Meier-Plots wurden für jeden Studienarm dargestellt. Zusammenfassungen der Anzahl und des Prozentsatzes der Patient:innen, bei denen ein Ereignis auftrat oder die zensiert wurden, wurden zusammen mit der medianen TTD für jeden Studienarm vorgelegt. Es wurden die HR, der p-Wert und die 95%-KI-Schätzungen angegeben. Zusammenfassende Tabellen der Antworten für jede(n) EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-BR23-Skala/Itemscore (globaler Gesundheitszustand, Funktionsskalen, Symptomskalen) wurden für jede Bewertung (Verbesserung, Verschlechterung und keine Veränderung) nach Studienarm dargestellt. Schließlich wurden Zusammenfassungen der absoluten und nicht-adjustierten</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten der einzelnen EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-BR23-Skalen/Itemscores nach Bewertungszeitpunkt für jeden Studienarm berichtet.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen</u></p> <p>UE wurden unter Verwendung der neuesten Version (25.0) des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) kodiert und, sofern nicht anders angegeben, anhand von deskriptiven Statistiken dargestellt. Die UE wurden für jeden Studienarm nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT) kategorisiert, wobei die Anzahl und der Prozentsatz der Patient:innen, die mindestens ein Ereignis gemeldet haben, sowie gegebenenfalls die Anzahl der Ereignisse angegeben wurden.</p> <p>Es wurden deskriptive Daten zu weiteren Sicherheitsanalysen (Vitalparameter, Klinische Chemie/ Hämatologie/ Glukosestoffwechsel Parameter, EKG-Parameter) sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation vorgelegt.</p> <p><u>PK</u></p> <p>Die Daten zur Plasmakonzentration und -zeit werden mit Populations-PK-Methoden unter Verwendung <i>non-linear mixed-effects</i> Modelle. Die PK-Parameter, einschließlich der Variabilitätsparameter, wurden geschätzt, soweit die Daten dies zulassen. Der Einfluss intrinsischer (z. B. ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Alter, Gewicht, Nieren- und Leberfunktion) und extrinsischer (z. B. Begleitmedikation) Faktoren wurde bewertet, und es wurden Expositions-Wirkungsbeziehungen untersucht. In der Subgruppe von etwa 6 japanischen Patienten mit reichhaltigen PK-Daten werden die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von null bis 12 Stunden (AUC_{0-12h}), die maximale Plasmakonzentration (Peak) (C_{max}) und Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) abgeleitet. Die PK-Analysen wurden auf der Grundlage des PK-Analysesets durchgeführt, und jeder Ausschluss von Daten wurde dokumentiert und begründet. Daten aus dieser Studie können mit Daten aus anderen Studien gepoolt werden.</p> <p><u>Explorativer Endpunkt: TFSC</u></p> <p>Die TFSC wurde mit derselben Methodik und demselben Modell analysiert, das für die Analyse des PFS verwendet wurde. Die HR für den Behandlungseffekt wurde zusammen mit dem 95%-KI und dem p-Wert angegeben. Darüber hinaus wurden die Mediane und ein Kaplan-Meier-Diagramm für die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Chemotherapie nach Studienarm dargestellt und die Zeit zwischen dem Fortschreiten der Erkrankung und dem Beginn der nachfolgenden Therapie bewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Präspezifizierte Subgruppenanalysen des FAS, sowohl für die Gesamtpopulation als auch die <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation, für OS und PFS umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plausible Subgruppen <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationsstatus im Gewebe (<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-verändert vs. <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> unverändert) ○ Vorherige Chemotherapie bei lokal fortgeschrittener (inoperabler) oder metastasierter Erkrankung (ja vs. nein) • Explorative Subgruppen <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorherige Anwendung von CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein) ○ Geografische Lage: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Region 1: Vereinigte Staaten, Kanada, Westeuropa, Australien und Israel ▪ Region 2: Lateinamerika, Osteuropa und Russland ▪ Region 3: Asien ○ Alter bei Randomisierung (<65 vs. ≥65 Jahre) ○ Ethnie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Asiatisch ▪ Kaukasisch ▪ Andere (einschließlich Afroamerikaner, Ureinwohner Hawaiis, anderer pazifischer Inseln oder Alaskas und <i>Native Americans</i>) ○ Lokalisation von Metastasen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nur Knochen (ja vs. nein) ▪ Lebermetastasen (ja vs. nein) ▪ Viszerale Metastasen (ja vs. nein) ○ Krankheitsstadium bei Studieneintritt (lokal fortgeschritten vs. metastasiert) ○ Menopausenstatus (prä-/peri- vs. post-menopausal), Ausschluss von Männern ○ Endokrine Resistenz (primär vs. sekundär) ○ Vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) ○ Frühere endokrine Therapielinien bei lokal fortgeschrittener (inoperabler) oder metastasierter Erkrankung (0 vs. 1 vs. 2 oder mehr) ○ Frühere Therapielinien bei lokal fortgeschrittener (inoperabler) oder metastasierter Erkrankung (einschließlich endokriner und Chemotherapie) (0 vs. 1 vs. 2 oder mehr) ○ Hormonrezeptor-Status <ul style="list-style-type: none"> ▪ ER+/PR+ ▪ ER+/PR-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ ER+/PR unbekannt ○ Tabakkonsum (aktuell und ehemalig vs. nie) <p>Präspezifizierte explorative Subgruppenanalysen für OS, PFS und ORR umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-qualifizierenden Alterationen, die in Gewebe und/oder ctDNA nachgewiesen wurden • Patienten ohne <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-qualifizierende Alterationen im Gewebe (Untergruppe ohne Alterationen) • Patienten mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-qualifizierenden Alterationen, die nur in der ctDNA nachgewiesen wurden • Patienten, bei denen <i>PIK3CA</i>-qualifizierende Alterationen im Gewebe nachgewiesen wurden • Patienten mit niedrigem/abwesendem PTEN, bestimmt durch IHC • Patienten mit oder ohne <i>BRCA1/2</i>-Alterationen wie durch lokale Tests und/oder zentrale NGS
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>FAS (ITT-Population)</u></p> <p><u>Globale Kohorte</u></p> <p>a) Capiwasertib + FUL: n = 355 Placebo + FUL: n = 353</p> <p>b) Capiwasertib + FUL: n = 355 Placebo + FUL: n = 350</p> <p>c) Capiwasertib + FUL: n = 355 Placebo + FUL: n = 353</p> <p><u>China-Erweiterungskohorte</u></p> <p>a) Capiwasertib + FUL: n = 71 Placebo + FUL: n = 63</p> <p>b) Capiwasertib + FUL: n = 71 Placebo + FUL: n = 62</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c) Capiasertib + FUL: n = 71 Placebo + FUL: n = 63</p> <p><u>aFAS</u> <u>Globale Kohorte</u></p> <p>a) Capiasertib + FUL: n = 155 Placebo + FUL: n = 134</p> <p>b) Capiasertib + FUL: n = 155 Placebo + FUL: n = 133</p> <p>c) Capiasertib + FUL: n = 155 Placebo + FUL: n = 134</p> <p><u>China-Erweiterungskohorte</u></p> <p>a) Capiasertib + FUL: n = 24 Placebo + FUL: n = 22</p> <p>b) Capiasertib + FUL: n = 24 Placebo + FUL: n = 22</p> <p>c) Capiasertib + FUL: n = 24 Placebo + FUL: n = 22</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>FAS (ITT-Population)</u> <u>Globale Kohorte</u> Randomisierung (n = 708) <u>Capiasertib + FUL (n = 355):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Behandlung (n = 0) • Therapieabbruch Capiasertib (n = 292): <ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruch durch Patient:in (n = 13) ○ UE (n = 44) ○ Schwere Protokollverletzung (n = 2) ○ Untersuchte Erkrankung verschlimmerte sich (RECIST-Krankheitsprogression) (n = 209) ○ Subjektive Krankheitsprogression (klinische Krankheitsprogression) (n = 16) ○ Untersuchte Erkrankung verbesserte sich (n = 0) ○ Entscheidung der Prüfärzt:innen (n = 1) ○ Andere Gründe (n = 7)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Studienabbruch (n = 105) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod (n = 85) ○ <i>Lost to follow-up</i> (n = 3) ○ Abbruch durch Patient:in (n = 17) ○ Andere Gründe (n = 0) • Zum primären PFS-Datenschnitt am 15. August 2022 noch in Behandlung mit Capivasertib (n = 63) <p><u>Placebo + FUL (n = 353):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Behandlung (n = 3) • Therapieabbruch Placebo (n = 307): <ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruch durch Patient:in (n = 6) ○ UE (n = 6) ○ Schwere Protokollverletzung (n = 0) ○ Untersuchte Erkrankung verschlimmerte sich (RECIST-Krankheitsprogression) (n = 273) ○ Subjektive Krankheitsprogression (klinische Krankheitsprogression) (n = 17) ○ Untersuchte Erkrankung verbesserte sich (n = 0) ○ Entscheidung der Prüffärzt:innen (n = 1) ○ Andere Gründe (n = 4) • Studienabbruch (n = 137) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod (n = 105) ○ <i>Lost to follow-up</i> (n = 3) ○ Abbruch durch Patient:in (n = 27) ○ Andere Gründe (n = 2) • Zum primären PFS-Datenschnitt am 15. August 2022 noch in Behandlung mit Placebo (n = 43) <p><u>China-Erweiterungskohorte</u></p> <p>Randomisierung (n = 134)</p> <p><u>Capivasertib + FUL (n = 71):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Behandlung (n = 0) • Therapieabbruch Capivasertib (n = 53): <ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruch durch Patient:in (n = 2) ○ UE (n = 8) ○ Schwere Protokollverletzung (n = 0) ○ Untersuchte Erkrankung verschlimmerte sich (RECIST-Krankheitsprogression) (n = 40) ○ Subjektive Krankheitsprogression (klinische Krankheitsprogression) (n = 2) ○ Untersuchte Erkrankung verbesserte sich (n = 0) ○ Entscheidung der Prüffärzt:innen (n = 0) ○ Andere Gründe (n = 1) • Studienabbruch (n = 15) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod (n = 10) ○ <i>Lost to follow-up</i> (n = 0)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruch durch Patient:in (n = 5) ○ Andere Gründe (n = 0) • Zum primären PFS-Datenschnitt am 08. Mai 2023 noch in Behandlung mit Capivasertib (n = 18) <p><u>Placebo + FUL (n = 63):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Behandlung (n = 1) • Therapieabbruch Placebo (n = 52): <ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruch durch Patient:in (n = 1) ○ UE (n = 2) ○ Schwere Protokollverletzung (n = 0) ○ Untersuchte Erkrankung verschlimmerte sich (RECIST-Krankheitsprogression) (n = 47) ○ Subjektive Krankheitsprogression (klinische Krankheitsprogression) (n = 2) ○ Untersuchte Erkrankung verbesserte sich (n = 0) ○ Entscheidung der Prüfer:innen (n = 0) ○ Andere Gründe (n = 0) • Studienabbruch (n = 22) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod (n = 16) ○ <i>Lost to follow-up</i> (n = 0) ○ Abbruch durch Patient:in (n = 6) ○ Andere Gründe (n = 0) • Zum primären PFS-Datenschnitt am 08. Mai 2023 noch in Behandlung mit Placebo (n = 10) <p><u>aFAS</u></p> <p><u>Globale Kohorte</u></p> <p>Randomisierung (n = 289)</p> <p><u>Capivasertib + FUL (n = 155):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Behandlung (n = 0) • Therapieabbruch Capivasertib (n = 128): <ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruch durch Patient:in (n = 5) ○ UE (n = 15) ○ Schwere Protokollverletzung (n = 1) ○ Untersuchte Erkrankung verschlimmerte sich (RECIST-Krankheitsprogression) (n = 94) ○ Subjektive Krankheitsprogression (klinische Krankheitsprogression) (n = 9) ○ Untersuchte Erkrankung verbesserte sich (n = 0) ○ Entscheidung der Prüfer:innen (n = 0) ○ Andere Gründe (n = 4) • Studienabbruch (n = 48) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod (n = 40) ○ <i>Lost to follow-up</i> (n = 1) ○ Abbruch durch Patient:in (n = 7) ○ Andere Gründe (n = 0)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zum primären PFS-Datenschnitt am 15. August 2022 noch in Behandlung mit Capivasertib (n = 27) <u>Placebo + FUL (n = 134):</u> • keine Behandlung (n = 1) • Therapieabbruch Placebo (n = 120): <ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruch durch Patient:in (n = 4) ○ UE (n = 1) ○ Schwere Protokollverletzung (n = 0) ○ Untersuchte Erkrankung verschlimmerte sich (RECIST-Krankheitsprogression) (n = 106) ○ Subjektive Krankheitsprogression (klinische Krankheitsprogression) (n = 8) ○ Untersuchte Erkrankung verbesserte sich (n = 0) ○ Entscheidung der Prüfärzt:innen (n = 0) ○ Andere Gründe (n = 1) • Studienabbruch (n = 56) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod (n = 44) ○ <i>Lost to follow-up</i> (n = 2) ○ Abbruch durch Patient:in (n = 10) ○ Andere Gründe (n = 0) • Zum primären PFS-Datenschnitt am 15. August 2022 noch in Behandlung mit Placebo (n = 13) <u>China-Erweiterungskohorte</u> Randomisierung (n = 46) <u>Capivasertib + FUL (n = 24):</u> • keine Behandlung (n = 0) • Therapieabbruch Capivasertib (n = 21): <ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruch durch Patient:in (n = 1) ○ UE (n = 2) ○ Schwere Protokollverletzung (n = 0) ○ Untersuchte Erkrankung verschlimmerte sich (RECIST-Krankheitsprogression) (n = 18) ○ Subjektive Krankheitsprogression (klinische Krankheitsprogression) (n = 0) ○ Untersuchte Erkrankung verbesserte sich (n = 0) ○ Entscheidung der Prüfärzt:innen (n = 0) ○ Andere Gründe (n = 0) • Studienabbruch (n = 8) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod (n = 5) ○ <i>Lost to follow-up</i> (n = 0) ○ Abbruch durch Patient:in (n = 3) ○ Andere Gründe (n = 0) • Zum primären PFS-Datenschnitt am 08. Mai 2023 noch in Behandlung mit Capivasertib (n = 3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Placebo + FUL (n = 22):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Behandlung (n = 0) • Therapieabbruch Placebo (n = 18): <ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruch durch Patient:in (n = 1) ○ UE (n = 0) ○ Schwere Protokollverletzung (n = 0) ○ Untersuchte Erkrankung verschlimmerte sich (RECIST-Krankheitsprogression) (n = 17) ○ Subjektive Krankheitsprogression (klinische Krankheitsprogression) (n = 0) ○ Untersuchte Erkrankung verbesserte sich (n = 0) ○ Entscheidung der Prüfärzt:innen (n = 0) ○ Andere Gründe (n = 0) • Studienabbruch (n = 8) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod (n = 5) ○ <i>Lost to follow-up</i> (n = 0) ○ Abbruch durch Patient:in (n = 3) ○ Andere Gründe (n = 0) • Zum primären PFS-Datenschnitt am 08. Mai 2023 noch in Behandlung mit Placebo (n = 4)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><u>Globale Kohorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste:r Patient:in randomisiert: 02. Juni 2020 • Letzte:r Patient:in randomisiert: 13. Oktober 2021 <p><u>China-Erweiterungskohorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste:r Patient:in randomisiert: 13. Oktober 2020 • Letzte:r Patient:in randomisiert: 03. Januar 2023
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [1, 10-16, 43, 59, 77-80]</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

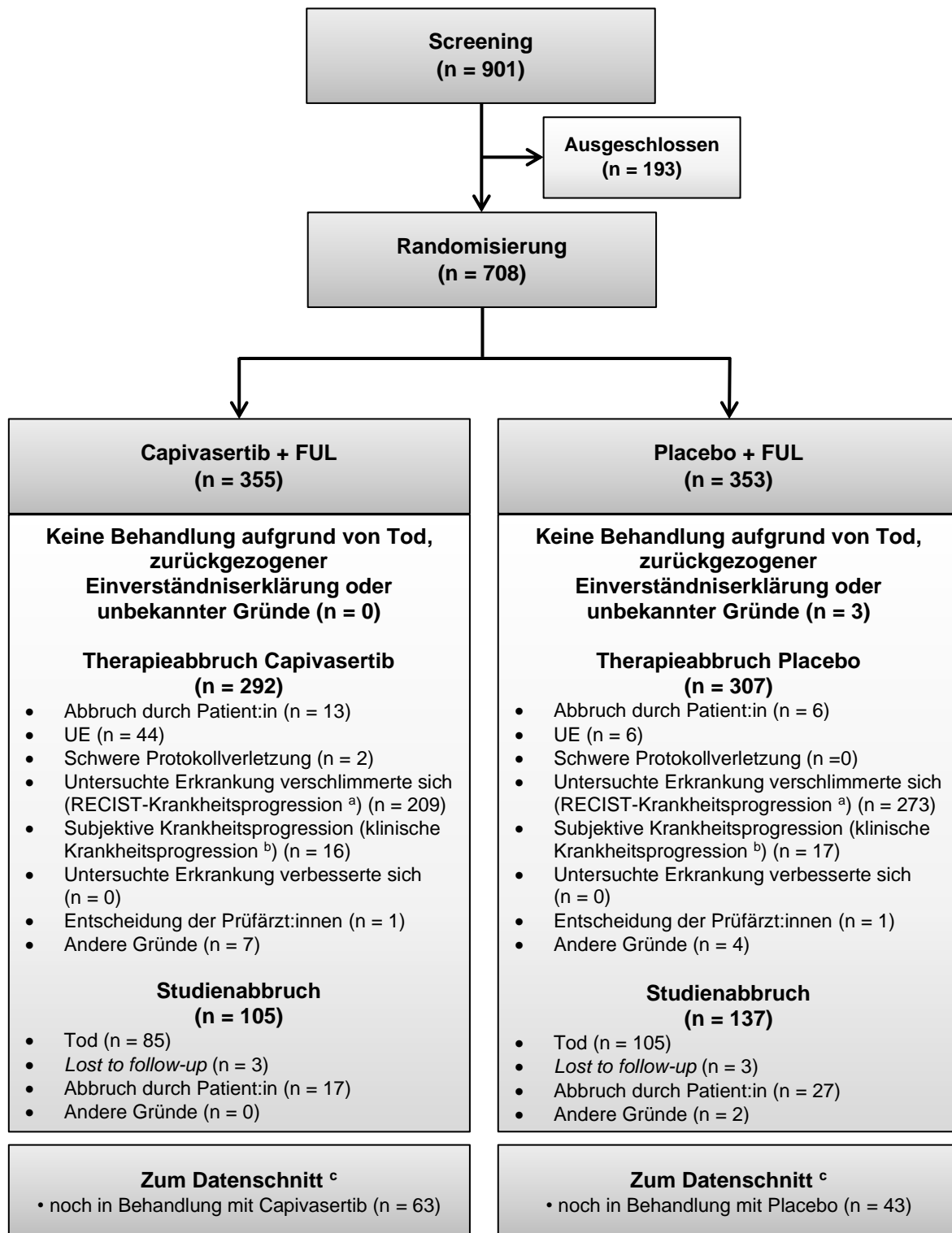


Abbildung 142 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CAPItello-291 [FAS, globale Kohorte]

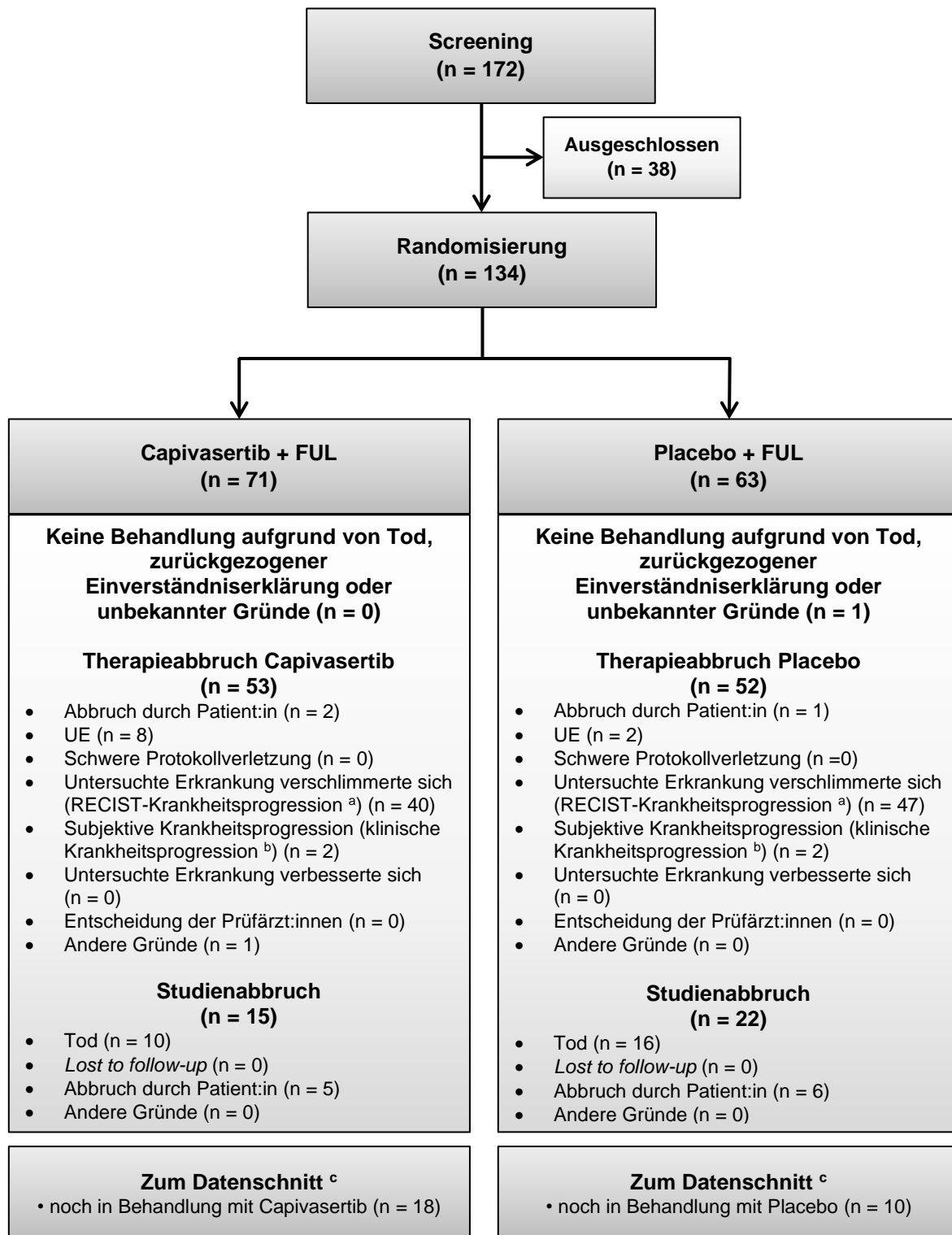
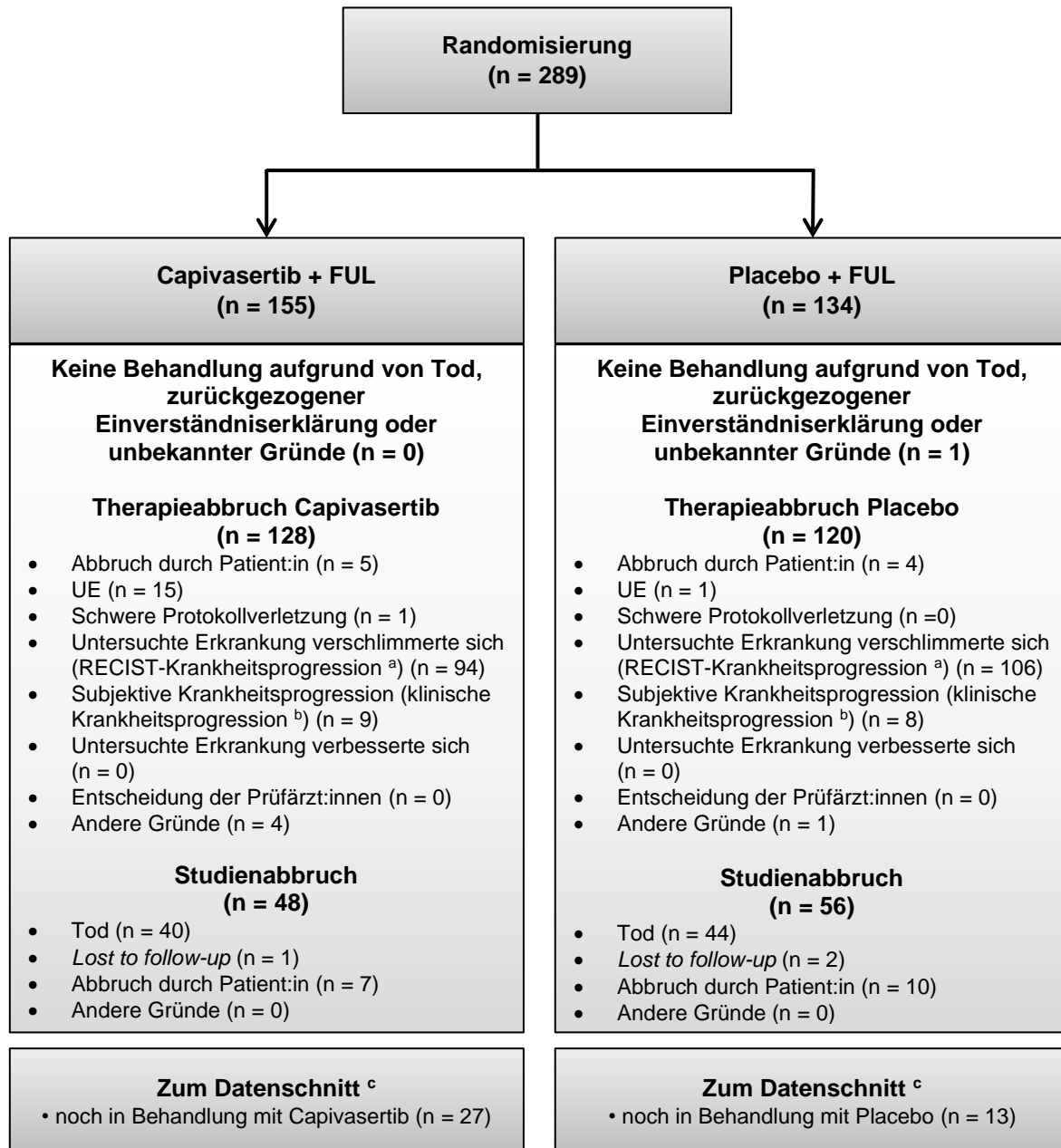


Abbildung 143 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CAPitello-291 [FAS, China-Erweiterungskohorte]



^a RECIST-1.1-definierte radiologische Krankheitsprogression

^b Klinische Progression ohne RECIST-1.1-definierte radiologische Krankheitsprogression

^c Primärer PFS-Datenschnitt: 15. August 2022

Abbildung 144 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CAPItello-291 [aFAS, globale Kohorte]

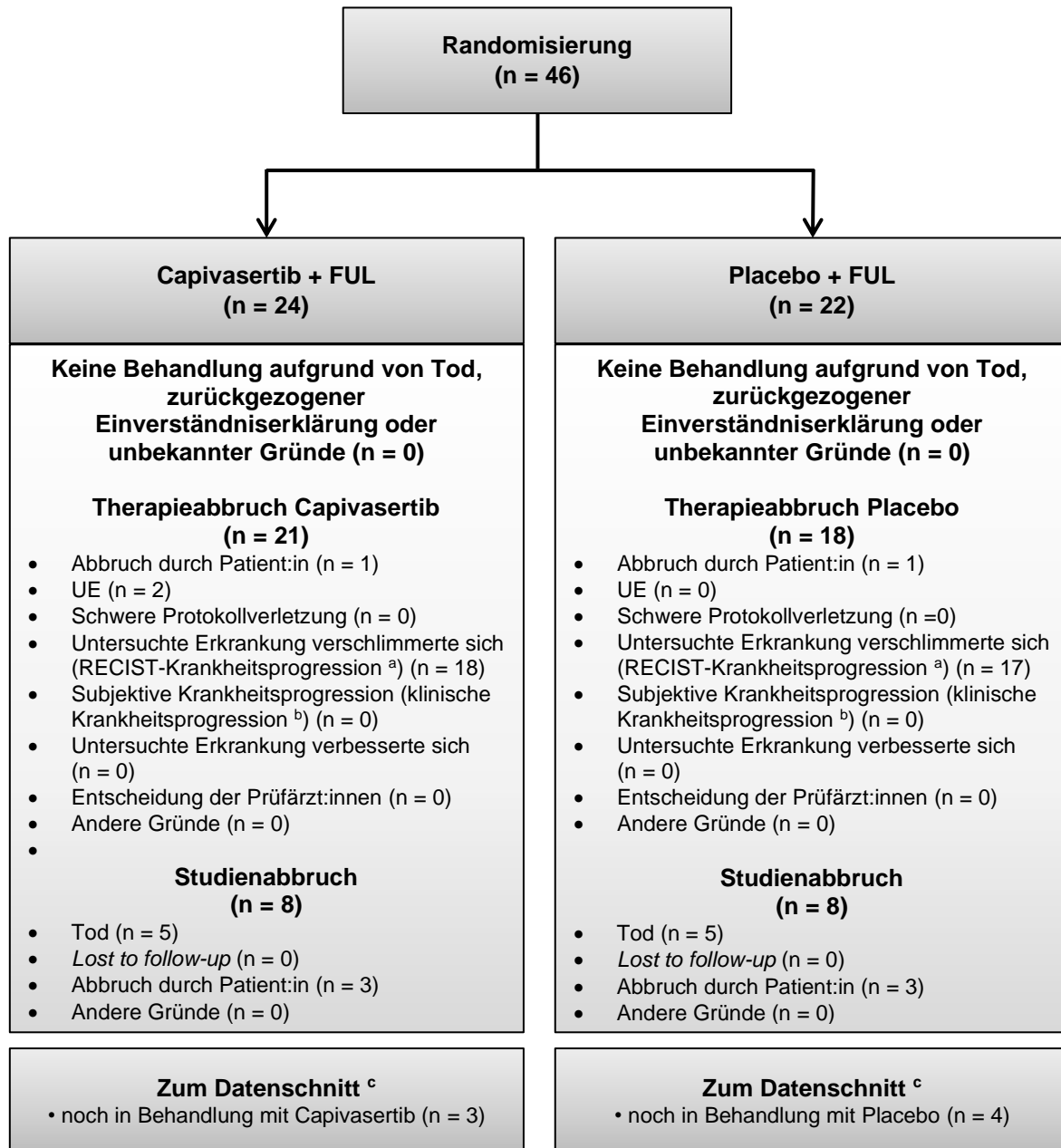


Abbildung 145 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CAPItello-291 [aFAS, China-Erweiterungskohorte]

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FAKTION

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>FAKTION ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie der Phase Ib/II, welche die Gabe von Fulvestrant (FUL) alleine und in Kombination mit Capivasertib bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom (aBC) untersuchte, die zuvor mit einem Aromatasehemmer (AI) der dritten Generation behandelt worden waren.</p> <p>Die Studie untergliederte sich in eine anfängliche Dosisesskalations-Studie der Phase Ib, und eine anschließende doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie. Ziel der Phase I-Studie (<i>Safety run-in</i>) war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Capivasertib in Kombination mit FUL bei Patient:innen mit aBC und die Empfehlung einer Dosis von Capivasertib für weitere Studien in Kombination mit FUL durch Bewertung dosislimitierender Toxizitäten sowie anderer Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten. In die randomisierte (1:1), multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie (randomisierte Expansion) wurden postmenopausale erwachsene Frauen im mit Östrogenrezeptor-positivem (ER+), humanem epidermalem Wachstumsfaktor- Rezeptor-2-negativem (HER2-) aBC und einem ECOG-PS von 0 – 2, die unter einem AI einen Rückfall oder eine Krankheitsprogression erlitten hatten, aus 19 Krankenhäusern im Vereinigten Königreich eingeschlossen. Ziel der Primäranalyse der Phase-II-Studie war die Beurteilung der relativen Antitumoraktivität von Capivasertib in Kombination mit FUL versus FUL plus Placebo im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Frauen mit ER+ aBC. Darüber hinaus wurde eine Sekundäranalyse durchgeführt, mit dem primären Ziel der Untersuchung des Gesamtüberlebens (OS). Im Rahmen einer präspezifizierten explorativen Analyse erfolgte außerdem eine Analyse des PFS und des OS in den Studiensubpopulationen, für welche die Testung des <i>PIK3CA/PTEN</i>-Alterationsstatus (ursprüngliches Testpanel) um die Testung von <i>AKT1</i> (erweitertes Testpanel) mit der bestehenden <i>droplet digital Polymerase Chain Reaction</i> (ddPCR)-Methode erweitert wurde (<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation [<i>expanded pathway-altered subgroup</i>] vs. <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-nicht-alterierte Studienpopulation [<i>expanded pathway non-altered subgroup</i>]). Zusätzlich wurden weitere Plasma- und Gewebeproben, sofern verfügbar, mittels hochsensitivem <i>Next Generation Sequencing</i> (NGS)-Assay von zirkulierender freier (cf)DNA auf Alterationen und Anomalien im PI3K/AKT-Signalweg untersucht, und OS und PFS für diese</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studiensubpopulationen, die NGS-bestätigte <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation [<i>NGS-identified pathway-altered subgroup</i>] bzw. die NGS-bestätigte <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-nicht-alterierte Studienpopulation [<i>NGS-identified pathway non-altered subgroup</i>] ermittelt.</p> <p><u>Phase I: Safety run-in</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Capivasertib in Kombination mit FUL bei Patient:innen mit aBC; und Empfehlung einer Dosis von Capivasertib für weitere Studien in Kombination mit FUL durch Bewertung dosislimitierender Toxizitäten sowie anderer Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten. • Vorläufige Bewertung der Antitumoraktivität von Capivasertib in Kombination mit FUL. <p><u>Phase II: Randomisierte Expansion</u></p> <p><u>Primäranalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der relativen Antitumoraktivität von Capivasertib in Kombination mit FUL versus FUL plus Placebo im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben bei Frauen mit ER+ aBC. • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Capivasertib in Kombination mit FUL im Vergleich zu FUL plus Placebo. • Untersuchung der relativen Wirksamkeit von FUL plus Capivasertib im Vergleich zu FUL plus Placebo in den Studiensubpopulationen mit und ohne Hyperaktivierung des Tumor- PI3K/AKT-Signalwegs. <p><u>Sekundäranalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das primäre Ziel war die Untersuchung des OS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod bei noch lebenden Patient:innen, die zum Zeitpunkt der letzten Begutachtung zensiert wurden. • Das sekundäre Ziel war die Untersuchung des PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Krankheit und/oder bis zum Tod, definiert nach <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Version (v) 1.1</i>. • Das dritte Ziel bestand darin, herauszufinden, ob Veränderungen der PI3K/AKT-Signalweghyperaktivierung einen Nutzen für Capivasertib vorhersagen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Phase I und II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Einflusses von Capivasertib auf die Pharmakokinetik (PK) von FUL. • Speicherung genetischer Proben für zukünftige translationale Forschung zur Identifizierung prädiktiver Marker für die Reaktion auf die AKT-Inhibition mit Capivasertib. <p><u>Hypothesen</u></p> <p><i>Phase I</i></p> <p>In Kombination mit FUL wird Capivasertib ein akzeptables Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweisen. Es wird keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen den Arzneimitteln zu erwartet.</p> <p><i>Phase II – Primäranalyse</i></p> <p>Die Zugabe von Capivasertib zu FUL wird wirksamer sein als FUL allein – wie durch eine Verlängerung des PFS bei Patient:innen mit ER+ fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs gezeigt wird.</p> <p>Mammakarzinome, die Alterationen in <i>PIK3CA</i> oder eine niedrige/reduzierte PTEN-Expression mittels IHC aufweisen, weisen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Capivasertib auf und zeigen daher in Kombination mit Fulvestrant eine stärkere Verlängerung des PFS gegenüber Capivasertib als Mammakarzinome ohne solche molekularen Aberrationen.</p> <p><i>Phase II – Sekundäranalyse</i></p> <p>Die Nullhypothese für die Analyse des OS lautet, dass es keinen Unterschied im OS zwischen Patient:innen gibt, die mit FUL plus Capivasertib behandelt wurden, und solchen, die nur mit FUL behandelt wurden.</p> <p>Die Nullhypothese für die Analyse des PFS lautet, dass es keinen Unterschied im PFS zwischen Patient:innen gibt, die mit FUL plus Capivasertib behandelt wurden, und solchen, die nur mit FUL behandelt wurden.</p> <p>Die Nullhypothese für die Alterationsanalyse lautet, dass es keine Unterschiede im OS und PFS zwischen den Patient:innen innerhalb der Teilpopulationen mit und ohne Veränderung im PI3K/AKT-Signalweg gibt, die mit FUL plus Capivasertib behandelt wurden, und denen, die nur mit FUL behandelt wurden.</p> <p>Die Alternativhypothesen besagen, dass es Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt.</p>
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Vierstufige Studie mit einer anfänglichen Dosisesskalationsstudie der Phase Ib (Stufe 1), und einer anschließenden multizentrischen doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie (Stufen 2–4) mit Zuteilungsverhältnis 1:1.</p> <p>Die Phase-II-Studie war in drei Phasen unterteilt, da präklinische Daten die Annahme unterstützten, dass Capivasertib bei Tumoren mit Hyperaktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs möglicherweise aktiver ist.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>11. Juni 2015^b</u></p> <p>Patient:innen mit gut kontrolliertem Typ-2-Diabetes mit einem HbA1c-Wert von weniger als 42 mmol/mol (<8 %) und einem Nüchtern-blutzucker von weniger als 9,3 mmol/L konnten nach einer Protokolländerung an der Studie teilnehmen.</p> <p><u>27. Februar 2017^b</u></p> <p>Eine weitere Protokolländerung wurde umgesetzt, um Frauen mit einer früheren bösartigen Erkrankung, die sich seit mindestens 5 Jahren in Remission befinden, und solchen mit bilateraler Ovariectomie (zur Definition der Menopause) die Teilnahme zu ermöglichen.</p> <p><u>21. August 2017 (gemäß ClinicalTrials.gov)^b [2]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ersetzung der Begriffe „mBC“ (<i>metastatic Breast Cancer</i>) und „metastasiertes Setting“ durch aBC in den Einschlusskriterien zu erlaubten vorangegangenen Therapielinien. • Streichung des Einschlusskriteriums „Adäquate Knochenmarks- und Organfunktion“. • Ergänzung von Ausschlusskriterien bezüglich der Zeit seit der letzten Verabreichung einer vorangegangenen Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Die letzte Dosis Chemotherapie, Immuntherapie, zielgerichtete Therapie, biologische Therapie oder Tumorembolisation musste mehr als 21 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung liegen. • Die letzte Dosis der palliativen Strahlentherapie musste mehr als 7 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung liegen.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten:innen, die alle folgenden Kriterien erfüllten, konnten in die Studie aufgenommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung einer Einverständniserklärung vor allen studienspezifischen Verfahren. • Erwachsene weibliche Patient:innen im Alter von ≥ 18 Jahren. • Postmenopausale Patient:innen. Postmenopausal konnte als eines der folgenden Kriterien definiert werden: <ul style="list-style-type: none"> • A) Durchgängige Amenorrhoe UND nach Therapie mit einem AI der dritten Generation, ohne ein GnRH-Analogon (z. B. Goserelin) UND FAKTION-Screening für follikelstimulierendes Hormon (FSH)- und Östradiol-Werten im postmenopausalen Normbereichen. Wenn Östradiol im postmenopausalen Normbereich liegt, FSH jedoch nicht, und der:die Patient:in seit mehr als 5 Jahren klinisch postmenopausal war, kann der:die Patient:in nach Rücksprache mit den Prüfarzt:innen als geeignet angesehen werden. ODER • B) Behandlung von frühem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einem AI der dritten Generation und einem GnRH-Analogon, welches seit mindestens 6 Monate abgesetzt ist UND kein erneuter Beginn der Menstruation UND FAKTION-Screening von FSH- und Östradiol-Werten in postmenopausalen Normbereichen. • C) Patient:innen, die einen AI und ein GNRH-Analogon in Kombination erhalten haben und sich anschließend einer bilateralen Ovariectomie unterziehen, galten als für die Studie geeignet, wenn sie alle anderen Zulassungskriterien erfüllten. • Histologische Bestätigung eines Östrogen-positiven (<i>estrogen-positive</i>, ER+) Mammakarzinoms als Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnose oder bei der Biopsie einer Metastase. Der ER-Status gilt als positiv, wenn ≥ 10 % der Tumorzellen ER+ färben (unabhängig von der Intensität der Färbung). Wenn kein prozentualer <i>Score</i> verfügbar war, galt ein <i>Quick (Allred) Score</i> von $\geq 4/8$ als ER+. • Histologisch bestätigtes HER2- Mammakarzinom als Primärtumor bei Diagnose oder bei Biopsie einer Metastase. HER2 wurde durch IHC als negativ

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>angesehen, falls durch den HercepTest oder einen ähnlichen Test mit 0 oder 1+ bewertet. Wenn HER2 durch IHC mit 2+ oder 2+/3+ bewertet wurde, musste die HER2-Genamplifikation durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)/Chromogene In-situ-Hybridisierung (CISH)/ <i>Dual-color dual-hapten in situ hybridization</i> (D-DISH) beurteilt werden und das Verhältnis von HER2- zu CEP17-Sonden bei < 2,0 sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische oder histologische Bestätigung einer metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Erkrankung, ohne Möglichkeit auf eine kurative chirurgische Resektion. • ECOG-PS 0 bis 2 ohne Verschlechterung in den letzten 2 Wochen. • Minimale Lebenserwartung von 12 Wochen. • Messbare oder nicht messbare Erkrankung. • Krankheitsprogression während der Behandlung mit einem Aromatasehemmer der dritten Generation (Exemestan, Anastrozol oder Letrozol) im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom oder Rückfall der metastasierten Erkrankung während der Behandlung mit einem AI der dritten Generation im adjuvanten Setting. Der AI musste nicht die letzte Behandlung unmittelbar vor der Rekrutierung sein. • Nicht mehr als drei vorherige endokrine Therapielinien im aBC. Wenn in Abwesenheit eines mBC versucht wurde, einen lokal fortgeschrittenen Tumor mit endokriner Therapie herunterzustufen, und der Tumor operiert dann wurde, galt dies nicht als Therapielinie für aBC. Blieb der Tumor hingegen inoperabel, sollte diese Behandlung als Therapielinie für aBC einbezogen werden. • Nicht mehr als eine zytotoxische Chemotherapielinie für aBC (Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie wurden nicht als Chemotherapielinien für aBC eingestuft [siehe vorheriges Einschlusskriterium]). Ein Chemotherapie-Regime zur Behandlung von aBC, das jedoch aufgrund von Toxizität abgesetzt wurde, während oder innerhalb von 6 Wochen nach der ersten Dosis, wobei maximal ein Zyklus verabreicht wurde und zum Zeitpunkt des Beginns der nachfolgenden Therapie weder klinische noch radiologische eine Krankheitsprogression nachweisbar waren, galt nicht als Therapielinie). • Nach Einschätzung des:r behandelnden Ärzt:in für eine weitere endokrine Therapie geeignet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Radiologisch oder objektive klinisch nachgewiesenes Wiederauftreten oder Fortschreiten während oder nach der letzten systemischen Therapie vor Einschluss. • Bereitstellung der neuesten archivierten Tumorprobe für <i>PIK3CA</i>-Alteration und <i>PTEN</i> durch IHC-Tests. • Bereitstellung einer Basisplasmaprobe für <i>PIK3CA</i>-Alterationstests über zirkulierende freie DNA (<i>cell free</i> DNA; cfDNA). • Die:der Patient:in verfügte über eine ausreichende Knochenmarks- und Organfunktion gemäß folgender Definitionen: <ul style="list-style-type: none"> • A) Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/L$; • B) Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/L$; • C) Hämoglobinwerte ≥ 9 g/dl [Hinweis: Jede Bluttransfusion musste > 14 Tage vor der Hämoglobinbestimmung erfolgen]; • D) Prothrombinzeit $\leq 1,5x$ oberer Normwert (ULN); Eine Behandlung mit Cumarinen wie Warfarin war in der Studie nicht zulässig. • E) Kalium, Kalzium (korrigiert um Serumalbumin) und Magnesium innerhalb der Normgrenzen für die Einrichtung; • F) Serumkreatinin $\leq 1,5x$ ULN; • G) Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase $\leq 1,5x$ ULN (oder $< 3,0 \times$ ULN, wenn Lebermetastasen vorhanden waren); • H) Gesamtbilirubin $\leq 1,5x$ ULN. • Teilnahmeberechtigt waren Patient:innen mit Diabetes mellitus Typ II, der allein durch diätetische Maßnahmen gut kontrolliert war und einen HbA1c-Wert < 8 % aufwies. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Wenn eines der folgenden Kriterien zutraf, konnten Patient:innen nicht in die Studie aufgenommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung mit FUL oder Inhibitoren des PI3K/ AKT-Signalwegs, inklusive mTORC2-Inhibitoren zur Behandlung des Mammakarzinoms; • Klinisch signifikante Anomalien des Glukosestoffwechsels gemäß einer der folgenden Definitionen: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose von Diabetes mellitus Typ I; • Nüchtern-Plasmaglukose [Nüchtern ist definiert als keine Kalorienaufnahme für mindestens

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8 Stunden]: $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) für Patient:innen ohne vorbestehende Diagnose von Typ-2-Diabetes mellitus; $\geq 9,3$ mmol/L (167 mg/dL) für Patient:innen mit einer vorbestehenden Diagnose von Typ-2-Diabetes mellitus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) $\geq 8,0$ % beim Screening (64 mmol/mol) (Umrechnungsgleichung für HbA1c [International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)-HbA1c (mmol/mol) = [Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)-HbA1c (%) – 2,15] x 10,929): <ul style="list-style-type: none"> ○ Bedarf an Insulin für die routinemäßige Diabetikerbehandlung und -kontrolle ○ Notwendigkeit von mehr als zwei oralen blutzuckersenkenden Medikamenten zur routinemäßigen Behandlung und Kontrolle von Diabetes • Schnell fortschreitende viszerale Erkrankung, für die eine weitere endokrine Therapie nicht geeignet war. • Die letzte Dosis Chemotherapie, Immuntherapie, zielgerichtete Therapie, biologische Therapie oder Tumorembolisation musste mehr als 21 Tage (mehr als 6 Wochen für Nitroharnstoff oder Mitomycin C) vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (FUL) liegen. <i>Hinweis:</i> Die endokrine (Hormon-)Therapie galt im Sinne dieser Studie nicht als zielgerichtete oder biologische Therapie. Die Behandlung mit Denosumab oder Bisphosphonaten ist als Begleitmedikation zulässig, sofern sie mindestens 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation begonnen wurde. • Die letzte Dosis der palliativen Strahlentherapie musste mehr als 7 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (FUL) liegen. • Größere Operation (ausgenommen Platzierung eines Gefäßzugangs) innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (FUL). • Kompression des Rückenmarks oder Hirnmetastasen, es sei denn, sie waren asymptomatisch, behandelt und stabil und erforderten mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung keine Steroide. • Nach Einschätzung des:der Prüfärzt:in jegliche Beweise von schweren oder unkontrollierten systemischen Erkrankungen, einschließlich unkontrollierter Hypertonie,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aktiven Blutungsdiathesen oder aktiven Infektionen, einschließlich Hepatitis B, Hepatitis C und Humanem Immundefizienzvirus (HIV). Ein Screening auf chronische Erkrankungen war nicht erforderlich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eines der folgenden kardiologischen Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • A) Mittleres korrigiertes Ruhe-QT-Intervall (Korrigiertes QT-Interval; QTc) > 470 ms, ermittelt aus drei aufeinanderfolgenden Elektrokardiogrammen (EKG) (im Abstand von 1 Minute aufgenommen); • B) Alle klinisch bedeutsamen Anomalien im Rhythmus, der Reizleitung oder der Morphologie des Ruhe-EKG, z. B. vollständiger Linksschenkelblock, Herzblock dritten Grades; • C) Alle Faktoren, die das Risiko einer QTc-Verlängerung oder das Risiko arrhythmischer Ereignisse erhöhen, wie z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, die Möglichkeit von <i>Torsades de pointes</i>, angeborenes <i>Long-QT</i>-Syndrom, Familienanamnese eines <i>Long-QT</i>-Syndroms oder unerklärlicher plötzlicher Tod unter 40 Jahren oder andere begleitende Medikation, von der bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern; • D) Erfahrung mit einem der folgenden Eingriffe oder Zustände in den letzten 6 Monaten: Koronararterien-Bypass-Transplantation, Angioplastie, Gefäß-Stent, Myokardinfarkt, Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz <i>New York Heart Association</i> (NYHA) Grad 2. • E) Unkontrollierte Hypotonie – systolischer Blutdruck (SBP) < 90 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck (<i>Diastolic Blood Pressure</i>, DBP) < 50 mmHg. • F) Linksventrikuläre Herzauswurfraction (LVEF) < 50 %, berechnet durch Echokardiogramm (ECHO) oder <i>Multiple Gated Acquisition</i> (MUGA). Wenn LVEF % nicht durch ein ECHO berechnet werden konnte, galt Folgendes: <ul style="list-style-type: none"> ○ i. wenn die linksventrikuläre (LV)-Funktion normal war, war der:die Patient:in berechtigt; ○ ii. Wenn eine leichte LV-Dysfunktion festgestellt wurde, musste sich der:die Patient:in einem MUGA-Scan oder einer kardiologischen MRT unterziehen und die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>LVEF \geq 50 % betragen, um in Frage zu kommen;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ iii. Wenn im ECHO eine mittelschwere bis schwere LV-Dysfunktion registriert wurde, war der:die Patient:in von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen; <ul style="list-style-type: none"> • Mit Ausnahme von Alopezie, jegliche ungelöste Toxizitäten einer vorherigen Therapie größer als <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) vom Grad 1 zum Zeitpunkt des Beginns der Studienbehandlung. • Erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase waren kein Ausschlusskriterium, wenn sie auf das Vorhandensein von Knochenmetastasen zurückzuführen waren oder wenn die Leberfunktion nach Einschätzung des:der Prüffärzt:in aus anderen Gründen als ausreichend angesehen wurde. • Proteinurie > 3+ bei der Teststreifenanalyse oder \geq 3,5 g/24 Stunden oder ein Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin > 3,5. • Refraktärer Schwindel und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unfähigkeit das formulierte Produkt zu schlucken, oder frühere erhebliche Darmresektion, die eine ausreichende Absorption von Capiasertib ausschließen würde; • Überempfindlichkeit gegen aktive oder inaktive Hilfsstoffe von Capiasertib oder FUL in der Vorgeschichte; • Beurteilung des:r Prüffärzt:in, dass der:die Patient:in nicht an der Studie teilnehmen sollte, wenn es unwahrscheinlich war, dass der:die Patient:in die Studienverfahren, Einschränkungen und Anforderungen einhalten würde. • Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung, einer medikamenteninduzierten interstitiellen Lungenerkrankung, einer Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder jeglicher Hinweis auf eine klinisch aktive interstitielle Lungenerkrankung. • Nachweis einer Demenz, eines veränderten Geisteszustands oder einer anderen psychiatrischen Erkrankung, die ein Verständnis oder die Erteilung einer Einwilligungserklärung verhindert hätte. • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat während der letzten 30 Tage. • Bekanntes Immunschwächesyndrom;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unfähigkeit oder Unwilligkeit, die Studienabläufe einzuhalten, einschließlich der Unfähigkeit, regelmäßig orale Medikamente einzunehmen. • Begleitmedikation, die nicht zur Kombination mit der Studienmedikation geeignet waren, einschließlich bestimmter häufig verwendeter Antiemetika und Statine. Eine Behandlung mit Cumarinen wie Warfarin war in der Studie nicht zulässig. • Frühere oder begleitende maligne Erkrankungen an einer anderen Stelle mit Ausnahme der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • A) Gutartiges Basalzellkarzinom. • B) Gutartiges, niedriggradiges Übergangszellkarzinom der Blase. <p>Andere wirksam behandelte bösartige Erkrankung, die sich seit mehr als 5 Jahren in Remission befand und als geheilt galt.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Phase II:</u></p> <p>Es wurden Patient:innen aus 19 (21^c) Krankenhäusern im Vereinigten Königreich randomisiert.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Phase I</u></p> <p>Alle Patient:innen:innen wurden in 28-Tage-Zyklen behandelt, bis die Krankheit fortschritt oder die Behandlung aufgrund von Toxizität oder durch die Patient:innen abgebrochen wurde. FUL 500 mg wurde langsam intramuskulär injiziert (1-2 Minuten) in zwei Dosen von je 250 mg an Tag 1 und Tag 15 in Zyklus 1, dann in einer Dosierung von 500 mg nur an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen.</p> <p>Capivasertib wurde ab Zyklus 1 Tag 15 zweimal täglich in einem intermittierenden Schema (4 Behandlungstage/ 3 einnahmefreie-Tage) oral verabreicht. Die Anfangsdosis von Capivasertib betrug 400 mg und die dosislimitierenden Toxizitäten wurden vom Sicherheitsprüfungsausschuss (<i>Safety Review Committee, SRC</i>) nach einem Behandlungszyklus bewertet. Das SRC überprüfte die Dosierungs-, Toxizitäts- und klinischen Ergebnisdaten aller 9 auswertbaren und nicht auswertbaren Patient:innen, die für Phase Ib rekrutiert wurden, und kam zu der einhelligen Empfehlung, dass die in Phase Ib festgelegte verträgliche Dosis für Capivasertib 400 mg betrug und dies die Dosis ist, die in Phase 2 übernommen wird.</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>Interventionsarm: Capivasertib + FUL Vergleichsarm: Placebo + FUL</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>FUL</u></p> <p>FUL 500 mg wurde an Tag 1 jedes Zyklus als zwei intramuskuläre Injektionen, eine in jedes Gesäß, verabreicht, und eine zusätzliche Aufsättigungsdosis wurde an Zyklus 1 Tag 15 verabreicht.</p> <p><u>Capivasertib/Placebo</u></p> <p>Capivasertib 400 mg oder ein entsprechendes Placebo wurden zweimal täglich oral in einem intermittierenden wöchentlichen Rhythmus mit vier Behandlungstagen und drei Einnahmefreien Tagen verabreicht, beginnend an Tag 15 von Zyklus 1 (um die ursprünglichen Biomarkertests vor der Randomisierung zu erleichtern).</p> <p>Die Dosis sollte, wenn möglich, ungefähr zur selben Tageszeit eingenommen werden, im nüchternen Zustand (lediglich mit Wasser zum Trinken) ab mindestens 2 Stunden vor der Dosis bis mindestens 1 Stunde nach der Dosis.</p> <p>Bei Erbrechen sollte keine zusätzliche Kapsel bzw. Filmtablette eingenommen werden sondern lediglich die nächste anstehende Dosis.</p> <p>Sollte der/die Teilnehmer:in eine Dosis verpasst haben, durfte er:sie eine Dosis bis zu 2 Stunden später noch nachholen. Bei mehr als 2 Stunden seit dem geplanten Einnahmezeitpunkt sollte die Dosis nicht mehr nachgeholt und erst die nächste anstehende Dosis wieder eingenommen werden. Falls notwendig, konnte eine Dosis bis zu zwei Stunden früher als geplant eingenommen werden. Die Dosen sollten jedoch generell bestmöglich zur ungefähr selben Tageszeit eingenommen werden, wofür eine Tagebuchkarte zur Verfügung gestellt wurde.</p> <p>Jede im Verlauf der Studie beobachtete Toxizität, bei der ein Zusammenhang mit Capivasertib/Placebo vermutet wurde, konnte nach Ermessen des/der Prüfärzt:in durch eine Dosisunterbrechung oder eine Dosisreduktion behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Reduktion: 320 mg zweimal täglich • 2. Reduktion: 240 mg zweimal täglich <p>Wiederholte Dosisunterbrechungen waren nach Bedarf zulässig, jedoch mussten Reduktionen, welche über den zweiten Reduktionsschritt hinausgingen, zunächst mit dem CI diskutiert werden.</p> <p>Bei Unfähigkeit die Filmtablette zu schlucken aufgrund von Toxizität, konnte die Behandlung mit Capivasertib/ Placebo</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>temporär unterbrochen werden bis zur Auflösung der Toxizität. Falls die Einnahme über mehr als 28 aufeinanderfolgende Tage unterbrochen wurde, sollte der:die Patient:in alle Studienbehandlungen abbrechen.</p> <p>Falls die Behandlung mit FUL unterbrochen werden musste, sollte auch die Behandlung mit Capivasertib/ Placebo unterbrochen werden. Alle <i>Follow-Up</i>-Untersuchungen sollten weiterhin gemäß Untersuchungsplan wahrgenommen werden.</p> <p>Falls die Behandlung mit Capivasertib/ Placebo aus anderen Gründen als einem Fortschreiten der Erkrankung unterbrochen wurde, konnte der:die Patient:in gemäß Einschätzung des:der Prüfärzt:in weiter mit FUL behandelt werden. Die Untersuchung gemäß RECIST-v1.1 sollte dann weiterhin gemäß Untersuchungsplan bis zur objektiven Krankheitsprogression oder dem Absetzen von FUL erfolgen; die Untersuchung auf Hyperglykämie oder Proteinurie und somit auch Glukose-Untersuchungen und Urin-Dispersionsstick-Untersuchungen brauchten nicht mehr zu erfolgen. Bis zur Krankheitsprogression sollten keine zusätzlichen Anti-Tumorthérapien zusätzlich zu FUL erfolgen, um die unterbrochene Therapie zu kompensieren. Falls ein:e Teilnehmer:insoweit ansprach, dass er:sie für eine chirurgische Behandlung zur Entfernung des Primärtumors oder von Metastasen in Frage kam, war der Eingriff und/oder die adjuvante Behandlung mit FUL/Capivasertib/Placebo erlaubt. Der:die Teilnehmer:in sollte nach dem Eingriff bis zur Krankheitsprogression weiter untersucht werden gemäß RECIST-v1.1.</p> <p>Die Patient:innen erhielten die Studienbehandlung, bis zum Fortschreiten der Erkrankung, zum Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse, bis die Nachbeobachtung nicht mehr möglich war oder die Einwilligung widerrufen wurde.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Phase II – Primäranalyse</p> <p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ermittlung der Antitumoraktivität der Kombination von Capivasertib mit FUL, gemessen anhand des PFS. Dies ist die Zeit von der Registrierung bis zum Fortschreiten der Krankheit und/oder zum Tod, definiert nach den Kriterien von RECIST v1.1. Die Läsionen wurden mit den Ausgangsmessungen verglichen, um das Fortschreiten zu beurteilen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS, Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, wobei die noch lebenden Personen zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert wurden • Objektive Ansprechrates (ORR) (definiert als der Anteil an Patient:innen mit einem vollständigen oder teilweisem Ansprechen gemäß RECIST v1.1) und klinischer Nutzen (definiert als der Anteil an Patient:innen mit einem objektiven Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung für ≥ 24 Stunden). • Der Einfluss des Status des hyperaktivierten PI3K/AKT-Signalwegs (definiert als Alteration in <i>PIK3CA</i>, die in archivierten Tumorbiopsien oder im Plasma gefunden wurde, oder niedrige/fehlende Expression von PTEN durch IHC in archivierten Tumorbiopsien) auf das Ergebnis in den beiden Behandlungsgruppen. Dazu gehörte auch eine explorative Analyse der Tumorgroße der ersten 40 Patient:innen mit Wildtyp-Tumoren. • Sicherheit, Verträglichkeit und Durchführbarkeit der Anwendung (Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen und Anzahl der Patienten, die Dosisanpassungen benötigten) • Pharmakokinetik von FUL • Explorative Biomarker (geplant, jedoch erst in der Sekundäranalyse durchgeführt) <p>Phase-II – Sekundäranalyse (Datenschnitt 25.11.2021)^d</p> <p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des OS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, wobei die zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung noch lebenden Personen zensiert wurden. <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Krankheit und/oder jedem Tod, definiert gemäß den RECIST v1.1-Kriterien. • Feststellung, ob Änderungen der Hyperaktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs einen Nutzen für Capivasertib vorhersagen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Für die Sekundäranalyse ist ein zweiter statistischer Analyseplan (entwickelt und genehmigt vor Datenschnitt) entwickelt worden. Dieser sah vor, dass das OS nach 98 Todesfällen in der ITT-Population analysiert werden sollte. Der Analyseplan definierte auch den vorab festgelegten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		explorativen Endpunkt der Analyse des PFS und des OS in den Studiensubpopulationen, für welche die Testung des <i>PIK3CA/PTEN</i> -Alterationsstatus um die Testung von <i>AKT1</i> (erweitertes Testpanel) mit der bestehenden ddPCR-Methode sowie die Ergebnisse zu Alterationen und Anomalien mittels NGS Assays von cfDNA erweitert wurde.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Hypothese war, dass die mit FUL plus Capivasertib behandelten Patient:innen im Vergleich zu den mit FUL plus Placebo behandelten Patient:innen ein verbessertes medianes PFS hätten. Die Stichprobengröße wurde für ein Phase-II-Screening-Design berechnet, basierend auf dem primären Endpunkt PFS, unter der Annahme eines <i>Time-to-Event-Hazard</i> -Verhältnisses von 0,65, 90 % Power, einem einseitigen Alpha von 0,20 und einem Gesamtverlust bei der Nachbeobachtung von 10 %. Unter der Annahme, dass das geschätzte PFS in der Kontrollgruppe 5,4 Monate betragen würde, waren bei 138 Patient:innenn insgesamt 98 Ereignisse mit 18 Monaten Anhäufungs- und 6 Monaten Mindest- <i>Follow-up</i> erforderlich. Wenn die Rekrutierung auf Patient:innen mit <i>PIK3CA</i> -Alterationen beschränkt wäre, wären 70 Ereignisse bei 98 Patient:innenn erforderlich, um eine 90 %-ige Aussagekraft zum Nachweis einer <i>Hazard Ratio</i> (HR) von 0,6 zugunsten der Kombination von FUL mit Capisavertib zu haben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Interimsanalyse:</u></p> <p>Eine Zwischenanalyse der Veränderung der Tumorgöße 8 Wochen nach der Randomisierung bei den ersten 40 Patient:innen ohne Alteration im Signalweg war geplant, um eine Anpassung der Rekrutierung entsprechend dem Alterationsstatus der Patient:innen zu ermöglichen. Dieser Ansatz wurde entwickelt, um nach einem frühen Signal der Wirkungslosigkeit in der Patientengruppe ohne Alterationen im Signalweg zu suchen und zu bestimmen, ob die Studie nur bei Patient:innen mit Tumoren fortgesetzt werden sollte, die Veränderungen im Signalweg aufweisen. Diese Analyse ergab, dass die Aktivität in der Gruppe ohne Alteration im Signalweg den vorgegebenen Schwellenwert überschritt, und das unabhängige Datenüberwachungskomitee entschied, dass die Rekrutierung allen Patienten offenbleiben sollte, unabhängig vom Alterationsstatus im Signalweg.</p> <p><u>Primäranalyse (Datenschnitt 30. Januar 2019):</u></p> <p>Alle randomisierten Patient:innen wurden in die primäre Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen einbezogen. Die Patient:innen wurden so lange nachbeobachtet, bis die Nachbeobachtungszeit für alle Patient:innen mindestens</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6 Monate betrug und die für die Analyse erforderlichen mindestens 98 Krankheitsprogressionsereignisse bestätigt wurden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit für das PFS betrug 4,9 Monate.</p> <p><u>Sekundäranalyse (Datenschnitt 25.11.2021):</u></p> <p>Der sekundäre statistische Analyseplan (entwickelt und genehmigt vor Datenschnitt) sah vor, dass das OS nach 98 Todesfällen in der ITT-Population analysiert werden sollte. Der Analyseplan definierte auch den vorab festgelegten explorativen Endpunkt der Analyse des PFS und des OS in den Studiensubpopulationen, für welche die Testung des <i>PIK3CA/PTEN</i>-Alterationsstatus um die Testung von <i>AKT1</i> (erweitertes Testpanel) mit der bestehenden ddPCR-Methode sowie die Ergebnisse zu Alterationen und Anomalien mittels NGS-Assays von cfDNA erweitert wurde. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 58,5 Monate für Patient:innen, die mit Capivasertib und FUL behandelt wurden, und 62,3 Monate für Patient:innen, welche mit Placebo und FUL behandelt wurden.</p> <p>Das unabhängige Datenüberwachungskomitee überprüfte in regelmäßigen Abständen die gesammelten Daten zu Abgrenzung, Sicherheit und Behandlung. Es gab jedoch keine formellen Stopprichtlinien.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Für die Behandlungszuordnung wurde ein <i>Interactive Web Response System</i> (IWRS) verwendet, das auf der Nummer der verblindeten Arzneimittelpackung basierte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte zentral mittels Minimierung mit einem Zufallselement von 20 %.</p> <p>Dazu waren folgende Stratifizierungsfaktoren verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PIK3CA</i>-Alterationsstatus (alteriert vs. Wildtyp) • <i>PTEN</i>-Expressionsstatus (0/1+ in < 10 % der Tumorzellen vs. < 1+ oder 1+ in ≥ 10 % der Tumorzellen) • Messbare versus nicht messbare Erkrankung, • Primäre versus sekundäre Resistenz gegen einen Aromatasehemmer der dritten Generation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Primärresistenz, definiert als entweder <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1) Rückfall während oder innerhalb von 6 Monaten (also 26 Wochen) vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abschluss einer AI-Therapie im adjuvanten Setting, oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2) Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 6 Monaten bei Beginn einer AI-Therapie und kein Ansprechen auf die AI-Therapie im metastasierenden Setting <ul style="list-style-type: none"> ○ Sekundärresistenz definiert als <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1) Rückfall nach mehr als 6 Monaten (also 26 Wochen) nach Beendigung einer AI-Therapie im adjuvanten Setting, oder ▪ 2) Fortschreiten der Erkrankung nach Erreichen eines klinischen Nutzens mit einer AI-Therapie im metastasierenden Setting.
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Randomisierung erfolgte zufällig 1:1, zentralisiert und nicht sequenziell pro Studienzentrum. Den Patient:innen wurden sechsstellige Versuchsnummern und Behandlungsgruppen zugewiesen und eine Bestätigungs-E-Mail mit der Versuchsnummer, den Initialen, dem Geburtsdatum und den Nummern des Behandlungssets der Patient:innen wurde an den:die Prüffarzt:in gesendet. Die Die Capivasertib-Tabletten und das entsprechende Placebo hatten identische Verpackungen, Etikettierung, Aussehen und Verabreichungspläne. Die Kit-Nummern der Verpackung waren mit dem Randomisierungsschema verknüpft. Die Prüffarzt:innen nutzten das IWRS, um neue Kit-Nummern für nachfolgende Zyklen zu erhalten. Patient:innen, Prüffarzt:innen, Mitarbeiter:innen des Studienzentrums und Sponsor:in wurden bis zur Datenbanksperre für die Behandlungszuweisung maskiert.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Nach der Einwilligung, aber vor der Registrierung (Zyklus 1, Tag 1) und der Randomisierung (Zyklus 1, Tag 15), sollten sich Prüffassistent:innen (<i>Research nurses</i>) und/oder Prüffarzt:in des:der Patient:in an das <i>Wales Cancer Trials Unit</i> (WCTU) wenden, um eine Probennummer anzufordern, die dem Gewebepblock und den Blutproben dieses:dieser Patient:in zugewiesen werden sollte. Die Prüffassistent:innen und/oder der:die Ärzt:in des:der Patient:in sollte den:die Patient:in untersuchen, um sicherzustellen, dass er:sie die Zulassungskriterien erfüllt. Der:die Hauptprüfer:in (<i>Principal Investigator</i>) oder die entsprechenden Prüffarzt:innen (<i>Co-Investigator</i>) mussten vor der Registrierung die Eignung eines:einer Patient:in in den medizinischen Unterlagen des:der Patient:in und auf dem Registrierungs-<i>Case Report Form</i> (CRF) bestätigen. Registrierung und Randomisierung erfolgten zentralisiert durch Anmeldung beim IWRS für die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie. Den Standorten wurde ein IWRS-Benutzerhandbuch zur Verfügung gestellt. Das IWRS benötigte vor der Registrierung des:der Patient:in eine Bestätigung der Zulassungskriterien. Die Patienten-Testnummer wurde vom IWRS-System generiert und per E-Mail bestätigt. Dies sollte auf dem Patienten-Anmeldeformular vermerkt werden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Phase II:</p> <p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet</p> <p>Die Studie war doppelt verblindet. Alle Patient:innen erhielten FUL unverblindet, aber sowohl Patient:innen als auch Ärzt:innen waren gegenüber Capivasertib oder dem oralen Placebo verblindet.</p> <p>Für die Behandlungszuordnung wurde ein IWRS verwendet, das auf der Nummer der verblindeten Arzneimittelpackung basierte. Den Patient:innenn wurden sechsstellige Versuchsnummern und Behandlungsgruppen zugewiesen und eine Bestätigungs-E-Mail mit der Versuchsnummer, den Initialen, dem Geburtsdatum und den Nummern des Behandlungssets der Patient:innen wurde an den:die Prüfärzt:in gesendet. Capivasertib-Tabletten und das entsprechende Placebo hatten identische Verpackungen, Etikettierung, Aussehen und Verabreichungspläne. Die Prüfärzt:innen nutzten das IWRS, um neue Kit-Nummern für nachfolgende Zyklen zu erhalten. Patient:innen, Prüfärzt:innen, Mitarbeiter:innen des Studienzentrums und Sponsor wurden bis zur Datenbanksperre für die Behandlungszuweisung maskiert.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Capivasertib-Tabletten und das entsprechende Placebo hatten identische Verpackungen, Etikettierung, Aussehen und Verabreichungspläne.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Von dem:r Prüfärzt:in beurteiltes PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten, durch RECIST-Kriterien bestätigten Progression (unabhängig davon, ob der:die Patient:in die Studientherapie abbrach oder vor Progression oder Tod aus jeglichem Grund eine andere Krebstherapie erhielt)

		<p><u>Sekundäre Endpunkte mit erneuter Datenerhebung in der Sekundäranalyse (siehe unten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswirkung des <i>PIK3CA</i>-Alterationsstatus und der <i>PTEN</i>-Expression auf das progressionsfreie Überleben und das OS (Testpanel der Primäranalyse), • OS (definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache) • Explorative Biomarker • Sicherheit <p><u>Sekundäre Endpunkte ohne erneute Datenerhebung in der Sekundäranalyse (siehe unten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirkung von Capiwasertib auf die Pharmakokinetik von FUL • Verträglichkeit von Capiwasertib plus FUL • ORR (definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem vollständigen oder teilweisen Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1) • Klinischer Nutzen (definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem objektives Ansprechen oder stabiler Erkrankung, die ≥ 24 Wochen anhält) <p><u>Explorative Endpunkte der Sekundäranalyse (siehe unten)^d [3]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse des PFS und des OS in den Studiensubpopulationen, für welche die Testung des <i>PIK3CA/PTEN</i>-Alterationsstatus im Vergleich zum nicht alterierten Signalweg um die Testung von <i>AKT1</i> (erweitertes Testpanel) sowie Ergebnisse von NGS-Assays erweitert wurde. <p><u>Sekundäranalyse^d [3]</u></p> <p><i>Primärer Endpunkt</i></p> <p>Sekundäre Analyse des primären Endpunkts PFS und des sekundären Endpunkts OS in Verbindung mit den vordefinierten Teilpopulationen nach Hyperaktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs.</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt</i></p> <p>Es waren keine weiteren Analysen als sekundäre Endpunkte geplant.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Die Primär- und Sekundäranalyse wurden im vollständigen Analyseset (FAS) durchgeführt, das alle randomisierten Patient:innen auf ITT-Basis umfasste. Sicherheitsanalysen</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>umfassten alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten. Darüber hinaus wurde zum zweiten Datenschnitt am 25.11.2021 eine Sekundäranalyse durchgeführt, mit dem primären Ziel der Untersuchung des OS. Im Rahmen einer präspezifizierten explorativen Analyse erfolgte außerdem eine Analyse des PFS und des OS in den Studiensubpopulationen an Patient:innen, für welche die Testung des <i>PIK3CA/PTEN</i>-Alterationsstatus (ursprüngliches Testpanel) um die Testung von <i>AKT1</i> (erweitertes Testpanel) mit der bestehenden ddPCR-Methode erweitert wurde (<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation bzw. <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-nicht-alterierte Studienpopulation). Zusätzlich wurden weitere Plasma- und Gewebeproben, sofern verfügbar, mittels hochsensitivem NGS-Assay von cfDNA auf Mutationen und Anomalien im PI3K/AKT-Signalweg untersucht, und OS und PFS für diese Studiensubpopulationen, die NGS-bestätigte <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation bzw. die NGS-bestätigte <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-nicht-alterierte Studienpopulation, ermittelt. Patient:innen wurden der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation zugeordnet, wenn sie mit einem der neuen Assays positiv getestet wurden, auch wenn der Tumor ursprünglich aufgrund negativer <i>PIK3CA</i>-Pyrosequenzierung oder ddPCR- und PTEN-IHC-Ergebnisse als nicht alteriert angesehen worden war. Ein NGS-Testergebnis war für 112 (80 %) von 140 randomisierten Patient:innen erhältlich (89 aus einer Gewebeprobe, 68 aus einer Plasmaprobe und darunter 45, die sowohl Gewebe- als auch Plasma-NGS-Ergebnisse hatten). Für die restlichen 28 Patient:innen (20 %), für die entweder keine zusätzliche Gewebe- oder Plasmaprobe verfügbar war oder der NGS-Assay fehlschlug, enthielt der statistische Analyseplan einen vorab festgelegten Algorithmus, um zu bestimmen, ob ein:e Patient:in der <i>PI3K/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation zugeordnet werden sollte, da ihr Tumor eine <i>PIK3CA</i>-Mutation oder eine <i>AKT1</i>-Mutation trug, die durch ddPCR oder Pyrosequenzierung identifiziert wurde. Dieser Algorithmus untersuchte die Übereinstimmung zwischen ddPCR oder Pyrosequenzierung und NGS-Detektion von <i>PIK3CA</i>- und <i>AKT1</i>-Mutationen und besagte, dass wenn mehr als 90 % der durch ddPCR oder Pyrosequenzierung von Gewebe oder Plasma identifizierten <i>PIK3CA</i>- oder <i>AKT1</i>-Mutationen auch durch NGS von Gewebe oder Plasma identifiziert wurden, dann würde ein positives Gewebe- oder Plasma-ddPCR- oder Pyrosequenzierungsergebnis als gültig angesehen werden. Die Übereinstimmung zwischen ddPCR oder Pyrosequenzierung (oder beiden) und NGS-Tests betrug 86 (97 %) von 89 für Gewebeproben und 68 (100 %) von 68 für Plasmaproben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Daher wurden Patient:innen mit Tumoren, bei denen <i>PIK3CA</i>- oder <i>AKT1</i>-Mutationen durch ddPCR oder Pyrosequenzierung (oder beides) von Gewebe oder Plasma nachgewiesen wurden, in die <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation aufgenommen (<i>expanded pathway-altered subgroup</i>), wenn keine NGS-Ergebnisse verfügbar waren. Auf der Grundlage der Ergebnisse des ursprünglichen <i>PTEN</i>-Assays wurden die Patient:innen nicht den erweiterten Untergruppen mit verändertem oder nicht verändertem Signalweg zugeordnet.</p> <p><u>Allgemeine Grundsätze</u></p> <p>Die Ereigniszeit-Verteilungen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Signifikanzschwelle lag bei 0,05. Patient:innen ohne nachträgliche RECIST-Beurteilung wurden am ersten Tag zensiert, es sei denn, sie starben innerhalb von zwei Visiten vor Studienbeginn (16 Wochen plus 1 Woche unter Berücksichtigung einer späten Beurteilung innerhalb des Visitenfensters). In diesem Fall wurden sie an ihrem Sterbedatum zensiert. Patient:innen ohne durch RECIST bestätigte Krankheitsprogression und diejenigen, die verstarben oder eine Krankheitsprogression erlitten, nachdem sie die letzten beiden RECIST-Bewertungen verpasst hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung oder zum Zeitpunkt des Widerrufs der Einwilligung hinsichtlich ihres progressionsfreien Überlebens zensiert.</p> <p><u>PFS</u></p> <p>Das PFS wurde mit einem einseitigen, nicht adjustierten <i>Log-Rank</i>-Test (der primären Analyse) verglichen. Die Cox-Regression wurde verwendet, um die HRs mit Konfidenzintervallen und p-Werten zu schätzen; Zur Anpassung der Schätzungen für die Randomisierungsminimierungsvariablen wurde eine multivariable Cox-Regression verwendet. Die HRs wurden an den bei der Randomisierung ermittelten Alterationsstatus, die primäre oder sekundäre AI-Resistenz und die messbare oder nicht messbare Erkrankung adjustiert. Diese Anpassung wurde im ursprünglichen statistischen Analyseplan und im sekundären statistischen Analyseplan, vorab festgelegt. Die Annahme proportionaler Gefahren wurde mithilfe von Cox-Snell-Residuen und dem globalen Schoenfeld-Test überprüft.</p> <p><u>OS</u></p> <p>Das OS wurde auf die gleiche Weise zusammengefasst und analysiert wie das PFS. Die noch lebenden Patient:innen wurden zum Zeitpunkt der letzten Betrachtung zensiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>ORR und klinischer Nutzen</u></p> <p>Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen und klinischem Nutzen wurde nach Studiengruppe zusammengefasst und mithilfe der logistischen Regression analysiert.</p> <p><u>Explorativer Endpunkt Sekundäranalyse</u></p> <p>Die Hypothese war, dass die Kombination von FUL und Capivasertib einen größeren Nutzen bei Patient:innen zeigen würde, deren Tumoren Veränderungen des PI3K/AKT-Signalwegs aufwiesen. Dies wurde anhand einer Analyse des PFS und des OS in der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierten Studienpopulation bzw. der <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-nicht-alterierten Studienpopulation (erweitertes Testpanel) unter Verwendung derselben statistischen Tests wie für die ITT-Population getestet. Es gab keine Adjustierung für Multiplizität. Die explorativen Endpunkte zur Untersuchung des Nutzens von FUL plus Capivasertib gegenüber FUL plus Placebo in den durch NGS allein identifizierten Studiensubpopulationen mit verändertem und nicht verändertem Signalweg wurden nachträglich definiert und nicht vorab festgelegt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Post-hoc-Analysen</u></p> <p>Es wurden zwei Post-hoc-Analysen durchgeführt, um das PFS der Patient:innen zu berechnen, die Capivasertib erhielten und die Behandlung abbrachen oder über eine Dosisreduktion berichteten, sowie die Dauer des Ansprechens (definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten objektiven Ansprechen bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten oder Tod) für Patient:innen mit messbarer Erkrankung sowohl im der Capivasertib + FUL-Studienarm als auch im Placebo + FUL-Studienarm zu bestimmen.</p> <p><u>Protokollspezifische Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Eine Sensitivitäts-per-Protokoll-Analyse (PP1) wurde durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse mit der primären ITT-Analyse übereinstimmen, nachdem alle Patient:innen ausgeschlossen wurden, die keine Behandlung erhielten; wurde später nach Beginn des Prozesses festgestellt, dass sie die Zulassungskriterien nicht erfüllten; oder während der Nachuntersuchung nicht für RECIST auswertbar waren. Die Per-Protokoll-Population wurde vor der Entblindung identifiziert. Es wurde festgestellt, dass alle Patient:innen eine Probebehandlung erhalten hatten, die Standorte jedoch in 28 Fällen versehentlich eine Screening-Untersuchung unterlassen hatten; und Patient:innen in neun Fällen nach</p>

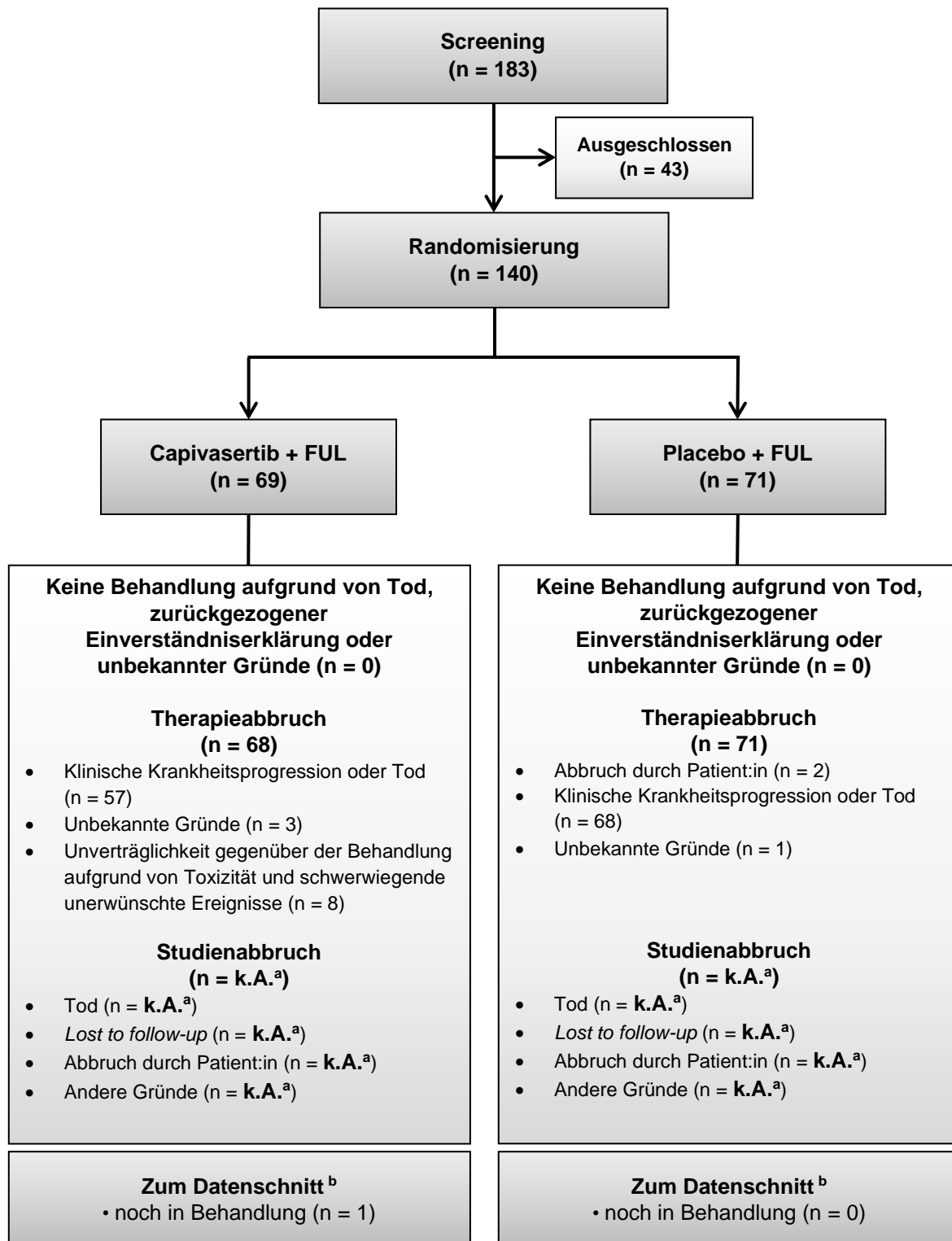
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem Screening-Test außerhalb des zulässigen Bereichs randomisiert worden waren. Dies geschah trotz vorheriger Bestätigung, dass alle Zulassungskriterien erfüllt waren. Diese Fälle wurden vor der Entblindung vom unabhängigen Datenüberwachungskomitee überprüft. Dieses empfahl, dass eine weitere Per-Protokollanalyse (PP2) durchgeführt werden sollte, wobei nur vier Fälle von Screening-Fehlern ausgeschlossen werden sollten, die möglicherweise die Patientensicherheit oder die Studienergebnisse beeinträchtigen könnten. Nach der Entblindung und Analyse wurden die Protokollanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse stimmten mit den ITT-Daten überein und haben daher keinen Einfluss auf die Interpretation der ITT-Analyse.</p> <p>Sensitivitätsanalysen [3] waren außerdem für die Gesamtpopulation (ITT-Population) und die Population mit hyperaktiviertem Signalweg geplant, mittels Multivariablen-Modell um für die relevanten Baseline-Charakteristika einschließlich viszeraler Erkrankung, messbarer Erkrankung, endokriner Sensitivität, Alter, Signalweg-Hyperaktivierung, Resistenz auf vorheriger AI-Therapie (Primär/ Sekundär) und letzter vorheriger Therapie (AI, Anti-Östrogen) und weitere Baseline-Faktoren, die nicht balanciert erscheinen, zu testen. Faktoren mit weniger als 5 Strata werden gepoolt mit den nächsten Strata bei mehr als 3 Strata, ansonsten entfernt. Multivariablen-Analyse zum Überleben wird für die Stratifikationsvariablen der Randomisierung adjustiert.</p> <p><u>Subgruppen-Analysen:</u></p> <p>PFS, OS und ORR wurden entsprechend dem Hyperaktivierungsstatus des PI3K/AKT-Signalwegs analysiert. Die ursprüngliche Definition der Hyperaktivierung des PI3K/PTEN-Signalwegs (Cardiff-Ergebnisse) lautet wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PI3K/AKT-Signalweg hyperaktiviert:</i> Mindestens eine Veränderung in einem der Marker beobachtet, d. h. <i>PIK3CA</i>-Gen-Alteration entweder in der cfDNA- oder Tumorblockanalyse und/oder niedrige/reduzierte Expression von PTEN immunochemisch analysiert (< 10 % der Tumorzellen exprimieren PTEN in einem Ausmaß von nicht mehr als 1+), unabhängig von der Verfügbarkeit der verbleibenden Testergebnisse. • <i>PI3K/AKT-Signalweg nicht hyperaktiviert (Wildtyp):</i> Keine Alterationen im <i>PIK3CA</i>-Gen in der cfDNA- oder Tumorblockanalyse nachgewiesen und PTEN-Expression nachweisbar in ≥ 10 % der Tumorzellen bei 1+ oder in allen Tumorzellen bei > 1+. Wenn die <i>PIK3CA</i>-Alteration

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in der cfDNA nicht interpretierbar ist, in der Tumorblock-DNA-Analyse jedoch keine Alteration gefunden wird, wird der Tumor eines solchen Patient:innens als Signalweg nicht hyperaktiviert klassifiziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PI3K/AKT-Signalweg unbekannt</i>: Mindestens ein nicht interpretierbares Ergebnis in den Analysen des Tumorblock (Alteration oder IHC) in Kombination mit keinem der oben definierten Aktivierungskriterien in einem der Marker; entspricht nicht der Definition des hyperaktivierten oder nicht hyperaktivierten PI3K/AKT-Signalwegs.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe <i>Flow-Chart</i>
13a	Anzahl der StudienPatient:innen für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Capivasertib + FUL: n=69 Placebo + FUL: n=71</p> <p>b) Capivasertib + FUL: n=69 Placebo + FUL: n=71</p> <p>c) <u>Capivasertib + FUL (n=69)^d</u> <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation: n=39</p> <ul style="list-style-type: none"> • Davon Patient:innen in der Analyse des PFS zum Datenschnitt am 25. November 2021: n=39 <ul style="list-style-type: none"> • RECIST-Progression: n=28 • Tod (gezählt als Ereignis): n=2 • Tod (zensiert): n=3 • Andauerndes RECIST-<i>follow-up</i> zum Datenschnitt (zensiert): n=2 • <i>Lost to follow-up</i> (zensiert): n=4 • Davon Patient:innen in der Analyse des OS zum Datenschnitt am 25. November 2021: n=39 <ul style="list-style-type: none"> • Tod: n=25 • Am Leben und andauerndes <i>follow-up</i> (zensiert): n=10 • <i>Lost to follow-up</i> (zensiert): n=3 • Einverständnis widerrufen (zensiert): n=1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-nicht-alterierte Studienpopulation: n=30</p> <ul style="list-style-type: none"> • Davon Patient:innen in der Analyse des PFS zum Datenschnitt am 25. November 2021: n=30 <ul style="list-style-type: none"> • RECIST-Progression: n=23 • Tod (gezählt als Ereignis): n=1 • Tod (zensiert): n=5 • <i>Lost to follow-up</i> (zensiert): n=1 • Davon Patient:innen in der Analyse des OS zum Datenschnitt am 25. November 2021: n=30 <ul style="list-style-type: none"> • Tod: n=24 • Am Leben und andauerndes <i>follow-up</i> (zensiert): n=4 • <i>Lost to follow-up</i> (zensiert): n=2 <p><u>Placebo + FUL (n=71)^d</u></p> <p><i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-alterierte Studienpopulation: n=37</p> <ul style="list-style-type: none"> • Davon Patient:innen in der Analyse des PFS zum Datenschnitt am 25. November 2021: n=37 <ul style="list-style-type: none"> • RECIST-Progression: n=34 • Tod (gezählt als Ereignis): n=2 • Tod (zensiert): n=1 • Davon Patient:innen in der Analyse des OS zum Datenschnitt am 25. November 2021: n=37 <ul style="list-style-type: none"> • Tod: n=32 • Am Leben und andauerndes <i>follow-up</i> (zensiert): n=2 • <i>Lost to follow-up</i> (zensiert): n=2 • Einverständnis widerrufen (zensiert): n=1 <p><i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-nicht-alterierte Studienpopulation: n=34</p> <ul style="list-style-type: none"> • Davon Patient:innen in der Analyse des PFS zum Datenschnitt am 25. November 2021: n=34 <ul style="list-style-type: none"> • RECIST-Progression: n=28 • Tod (gezählt als Ereignis): n=4 • Andauerndes RECIST-<i>follow-up</i>-zum Datenschnitt (zensiert): n=1 • <i>Lost to follow-up</i> (zensiert): n=1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Davon Patient:innen in der Analyse des OS zum Datenschnitt am 25. November 2021: n=34 <ul style="list-style-type: none"> Tod: n=27 Am Leben und andauerndes <i>follow-up</i> (zensiert): n=4 <i>Lost to follow-up</i> (zensiert): n=2 Einverständnis widerrufen (zensiert): n=1
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Randomisierung (n = 140) <u>Capivasertib + FUL</u> Therapieabbruch (n = 68) <ul style="list-style-type: none"> Klinische Krankheitsprogression oder Tod (n = 57) Unverträglichkeit gegenüber der Behandlung aufgrund von Toxizität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (n = 8) Unbekannte Gründe (n = 3) <u>Placebo + FUL</u> Therapieabbruch (n = 71) <ul style="list-style-type: none"> Klinische Krankheitsprogression oder Tod (n = 68) Abbruch durch Patient:innen:in (n = 2) Unbekannte Gründe (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste:r Patient:in eingeschrieben: 16. März 2015 Letzte:r Patient:in eingeschrieben: 06. März 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Das geplante Studienende war im Dezember 2023. Gemäß Studienregistereintrag ist der Studienstatus unbekannt. ^c
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>b: Die Version des Studienprotokolls, welche zusammen mit Jones et al. 2020 [19] veröffentlicht ist, wurde durchgängig als Grundlage verwendet. Die dargestellten Amendments entstammen den Änderungen am Studienregistereintrag auf <i>clinicaltrials.gov</i> [2]. Detaillierte Amendments des Studienprotokolls konnten aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit von späteren Studienprotokollversionen sowie des klinischen Studienberichts (CSR) der Studie FAKTION nicht dargestellt werden.</p> <p>c: Angabe gemäß <i>clinicaltrials.gov</i> (NCT: NCT01992952) [2]</p> <p>d: Angabe gemäß Publikation der Sekundäranalyse (Howell et al. 2022) und dem mit dieser Publikation veröffentlichten SAP [3]</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quellen: [2, 3, 19]</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^a k. A.: keine Angabe; Diese Angaben sind weder den Publikationen noch dem Studienregistereintrag zu entnehmen: Es gibt weder Angaben dazu, wie viele Patient:innen sich noch im *Follow-Up* befinden, noch gibt es differenzierte Angaben dazu, wie viele der Patient:innen entweder eine Krankheitsprogression hatten oder bei denen der Tod eingetreten ist.

^b Zum Datenschnitt am 25. November 2021

Abbildung 146 (Anhang): Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie FAKTION

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien

Studie: CAPitello-291

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinische Studienberichte der globalen Kohorte und China-Erweiterungskohorte	CSRs
Klinische Studienprotokolle der globalen Kohorte und China-Erweiterungskohorte	CSPs
Statistische Analysepläne der globalen Kohorte und China-Erweiterungskohorte	SAPs

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde von einer Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zum Erzeugen von Randomisierungsnummern beinhaltet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgt durch ein IWRS.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird doppelt verblindet durchgeführt. Die Patient:innen, die Prüfärzt:innen und das Personal des Studienzentrums sind bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen verblindet und bleiben bezüglich der zugewiesenen Behandlung aller Patient:innen über den gesamten Studienverlauf verblindet.

Capivasertib und Placebo-Filmtabletten sehen identisch aus und werden in der gleichen Verpackung angeboten, um die Verblindung der Capivasertib-Tablette zu gewährleisten. Sie sind mit einer eindeutigen Kit-ID gekennzeichnet, die mit dem Randomisierungsschema verknüpft ist.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird doppelt verblindet durchgeführt. Die Patient:innen, die Prüfärzt:innen und das Personal des Studienzentrums sind bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen verblindet und bleiben bezüglich der zugewiesenen Behandlung aller Patient:innen über den gesamten Studienverlauf verblindet.

Capivasertib und Placebo-Filmtabletten sehen identisch aus und werden in der gleichen Verpackung angeboten, um die Verblindung der Capivasertib-Tablette zu gewährleisten. Sie sind mit einer eindeutigen Kit-ID gekennzeichnet, die mit dem Randomisierungsschema verknüpft ist.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die CAPItello-291-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Patient:innen, die Prüfärzt:innen und das Personal des Studienzentrums sind bezüglich der Zuteilung zu Capivasertib + FUL bzw. Placebo + FUL über den gesamten Studienverlauf verblindet. Da für die CAPItello-291-Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wird das **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** insgesamt als **niedrig** eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die CAPItello-291-Studie wird doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktkategorie „Mortalität“ wird durch den Endpunkt Gesamtüberleben abgebildet. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und ist objektiv messbar. Die Analyse des Gesamtüberlebens wird basierend auf der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Therapie aBC) und a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie; siehe Anhang 4-G) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte durchgeführt. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Somit wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das **endpunktbezogene Verzerrungspotenzial** als **niedrig** bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die CAPItello-291-Studie wird doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde doppelblind erhoben und durch den:die Prüffärzt:in anhand objektiver Kriterien beurteilt. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens wird basierend auf der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Therapie aBC) und a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie; siehe Anhang 4-G) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte durchgeführt. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Somit wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das **endpunktbezogene Verzerrungspotenzial** als **niedrig** bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die CAPItello-291-Studie wird doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Symptomatik und des Gesundheitszustands basiert auf der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Therapie aBC) und a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie; siehe Anhang 4-G) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Insgesamt liegen die Rücklaufquoten für die dargestellten Fragebögen in beiden

Studienarmen zu Baseline bei über 70 % der jeweils auswertbaren Population (siehe Anhang 4-G). Dies entspricht den Anforderungen des Methodenpapiers des IQWiG [2], sodass die Daten dennoch aussagekräftig und bewertungsrelevant sind.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Symptomatik und Gesundheitszustand“ wurde doppelblind erhoben und die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Die Analyse der Symptomatik und des Gesundheitszustands basiert auf der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Therapie aBC) und a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie; siehe Anhang 4-G) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Insgesamt liegen die Rücklaufquoten für die dargestellten Fragebögen in beiden Studienarmen zu Baseline bei über 70 % der jeweils auswertbaren Population (siehe Anhang 4-G). Dies entspricht den Anforderungen des Methodenpapiers des IQWiG [2], sodass die Daten dennoch aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Das **endpunktbezogene Verzerrungspotenzial** wird dadurch als **hoch** bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die CAPItello-291-Studie wird doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Therapie aBC) und a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie; siehe Anhang 4-G) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Insgesamt liegen die Rücklaufquoten für die dargestellten Fragebögen in beiden Studienarmen zu Baseline bei über 70 % der jeweils auswertbaren Population (siehe Anhang 4-G). Dies entspricht den Anforderungen des Methodenpapiers des IQWiG [2], sodass die Daten dennoch aussagekräftig und bewertungsrelevant sind.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde doppelblind erhoben und die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Die Analyse der Symptomatik und des Gesundheitszustands basiert auf der Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Therapie aBC) und a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie; siehe Anhang 4-G) des aFAS der globalen Kohorte sowie der China-Erweiterungskohorte. Das aFAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation, unabhängig davon, welche Behandlung die Patient:innen tatsächlich erhielten. Insgesamt liegen die Rücklaufquoten für die dargestellten Fragebögen in beiden Studienarmen zu Baseline bei über 70 % der jeweils auswertbaren Population (siehe Anhang 4-G). Dies entspricht den Anforderungen des Methodenpapiers des IQWiG [2], sodass die Daten dennoch aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Das **endpunktbezogene Verzerrungspotenzial** wird dadurch als **hoch** bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die CAPItello-291-Studie wird doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde doppelblind erhoben. Die Analyse der UE erfolgte für die Teilpopulation b2 (postmenopausale Patient:innen, endokrine Vortherapie aBC) und a2 (postmenopausale Frauen; (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie; siehe Anhang 4-G) des *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Sicherheitsanalysesets (altered Safety Analysis Set, aSAS). Das aSAS umfasst jeweils alle randomisierten Patient:innen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation der globalen Kohorte bzw. der China-Erweiterungskohorte, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Somit wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die mediane Behandlungsdauer zum relevanten Datenschnitt war im Capivasertib + FUL-Studienarm länger als im Placebo + FUL-Studienarm. Durch den längeren Beobachtungszeitraum im Capivasertib + FUL-Studienarm sind die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse zum Nachteil von Capivasertib verzerrt. Aus diesem Grund wird gemäß den

Anforderungen der Dossievorlage die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses analysiert. Insgesamt wird das **endpunktbezogene Verzerrungspotenzial** als **niedrig** bewertet.

Studie: FAKTION**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienpublikation Howell et al 2022	
Studienpublikation Jones et al 2020	
Sekundärer statistischer Analyseplan	SAP
Klinisches Studienprotokoll	CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-II-Studie.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Randomisierungssequenz wird von einer Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zum Erzeugen von Randomisierungsnummern beinhaltet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patient:innen, Prüffärzt:innen, Mitarbeiter:innen des Studienzentrums und Sponsor wurden bis zur Datenbanksperrung für die Behandlungszuweisung maskiert. Die Capiwasertib-Tabletten und das entsprechende Placebo hatten identische Verpackungen, Etikettierung, Aussehen und Verabreichungspläne.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patient:innen, Prüffärzt:innen, Mitarbeiter:innen des Studienzentrums und Sponsor wurden bis zur Datenbanksperrung für die Behandlungszuweisung maskiert. Die Capiwasertib-Tabletten und das entsprechende Placebo hatten identische Verpackungen, Etikettierung, Aussehen und Verabreichungspläne.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der FAKTION-Studie Phase II handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Patient:innen, Prüfärzt:innen, Mitarbeiter:innen des Studienzentrums und Sponsor wurden bis zur Datenbanksperre für die Behandlungszuweisung maskiert. Da für die FAKTION-Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wird das **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** insgesamt als **niedrig** eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die FAKTION-Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktkategorie Mortalität wird durch das Gesamtüberleben abgebildet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und ist objektiv messbar. Die Analyse des PFS wurde basierend auf allen Patient:innen in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das **endpunktbezogene Verzerrungspotenzial** als **niedrig** bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die FAKTON-Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde doppelblind erhoben und durch den:die Prüfmittelhersteller:in anhand objektiver Kriterien beurteilt. Die Analyse des PFS wurde basierend auf allen Patient:innen in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Studienpopulation durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das **endpunktbezogene Verzerrungspotenzial** als **niedrig** bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
