

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Inavolisib (Mammakarzinom, PIK3CA-mutiert, ER+, HER2-, lokal fortgeschritten oder metastasiert, Rezidiv < 12 Monate nach adjuvanter endokriner Therapie, Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant)

Vom 19. Februar 2026

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inavolisib (Itovebi) gemäß Fachinformation ..	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	5
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	19
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	21
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	21
2.4	Therapiekosten	22
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	29
2.6	Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V	33
3.	Bürokratiekostenermittlung	34

4. Verfahrensablauf 34

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Inavolisib am 15. August 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 8. August 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht

und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Inavolisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Inavolisib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inavolisib (Itovebi) gemäß Fachinformation

Itovebi wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PIK3CA-mutiertem, Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt.

Bei Patienten, die zuvor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt wurden, sollte zwischen dem Absetzen des CDK4/6-Inhibitors und dem Nachweis des Rezidivs ein Intervall von mindestens 12 Monaten liegen.

Bei prä-/perimenopausalen Frauen und bei Männern ist die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = luteinising hormone-releasing hormone) zu kombinieren.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.02.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant:

- Tamoxifen (nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind)

oder

- Letrozol

oder

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

oder

- Anastrozol

oder

- Fulvestrant

oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)

oder

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

oder

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

oder

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

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

- b) Männer mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Antiöstrogene Tamoxifen, Fulvestrant, Elacestrant und Toremifén und die Aromataseinhibitoren Anastrozol, Letrozol, Exemestan zugelassen. Weitere zugelassene Wirkstoffe sind Megestrolacetat, Medroxyprogesteronacetat, Leuprorelin, Goserelin, die Proteinkinase-Inhibitoren Everolimus, Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib, Capivasertib und Inavolisib und die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib.

Die Wirkstoffe Alpelisib und Toremifén sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, sind aber nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Nicht berücksichtigt wurden hierbei Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das Her2-positive Mammakarzinom.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich sowohl die operative Resektion und/oder Strahlentherapie als auch die Ovarektomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Capivasertib: Beschluss vom 03.04.2025
- Elacestrant: Beschluss vom 02.05.2024
- Abemaciclib: Beschlüsse vom 19.05.2022 und 15.06.2023
- Palbociclib: Beschlüsse vom 21.03.2019 und 15.12.2022
- Ribociclib: Beschlüsse vom 04.07.2019 und 20.08.2020
- Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18.02.2021
- Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020
- Talazoparib: Beschluss vom 20.11.2020

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bisher keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht.

Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

Es wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen vorherigen adjuvanten endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.

Aus Sicht des G-BA ergeben sich für das vorliegende Anwendungsgebiet nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse separat zu betrachtende Patientenpopulationen, die sich bezüglich der Behandlungssituation nach Geschlecht (Frauen; Männer) unterscheiden. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird somit eine Differenzierung nach den folgenden Patientenpopulationen vorgenommen:

- a) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

Laut der vorliegenden Evidenz weisen Aromatasehemmer einen relevanten Stellenwert für Frauen, die bisher keine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, auf. Daher wurden die Aromatasehemmer Letrozol, Exemestan und Anastrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Einschränkung auf Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung bei Exemestan spiegelt den Zulassungsstatus wider, wobei laut Fachinformation zu Exemestan von der Bezeichnung „Progress“ auch ein Rezidiv nach einer Antiöstrogenbehandlung als umfasst angesehen werden kann.

Für prämenopausale Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben, kommt eine Behandlung mit Tamoxifen in Betracht. Diesbezüglich ist entsprechend der vorliegenden Evidenz zu beachten, dass in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zu einer vorangegangenen Therapie mit Tamoxifen auch eine Re-Therapie infrage kommen kann. Es wird diesbezüglich ausgeführt, dass prämenopausale Patientinnen mit Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion behandelt werden können, wenn eine vorangegangene Tamoxifen-Therapie vor mehr als 12 Monaten beendet wurde. Für postmenopausale Frauen stellt Tamoxifen eine Alternative dar, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie zur Verfügung.

Darüber hinaus steht laut den Leitlinien eine Behandlung mit Everolimus in Kombination mit Exemestan zur Verfügung, die laut Zulassungsstatus für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist, angezeigt ist.

Die Wirkstoffe Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus sind für die Anwendung explizit bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Laut Auskunft des BfArM (vom 22.10.2024)

schließen die Zulassungen von Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus jene Patientinnen formal nicht aus, deren Menopause operativ oder medikamentös induziert wurde. Von den vorliegend bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Anastrozol, Fulvestrant oder Everolimus sind somit Patientinnen umfasst, die sich physiologisch in der Menopause befinden oder bei denen operativ oder medikamentös der medizinische Status einer Menopause induziert worden ist.

In den Leitlinien werden zudem die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie empfohlen.

Die CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) sind in Kombination mit entweder einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant zugelassen. Bei prä-/perimenopausalen Frauen soll entsprechend der Zulassung jeweils eine Behandlung in Kombination mit einem LHRH-Agonisten erfolgen. Die Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu den CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) im vorliegenden Anwendungsgebiet können folgendermaßen zusammengefasst werden: Für prä-/perimenopausale Frauen konnte für keine dieser Behandlungsoptionen ein Zusatznutzen nachgewiesen werden. Für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol konnte ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant konnte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gezeigt werden. Für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. In den Nutzenbewertungen zu Palbociclib und Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant konnte bei postmenopausalen Frauen kein Zusatznutzen nachgewiesen werden.

In den Leitlinien werden alle drei derzeit zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) sowohl für prä-/perimenopausale als auch postmenopausale Frauen gleichermaßen empfohlen bzw. wird keine bestimmte Präferenz angegeben.

In der Gesamtbetrachtung werden vom G-BA die drei CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) in den jeweiligen zugelassenen Kombinationen als gleichermaßen geeignete Behandlungsoptionen für Frauen, die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, erachtet.

Hinsichtlich einer erneuten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach einer adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor kann auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Empfehlung abgeleitet werden.

Die Wirkstoffe Alpelisib, Capivasertib, Olaparib und Talazoparib sind explizit bei Vorliegen bestimmter Mutationen bzw. Alterationen (z.B. PIK3CA- oder BRCA1/2-Mutation bzw. PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen) zugelassen. Diese Wirkstoffe werden vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Der Wirkstoff Alpelisib ist explizit bei Vorliegen einer PIK3CA-Mutation im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Alpelisib ist jedoch auf dem deutschen Markt nicht verfügbar und hat laut Aussage klinischer Experten im Rahmen früherer Verfahren zum fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs einen untergeordneten Stellenwert. Alpelisib wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Es wird davon ausgegangen, dass prä-/perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon erhalten.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.

Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.

- b) Männer mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung; die Inzidenz beträgt ca. 0,5 – 1 % aller diagnostizierten Brustkrebsfälle. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist äußerst limitiert.

Die Wirkstoffe Alpelisib, Capivasertib, Olaparib und Talazoparib sind explizit bei Vorliegen bestimmter Mutationen bzw. Alterationen (z.B. PIK3CA- oder BRCA1/2-Mutation bzw. PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen) zugelassen. Diese Wirkstoffe werden vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Der Wirkstoff Alpelisib ist explizit bei Vorliegen einer PIK3CA-Mutation im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Alpelisib ist jedoch auf dem deutschen Markt nicht verfügbar und hat laut Aussage klinischer Experten im Rahmen früherer Verfahren zum fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs einen untergeordneten Stellenwert. Alpelisib wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Die Leitlinien empfehlen CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant zur Behandlung von Männern, teilweise in Abhängigkeit von der vorangegangenen Therapie. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist nur der CDK4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit Aromatasehemmern auch für Männer zugelassen.

Hinsichtlich einer erneuten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach einer adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor kann auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Empfehlung abgeleitet werden.

Für Männer werden in den Leitlinien zudem die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant sowie Aromatasehemmer empfohlen.

Aromatasehemmer und Fulvestrant sind in der vorliegenden Indikation nur für Frauen zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz der Aromatasehemmer und von Fulvestrant in der Patientengruppe der Männer eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Entsprechend der Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen.

Es lässt sich aus den Leitlinien vor dem Hintergrund einer insgesamt schlechten Evidenzlage^{2,3,4} jedoch nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Fulvestrant und von Aromatasehemmern + GnRH-Analogon nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den für die Patientengruppe der Männer bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre.

Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Fulvestrant und von Aromatasehemmern + GnRH-Analogon als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Übergeordnet sind die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021.

³ Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2021;39(35):3959-3977.

⁴ Hassett MJ, Somerfield MR, Giordano SH. Management of male breast cancer: ASCO guideline summary. JCO Oncol Pract 2020;16(8):e839-e843.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Inavolisib wie folgt bewertet:

- a) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

- a1) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung, die keine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- a2) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung, die eine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Männer mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Studie INAVO120

Die Studie INAVO120 ist eine laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie in der Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant verglichen wird.

Die Studie wird seit Januar 2020 in 123 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder bis maximal 12 Monate nach Abschluss dieser Behandlung ein Rezidiv aufgetreten sein. Falls ein CDK4/6-Inhibitor Bestandteil der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie war, musste die Progression dagegen > 12 Monate nach Abschluss der Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor aufgetreten sein.

In die Studie wurden insgesamt 325 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen

viszeraler Erkrankung (ja vs. nein), endokriner Resistenz (primär vs. sekundär) und Region (Nordamerika/Westeuropa vs. Asien vs. andere).

In die Studie wurden insgesamt nur 6 Männer eingeschlossen. Für die Fragestellung a (Frauen) wird die Gesamtpopulation der Studie herangezogen, weil davon ausgegangen wird, dass die wenigen eingeschlossenen Männer die Aussagesicherheit der Auswertungen für Frauen nicht relevant beeinträchtigen.

Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) wurden das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Studie INAVO120 zum 2. Datenschnitt vom 15.11.2024 herangezogen.

Limitationen der Studie INAVO120

Für die Studie bestehen Limitationen hinsichtlich des Ausschlusses von Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigem Diabetes mellitus Typ-1 und -2, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Daten zu unerwünschten Ereignissen der Studie eine Zunahme von Hyperglykämien in der Behandlungsgruppe mit Inavolisib zeigen.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass nahezu alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, wobei CDK4/6-Inhibitoren nur in 3 Fällen zum Einsatz kamen. Aufgrund der sich daraus ergebenden sehr begrenzten Informationen zu einer Re-Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren, verbleiben Unsicherheiten über die Wirksamkeit von CDK4/6-Inhibitoren, insbesondere von Palbociclib, in Patientinnen und Patienten, die bereits in der (neo)adjuvanten Situation mit CDK4/6-Inhibitoren behandelt wurden. Diese Kritik geht insbesondere auch aus den entsprechenden vier dissenten Voten des CHMP aus dem EPAR hervor.

Der G-BA hält es daher für sachgerecht eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Frauen mit bzw. ohne vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie vorzunehmen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a1) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung, die keine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie INAVO120 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert.

Zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für Inavolisib, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Inavolisib während sich für Personen ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein

relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch wird dieses nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie INOVA120 dar. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression (definiert anhand der RECIST 1.1-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat.

Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Inavolisib.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST-Kriterien und damit mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatische skelettale Ereignisse

Beim Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse der Studie INAVO120 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt mit den Einzelkomponenten

- Pathologische Fraktur,
- Strahlentherapie am Knochen,
- Krebsbedingte Operation am Knochen und
- Rückenmarkskompression.

Grundsätzlich ist der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse für die Nutzenbewertung relevant. Im Dossier fehlen jedoch für die Studie INAVO120 Angaben zum Auftreten der einzelnen Teilkomponenten. Darüber hinaus ist aus den vorliegenden Angaben unklar, ob die vorliegende Operationalisierung tatsächlich symptomatische skelettale Ereignisse abbildet. Des Weiteren ist gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls der Einsatz lokaler Strahlentherapie an bestimmte Bedingungen bzw. zusätzliche Konsultationen gebunden, wodurch unklar bleibt, ob alle relevanten Ereignisse in die Analyse eingegangen sind.

Im Stellungnahmeverfahren konnten die benannten Kritikpunkte durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht ausgeräumt werden.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten werden die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse nicht für die Bewertung herangezogen.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Die Symptomatik wurde in der Studie INAVO120 mittels der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 erhoben.

Da die Rückläufe der Fragebögen schon frühzeitig zu gering sind und sich zwischen den Behandlungsarmen zudem stark unterscheiden, sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen.

Stärkster Schmerz

BPI-SF Item 3

Der Endpunkt stärkster Schmerz wurde über das Item 3 des BPI-SF erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt dazu im Dossier keine Ergebnisse dar, weil das Instrument mit einem falschen Zeitbezug (7 Tage anstelle von 24 Stunden) erhoben worden ist. Jedoch ist dieses Item auch in der umfangreicherlangen Form des BPI enthalten, die der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls erhebt und für die das Auswertungsmanual eine Recallzeit von 7 Tagen angibt. Der abweichende Zeitbezug allein ist daher kein Grund für einen Datenausschluss.

Jedoch sind die Daten für den BPI-SF-Fragebogen aufgrund der frühzeitig zu geringen Rückläufe und zudem den großen Unterschieden der Rückläufe zwischen den Behandlungsarmen analog zu den EORTC-Fragebögen, wie unter der Symptomatik bereits beschrieben, nicht verwertbar.

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Es liegen keine geeigneten Daten für den Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, vor.

Die Daten zum Gesundheitszustand sind insgesamt nicht verwertbar, da die Rückläufe zur VAS des EQ-5D schon frühzeitig zu gering sind und sich zudem zwischen den Behandlungsarmen stark unterscheiden.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie INAVO120 mittels der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 erhoben.

Da die Rückläufe der Fragebögen schon frühzeitig zu gering sind und sich zudem zwischen den Behandlungsarmen stark unterscheiden, sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie INAVO120 trat in beiden Studienarmen bei allen Patientinnen ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Therapieabbrüche wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber dem Kontrollarm.

Spezifische UE

Für die Endpunkte Stomatitis, Hyperglykämie, verminderten Appetit, nichtinfektiöse Diarröh, verminderte Thrombozytenzahl, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Inavolisib vor.

PRO-CTCAE

Gemäß Studienprotokoll wurden in der Studie INAVO120 Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE, konkret 7 symptomatische UEs und ein Item zur generellen Belastung durch Nebenwirkungen, erhoben. In Modul 4 legt der pharmazeutische Unternehmer keine Angaben zum PRO-CTCAE vor.

Es lässt sich insgesamt nicht erkennen, nach welchen Kriterien die Items ausgewählt wurden und ob Nebenwirkungen von Inavolisib, Palbociclib oder Fulvestrant hinreichend abgebildet sind. Daher wird der Endpunkt PRO-CTCAE nicht für die Bewertung herangezogen.

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Endpunkt kategorie Nebenwirkungen liegen für SUE und schwere UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ zeigt sich ein Nachteil für Inavolisib. Im Detail liegen bei spezifischen UEs Nachteile für die Inavolisib-Kombination vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wird für die Endpunkt kategorie Nebenwirkungen insgesamt ein Nachteil abgeleitet.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit PIK3CA-mutiertem, Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt und keine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erfolgt, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie INAVO120 vor. In

dieser RCT wurde Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant verglichen.

Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für Inavolisib vor, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Inavolisib während sich für Patientinnen ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch wird dieses nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

In der Endpunkt категорie Morbidität liegen für den Endpunkt „symptomatische skelettale Ereignisse“ sowie für die Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, dem stärksten Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 3, und dem mit dem EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand keine geeigneten Daten vor, da die Rückläufe der Fragebögen schon frühzeitig zu gering sind und sich zudem zwischen den Behandlungsarmen stark unterscheiden.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und –BR45) liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Endpunkt категорie Nebenwirkungen liegen für SUE und schwere UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ zeigt sich ein Nachteil für Inavolisib. Im Detail liegen bei den spezifischen UEs Nachteile für die Inavolisib-Kombination vor. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wird für die Endpunkt категорie Nebenwirkungen insgesamt ein Nachteil abgeleitet.

Insgesamt gelangt der G-BA aufgrund des deutlichen Vorteils im Gesamtüberleben zu dem Ergebnis, dass für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit PIK3CA-mutiertem, Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt und keine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erfolgt, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Palbociclib und Fulvestrant vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie INAVO120 bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ im Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich eine relevante Unsicherheit in der Aussagesicherheit für die gesamte Patientenpopulation.

Aus der Studie INAVO120 liegen ferner keine geeigneten Daten zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Damit kann nicht beurteilt werden, welchen Effekt die Therapie mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und

Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib und Fulvestrant auf die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten hat.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

- a2) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung, die eine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben

Die Studienpopulation der Studie INAVO120 umfasst nur 3 Patientinnen und Patienten, die eine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben. Damit liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Bewertung des Zusatznutzens für die vorliegende Patientenpopulation vornehmen zu können.

Daher gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant bei Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung und vorheriger Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie, ein Zusatznutzen gegenüber Palbociclib und Fulvestrant nicht belegt ist.

- b) Männer mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

In die Studie INAVO120 entspricht die Therapie im Vergleichsarm nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe der Männer. Darüber hinaus wurden insgesamt nur 6 Männer eingeschlossen. Damit liegen keine geeigneten Daten vor, um eine Bewertung des Zusatznutzens für die vorliegende Patientenpopulation vornehmen zu können.

Daher gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant bei Männern mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung, ein Zusatznutzen gegenüber Palbociclib und Fulvestrant nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Itovebi mit dem Wirkstoff Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Itovebi wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PIK3CA-mutiertem, Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt.

Bei Patienten, die zuvor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt wurden, sollte zwischen dem Absetzen des CDK4/6-Inhibitors und dem Nachweis des Rezidivs ein Intervall von mindestens 12 Monaten liegen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studie INAVO120 vor.

Vom G-BA wurden getrennte Bewertungen des Zusatznutzens in Abhängigkeit vom Geschlecht und von einer vorherigen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie vorgenommen:

- a1) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung, die keine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bestimmt.

Für die Patientinnen, die keine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse der Studie INAVO120 herangezogen.

Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für Inavolisib vor, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Inavolisib während sich für Patientinnen ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Diese Subgruppenereignisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch wird dieses nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

In der Endpunkt категорie Morbidität liegen für den Endpunkt „symptomatische skelettale Ereignisse“ sowie für die Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, dem stärksten Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 3, und dem mit dem EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand keine geeigneten Daten vor, da die Rückläufe der Fragebögen schon frühzeitig zu gering sind und sich zudem zwischen den Behandlungsarmen stark unterscheiden.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und –BR45) liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Endpunkt-kategorie Nebenwirkungen liegen für SUE und schwere UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ zeigt sich ein Nachteil für Inavolisib. Im Detail liegen bei spezifischen UEs Nachteile für die Inavolisib-Kombination vor. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wird für die Endpunkt-kategorie Nebenwirkungen insgesamt ein Nachteil abgeleitet.

Insgesamt wird insbesondere aufgrund des deutlichen Vorteils im Gesamtüberleben ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

- a2) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung, die eine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben

Die Studienpopulation der Studie INAVO120 umfasst nur 3 Patientinnen und Patienten, die eine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben. Damit liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Bewertung des Zusatznutzens für die vorliegende Patientenpopulation vornehmen zu können.

Ein Zusatznutzen ist für diese Teilpopulation somit nicht belegt.

- b) Männer mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

In die Studie INAVO120 entspricht die Therapie im Vergleichsarm nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe der Männer. Darüber hinaus wurden insgesamt nur 6 Männer eingeschlossen.

Damit liegen keine geeigneten Daten vor, um eine Bewertung des Zusatznutzens für die vorliegende Patientenpopulation vornehmen zu können.

Ein Zusatznutzen ist für diese Teilpopulation somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind mit Unsicherheiten behaftet, da Personen, die vor dem Betrachtungsjahr erkrankt sind, nicht berücksichtigt wurden, da zur Ermittlung von Anteilswerten für Rezidive nicht sachgerecht vorgegangen wurde, da die Repräsentativität der Populationen, auf denen die Anteilswerte zu endokriner Resistenz basieren, unklar sind, da bei ungetesteten Personen der PIK3CA-Mutationsstatus unklar ist und da das Intervall von mindestens 12 Monaten zwischen dem Absetzen eines ggf. (neo-)adjuvant eingesetzten CDK4/6-Inhibitors und dem Nachweis des Rezidivs nicht berücksichtigt wurde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Itovebi (Wirkstoff: Inavolisib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. November 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/itovebi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Inavolisib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Für die Behandlung mit Inavolisib sind Patientinnen und Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs basierend auf dem Vorhandensein einer oder mehrerer PIK3CA-Mutationen in einer Tumor- oder Plasmaprobe auszuwählen. Der Nachweis der PIK3CA-Mutation(en) ist unter Verwendung eines CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck durchzuführen. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2025).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Es wird davon ausgegangen, dass prä-/perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon erhalten. Gemäß Fachinformation ist die Therapie mit Inavolisib darüber hinaus auch bei Männern mit einem GnRH-Analogon zu kombinieren. Leuprorelin und Goserelin sind gemäß den jeweiligen Fachinformationen explizit zur Anwendung bei Frauen in der metastasierten Situation zugelassen. Vor diesem Hintergrund wird in der Patientengruppe b) im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Abbildung von LHRH-Agonisten in der Kostendarstellung verzichtet.

Behandlungsdauer:

- a) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: <i>Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant</i>				
Inavolisib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Palbociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29. ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0	1 - 3	14,0
Ggf. zzgl. GnRH-Analogen				
Goserelin	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Leuprorelin	kontinuierlich, 1 x alle 3 Monate	4,0	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin /Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Antiöstrogene				
Tamoxifen ⁵	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13,0	1	13,0
Nicht-steroidale Aromatasehemmer				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Steroidale Aromatasehemmer				
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)				
Ribociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)				
Abemaciclib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)				
Palbociclib	kontinuierlich,	13,0	21	273,0

⁵ nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin /Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
	1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus			
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Ribociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0	1 - 3	14,0
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0	1-2	13,0
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Palbociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0	1 - 3	14,0
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan</i>				
Everolimus	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>alle Therapien ggf. zzgl. GnRH-Analogen</i>				
Goserelin	kontinuierlich,	13,0	1	13,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
	1 x alle 28 Tage			
Leuprorelin	kontinuierlich, 1 x alle 3 Monate	4,0	1	4,0

- b) Männer mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: <i>Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant</i>				
Inavolisib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Palbociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29. ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12,0	1 - 3	14,0
zzgl. GnRH-Analogon				
Goserelin	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Leuprorelin	kontinuierlich, 1 x alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Antiöstrogene</i>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Palbociclib	kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

- a) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel: <i>Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant</i>					
Inavolisib					
Inavolisib	9 mg	9 mg	1 x 9 mg	365,0	365 x 9 mg
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
ggf. zzgl. GnRH-Analogen					
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13,0	13 x 3,6 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Antiöstrogene					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13,0	26 x 250 mg
Nicht-steroidale Aromatasehemmer					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Steroidale Aromatasehemmer					
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273,0	819 x 200 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273,0	819 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13,0	26 x 250 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan</i>					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
alle Therapien ggf. zzgl. GnRH-Analogen					
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13,0	13 x 3,6 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg

- b) Männer mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel: <i>Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant</i>					
Inavolisib	9 mg	9 mg	1 x 9 mg	365,0	365 x 9 mg
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
zzgl. GnRH-Analogon					
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13,0	13 x 3,6 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Antiöstrogene</i>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg

Kosten:

Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inavolisib	28 FTA	15 458,58 €	1,77 €	879,55 €	14 577,26 €
Palbociclib	21 FTA	1 884,89 €	1,77 €	104,35 €	1 778,77 €
Fulvestrant 250 mg ⁶	1 IFE	175,68 €	1,77 €	13,00 €	160,91 €
Goserelin 3,6 mg	3 IMP	681,20 €	1,77 €	37,09 €	642,34 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 RMS	1 010,55 €	1,77 €	55,32 €	953,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	6 068,30 €	1,77 €	343,27 €	5 723,26 €
Anastrozol 1 mg ⁶	100 FTA	43,68 €	1,77 €	2,56 €	39,35 €
Everolimus 10 mg	30 TAB	419,63 €	1,77 €	19,38 €	398,48 €
Exemestan 25 mg ⁶	100 UTA	127,53 €	1,77 €	9,19 €	116,57 €
Fulvestrant 250 mg ⁶	1 IFE	175,68 €	1,77 €	13,00 €	160,91 €
Goserelin 3,6 mg	3 IMP	681,20 €	1,77 €	37,09 €	642,34 €
Letrozol 2,5 mg ⁶	120 FTA	61,68 €	1,77 €	3,98 €	55,93 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 RMS	1 010,55 €	1,77 €	55,32 €	953,46 €

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Palbociclib 125 mg	21 FTA	1 884,89 €	1,77 €	104,35 €	1 778,77 €
Ribociclib 200 mg	189 FTA	6 846,14 €	1,77 €	0,00 €	6 844,37 €
Tamoxifen 20 mg ⁶	100 FTA	28,05 €	1,77 €	1,32 €	24,96 €

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; IMP = Implantat; RMS= Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; TRS = Trockensubstanz; UTA = Überzogene Tabletten

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztlische Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dagegen, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet

zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses

zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a1) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung, die keine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da im vorliegenden Beschluss ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel vom G-BA festgestellt wird:

- Palbociclib (Ibrance)

a2) Frauen mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung, die eine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „Itovebi wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PIK3CA-mutiertem, Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, wenn

während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt“.

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Inavolisib (Itovebi); Itovebi®; Stand: Januar 2026

- b) Männer mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „Itovebi wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PIK3CA-mutiertem, Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt“.

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Inavolisib (Itovebi); Itovebi®; Stand: Januar 2026

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Inavolisib handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 % Prozent.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. April 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Juli 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 8. August 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Inavolisib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. August 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Inavolisib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Dezember 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2026 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Februar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Plenum	4. April 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	29. Juli 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	7. Januar 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	21. Januar 2026 4. Februar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2026	Beschlußfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken