

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inavolisib (Itovebi®)

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 08.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT INAVO120 (finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin Dependent Kinase)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 (Brustkrebs-spezifischer Fragebogen zur Lebensqualität mit 23 Items)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO-MCBS	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor-positiv
ICD-10-GM	International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LOE	Level of Evidence
MID	Minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
n.e.	Nicht erreicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIK3CA	Gen, das für die katalytische Untereinheit (p110 α) der PI3-Kinase kodiert
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

Da die Behandlungsleitlinien für Brustkrebs in ihren Therapieempfehlungen (S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. [AWMF], Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. [AGO], Onkopedia-Leitlinie) nicht zwischen HR-positivem und ER-positivem Brustkrebs unterscheiden, wird in diesem Dossier einheitlich die Bezeichnung HR-positiver Brustkrebs verwendet. Davon ausgenommen sind Textpassagen aus der Fachinformation zum Anwendungsgebiet.

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Inavolisib
Handelsname:	Itovebi®
ATC-Code:	L01EM06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	49835
Pharmazentralnummer (PZN)	<ul style="list-style-type: none"> • 3 mg PZN-19278413 • 9 mg PZN-19282811
ICD-10-GM-Code	C50
Alpha-ID	I102638, I102639, I102866, I102867, I102868, I102970, I102971, I102972, I102973, I102974, I102975, I102998, I102999, I105065, I108851, I108852, I110488, I110550, I110819, I110820, I11608, I11609, I11610, I11611, I116753, I125298, I127392, I18052, I18053, I18054, I18055, I18056, I18057, I18058, I18059, I18060, I18061, I18062, I18063, I30194, I30195, I30196, I30197, I30198, I30199, I30200, I30201, I30202, I30203, I30204, I30205, I30206, I30207, I67681, I67683, I67684, I67758, I74347, I74657, I74672, I74678, I74679, I74771
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD- 10-GM: International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification; ID: Identifizierungszeichen; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Itovebi wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit <i>PIK3CA</i>-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 (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>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.</p> <p>Bei prä-/perimenopausalen Frauen und bei Männern ist die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = <i>luteinising hormone-releasing hormone</i>) zu kombinieren.</p> <p>Abschnitt 5.1 <u>INA VO120</u></p> <p>Basierend auf den Daten aus der INAVO120-Studie sind die Patienten in diesem Setting definiert als endokrin resistente Patienten (Rezidiv der Erkrankung während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung), die keine vorherige Behandlung für ihre lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben.</p>	18.07.2025	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4 und 6; ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; PIK3CA: Gen, das für die katalytische Untereinheit (p110 α) der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3)-Kinase kodiert.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
ZVT aus Sicht von Roche		
A	Erwachsene Patienten mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung. ^c	<ul style="list-style-type: none">• 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• <u>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</u>
ZVT aus Sicht des G-BA		
A	Frauen im Anwendungsgebiet:	<ul style="list-style-type: none">• 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Frauen mit <i>PIK3CA</i> -mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung. ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant oder • Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder • Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder • <u>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</u>
A	Männer im Anwendungsgebiet: Männer mit <i>PIK3CA</i> -mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung. ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen oder • Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: 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 zu kombinieren.

CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4 und 6; ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; PIK3CA: Gen, das für die katalytische Untereinheit (p110α) der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3)-Kinase kodiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Basierend auf einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2024-B-010) mit dem Gemeinsamen Bundesausausschuss (G-BA), der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Nutzenbewertungsverfahren von Capivasertib und der anschließenden Rückmeldung des G-BA wird die ZVT für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in der ersten Therapielinie nicht mehr nach Menopausenstatus, sondern nur noch nach Geschlecht unterteilt. Es ergibt sich somit die in Tabelle 1-6 gezeigte ZVT aus Sicht des G-BA für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im oben genannten Anwendungsgebiet, getrennt nach Geschlecht. Roche folgt dieser Festlegung der ZVT nur teilweise.

Für Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist die Kombination eines Cyclin-abhängige Kinase (CDK, Cyclin dependent kinase) 4/6-Inhibitors mit einer endokrinen Therapie laut nationalen und internationalen Leitlinien der anerkannte Therapiestandard. Die deutsche S3-Leitlinie der AWMF und die AGO-Leitlinien empfehlen diese Kombinationstherapien mit hoher Evidenzstufe (Empfehlungsgrad A, level of evidence [LoE] 1b) als bevorzugte Erstlinientherapie. Endokrine Monotherapien – wie vom G-BA alternativ benannt – sind lediglich in Ausnahmefällen (z. B. Komorbiditäten, Kontraindikationen) gerechtfertigt und bieten nur eine sehr geringe Chance auf einen Behandlungserfolg insbesondere im Hochrisikokollektiv mit endokriner Resistenz und PIK3CA-Mutation. Inavolisib wurde in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant laut S3-Leitlinie der AWMF und AGO-Leitlinie bereits vor der EU-Zulassung als neuer Standard für dieses Kollektiv empfohlen. Darüber hinaus liegt für keine der genannten endokrinen Monotherapien eine Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens durch den G-BA vor. Zusammenfassend sieht Roche Monotherapien nicht als adäquate ZVT an, sondern orientiert sich an den leitliniengerechten evidenzbasierten Kombinationstherapien.

Bei Männern mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs gelten mangels spezifischer Daten dieselben Therapierichtlinien wie für Frauen. Nationale (S3-Leitlinie der AWMF, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie [DGHO]/Onkopedia) und internationale Leitlinien empfehlen ausdrücklich die Anwendung der bei Frauen bewährten Schemata. Die Kombination eines CDK4/6-Inhibitors mit Fulvestrant oder Aromatasehemmern gilt demnach auch bei Männern als Standard. Zwar ist die Kombination Palbociclib + Fulvestrant nur für Frauen zugelassen, angesichts der Leitlinienlage und ethischer Überlegungen wird diese Kombination aber auch für Männer als zweckmäßige und leitlinienkonforme Therapie betrachtet.

Die INAVO120-Studie setzt diese Standardkombination aus Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei allen Teilnehmenden ein. Roche stellt daher die Ergebnisse der Studie geschlechtsübergreifend dar, ergänzt durch Subgruppenanalysen nach Geschlecht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Beschreibung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant erfolgt basierend auf der finalen OS-Analyse (Gesamtüberleben, OS, Overall Survival) der Studie INAVO120, einer global durchgeföhrten, multizentrischen doppelblinden randomisiert kontrollierten klinischen Phase III Zulassungsstudie. Sie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Inavolisib in Kombination mit dem aktuellen Therapiestandard Palbociclib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant bei Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und Vorliegen einer endokrinen Resistenz. Die endokrine Resistenz definiert sich dabei durch das Auftreten eines Rezidivs während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie. Durch das Vorliegen der endokrinen Resistenz und einer *PIK3CA*-Mutation weisen Patienten der Studie zwei prognostisch ungünstige Risikofaktoren auf und stellen somit ein klar definiertes Hochrisikokollektiv dar.

Patienten mit ER-negativem Brustkrebs, welche in der Studie eingeschlossen sind, sind vom obigen Anwendungsgebiet ausgeschlossen. Da sie lediglich unter 2 % der Gesamtstudienpopulation ausmachen, wird bei der Ergebnisdarstellung die Gesamtpopulation der Studie dargestellt und nicht auf eine Zulassungspopulation eingeschränkt. Zum Hormonrezeptorstatus werden jedoch Subgruppenanalysen gezeigt.

Für die Studie INAVO120 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen (Evidenzstufe Ib) und erlaubt das Ableiten eines **Hinweises** auf einen Zusatznutzen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant wurde bereits vor Zulassung in maßgebenden nationalen und internationalen Leitlinien als neuer Therapiestandard für dieses Hochrisikokollektiv definiert (S3-Leitlinie der AWMF LoE EK, AGO A+, European Society for Medical Oncology (ESMO)-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) 3, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Kategorie 1). Die Zugabe von Inavolisib zum bisherigen Therapiestandard führt in der Studie INAVO120 zu einer statistisch signifikanten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und klinisch relevanten Reduktion des Sterberisikos um 33 % sowie einer klinisch relevanten Verlängerung des medianen Überlebens um 7 Monate. Gleichzeitig wird das Risiko für eine Krankheitsprogression oder den Tod um mehr als die Hälfte reduziert und das mediane Progressionsfreie Überleben (PFS, Progression-free survival) mehr als verdoppelt.

Patienten im Kontrollarm benötigten bereits nach etwa 1 Jahr eine zytotoxische Chemotherapie, während Patienten im Inavolisib-Arm diese erst nach ungefähr 3 Jahren erhielten. Vereinzelte beobachtete Vorteile in der Symptomatik zugunsten des Kontrollarms sind der Verträglichkeit zuzuordnen und werden dort entsprechend berücksichtigt. Gleichzeitig ist hervorzuheben, dass der subjektive Gesundheitszustand im Vergleich zum Kontrollarm aufrechterhalten wurde und sich auch in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede zeigten.

Zudem führte die Hinzunahme von Inavolisib zu keinem statistisch signifikanten Unterschied bei Patienten mit Unerwünschten Ereignissen (UE) \geq Grad 3 und Patienten mit Schwerwiegenden UE (SUE). Bei den im Inavolisib-Arm häufiger aufgetretenen UE von speziellem Interesse/ausgewählten UE handelt es sich um Klasseneffekte der Inhibition der PI3K/AKT/mTOR-Signalachse; diese sind den behandelnden Ärzten bekannt und gut kontrollierbar. Die Abbruchrate der Therapie aufgrund von UE war für eine Kombination aus drei Wirkstoffen mit unter 9 % relativ niedrig im Inavolisib-Arm und es ließ sich auf Preferred Term (PT)-Ebene kein Muster der hierfür ursächlichen UE erkennen.

In der Gesamtbetrachtung überwiegen die äußerst relevanten klinischen Vorteile im Gesamtüberleben, dem PFS und der Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod bei Erhalt des subjektiven Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich die beobachteten Nebenwirkungen, die den Ärzten bekannt, größtenteils reversibel und gut beherrschbar waren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene aus RCT INAVO120 (finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**

INAVO120 2. Datenschnitt vom 15.11.2024 (finale OS- Analyse) Dimension/ Endpunkt	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]^a	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]^a	HR [95 %-KI]^b; p-Wert^c	Ausmaß Zusatznutzen	
Mortalität					
OS	72/161 (44,7%) 34,0 [28,4; 44,8]	82/164 (50,0%) 27,0 [22,8; 38,7]	0,67 [0,48; 0,94] 0,0190	Beträchtlicher Zusatznutzen	
Morbidität					
PFS (Prüfarzt-basiert)	103/161 (64,0%) 17,2 [11,6; 22,2]	141/164 (86,0%) 7,3 [5,9; 9,2]	0,42 [0,32; 0,55] < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen	
Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod	94/161 (58,4%) 22,9 [16,7; 31,5]	123/164 (75,0%) 10,5 [8,5; 12,6]	0,46 [0,34; 0,61] < 0,0001		
Zeit bis zum ersten SRE	9/161 (5,6%) n. e. [n. e.; n. e.]	9/164 (5,5%) n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,41; 2,60] 0,9555		
<i>Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23^{d,e}</i>					
Appetitlosigkeit	105/161 (65,2%) 3,7 [1,9; 5,6]	70/164 (42,7%) 11,8 [7,5; 16,6]	1,89 [1,39; 2,59] < 0,0001		
Diarrhoe	100/161 (62,1%) 3,8 [3,7; 6,7]	52/164 (31,7%) 17,0 [11,8; n. e.]	2,47 [1,75; 3,49] < 0,0001		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	91/161 (56,5%) 10,0 [7,4; 11,9]	60/164 (36,6%) 11,8 [9,2; 20,4]	1,53 [1,08; 2,16] 0,0184		
Für alle weiteren Items der Fragebögen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Appetitlosigkeit, Diarrhoe und Nebenwirkungen der systemischen Therapie werden bei der Verträglichkeit berücksichtigt und fließen nicht in die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität ein.					
<i>Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS</i>					
EQ-5D VAS ^f	67/161 (41,6%) 20,3 [11,5; 37,6]	58/164 (35,4%) 23,6 [13,1; n. e.]	0,95 [0,66; 1,38] 0,7865	Kein Zusatznutzen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR2^e</i>					
	Weder für den globalen Gesundheitsstatus, noch für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und die Items des EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Bei Betrachtung des globalen Gesundheitsstatus zeigte sich ein positiver Trend, unter Inavolisib konnte die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 5,7 Monate hinausgezögert werden.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

INAVO120 2. Datenschnitt vom 15.11.2024 (finale OS- Analyse) Dimension/ Endpunkt	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]^a	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]^a	HR [95 %-KI]^b; p-Wert^c	Ausmaß Zusatznutzen
Verträglichkeit^{g,h}				
Patienten mit UE (ergänzend dargestellt)	161/161 (100 %)	163/163 (100 %)	1,41 [1,13; 1,75] 0,0010	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE ≥ Grad 3	148/161 (91,9 %)	140/163 (85,9 %)	1,14 [0,90; 1,44] 0,2755	
Patienten mit UE Grad 5	6/161 (3,7 %)	2/163 (1,2 %)	2,33 [0,47; 11,72] 0,2892	
Patienten mit SUE	44/161 (27,3 %)	22/163 (13,5 %)	1,64 [0,98; 2,74] 0,0579	
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	14/161 (8,7 %)	1/163 (0,6 %)	12,72 [1,67; 96,95] 0,0015	
Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI)/ ausgewählten UE (selected AE): In der spezifischen Verträglichkeit zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zu ihrem erstmaligen Auftreten ein statistisch signifikanter Vorteil für den Kontrollarm bei folgenden AESI/ausgewählten UE: „Diarrhoe ≥ Grad 3“, „Hyperglykämie ≥ Grad 3“, „Stomatitis oder Schleimhautentzündung ≥ Grad 3“ (jeweils AESI) sowie „Diarrhoe“, „Erbrechen“, „Hyperglykämie“, „okulare Toxizität“, „Stomatitis“ oder „Schleimhautentzündung“ und „Thrombozytopenie“ (jeweils ausgewähltes UE). Bei dem ausgewählten UE „Lymphopenie“ zeigte sich ein Vorteil zugunsten des Inavolisib-Arms.				
Fazit Verträglichkeit: Das in der Studie INAVO120 beobachtete Sicherheitsprofil zeigte eine insgesamt gute Verträglichkeit von Inavolisib und bestätigte die bekannten mit seinem Wirkmechanismus assoziierten Klasseneffekte; in der Studie traten keine unerwarteten Safety-Signale auf. Zwischen beiden Studienarmen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bei den patientenrelevanten schweren (UE ≥ Grad 3) und schwerwiegenden UE (SUE). Die relativ niedrige Rate von Abbrüchen aufgrund eines UE (unter 9 %) belegt, dass die Nebenwirkungen als handhabbar betrachtet und die Therapie aufgrund des klinisch hochrelevanten Nutzens fortgesetzt wurde.				
Zusatznutzen von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der ZVT				Erheblicher Zusatznutzen
a: Kaplan-Meier-Schätzer b Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell c: Stratifizierter Log-Rank-Test d Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wurde nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt. e: Validierte MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung f: Validierte MID: 15 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung g: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell h: Unstratifizierter Log-Rank-Test				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

INAVO120 2. Datenschnitt vom 15.11.2024 (finale OS- Analyse) Dimension/ Endpunkt	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]^a	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI]^a	HR [95 %-KI]^b; p-Wert^c	Ausmaß Zusatznutzen
AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse event of special interest); CI/KI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 (Brustkrebs-spezifischer Fragebogen zur Lebensqualität mit 23 Items); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens); HR: Hazard Ratio; MID: Minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal important difference); OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SRE: Skelettbbezogenes Ereignis (Skeletal-Related-Event); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala				

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsbereiche, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsbereich eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsbereiche], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsbereich)

Anwendungsbereich		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung. ^c	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Angabe „ja“ oder „nein“.

c: 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 zu kombinieren.

CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4 und 6; ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; PIK3CA: Gen, das für die katalytische Untereinheit (p110α) der PI3-Kinase kodiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen auf Grund ihrer fortgeschrittenen Krebserkrankung, der vorliegenden PIK3CA-Mutation und der endokrinen Resistenz ein klar definiertes Hochrisikokollektiv mit einer schlechten Prognose dar. Für diese Patienten gab es bislang keine zielgerichtete, spezifische Therapie und es besteht ein sehr hoher therapeutischer Bedarf.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation aus der Zulassungsstudie INAVO120 sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens beschrieben:

Mortalität

Gesamtüberleben

Inavolisib führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Sterberisikos um 33 % (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,48; 0,94]; p = 0,0190) sowie einer klinisch relevanten Verlängerung des medianen Überlebens um 7 Monate von 27,0 Monaten auf 34,0 Monate.

Patienten dieser aktuell unzureichend therapierten Hochrisikopopulation profitieren in beträchtlichem Ausmaß von einer, in diesem Patientenkollektiv bislang nicht erreichten, Verlängerung des Gesamtüberlebens. Daraus ergibt sich für die Dimension Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Zugabe von Inavolisib bewirkte eine Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um mehr als die Hälfte (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,32; 0,55]; p < 0,0001). Das mediane PFS konnte im Inavolisib-Arm mehr als verdoppelt werden (Verlängerung um ca. 10 Monate; medianes PFS 17,2 Monate im Inavolisib-Arm und 7,3 Monate im Kontrollarm). Allein das Aufhalten des Progresses ist in diesem Patientenkollektiv bereits klinisch bedeutend und ein patientenrelevanter Faktor.

Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod

Die Analyse der Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod zeigte eine statistisch signifikante Risikoreduktion unter Inavolisib von 54 % (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,34; 0,61]; p < 0,0001). Im

Median benötigten Patienten im Kontrollarm bereits nach etwa einem Jahr eine zytotoxische Chemotherapie, während Patienten im Inavolisib-Arm diese erst nach ungefähr 3 Jahren erhielten (12,6 Monate im Inavolisib-Arm; 35,6 Monate im Kontrollarm). Eine zytotoxische Chemotherapie ist mit schweren, einschränkenden und potentiell irreversiblen Nebenwirkungen verbunden und stellt daher für Patienten eine gravierende körperliche und seelische Belastung dar.

Symptomatik anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des EORTC QLQ- Breast Cancer Module 23 (BR23)

Im EORTC QLQ-C30 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Kontrollarm für die Symptomskalen „Diarrhoe“ und „Appetitlosigkeit“.

Im EORTC QLQ-BR23 zeigte sich nur bei dem Einzelitem „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für den Kontrollarm.

Die genannten Nachteile in der Endpunktdomäne „Morbidität“ werden bereits in der Domäne „Verträglichkeit“ gewertet, sodass sich hieraus kein zusätzlicher Nachteil für Patienten unter Inavolisib ergibt.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)

In der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustandes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation. Der Gesundheitszustand wurde erhalten.

Fazit zur Morbidität

Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant führt zu einer Verdopplung des medianen PFS und halbiert das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod. Die Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod konnte durch die Hinzunahme von Inavolisib signifikant verlängert werden und Patienten im Inavolisib-Arm erhielten eine zytotoxische Chemotherapie im Median erst nach etwa 3 Jahren, während Patienten im Kontrollarm diese bereits nach ungefähr einem Jahr benötigten. Gleichzeitig blieb der subjektive Gesundheitszustand im Vergleich zum Kontrollarm aufrechterhalten. Zusammengenommen wird für die Endpunkte zur Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gab es keine signifikanten Unterschiede; trotz der zusätzlichen Arzneimittelgabe im Prüfarm der Studie konnte die Lebensqualität vollumfänglich aufrechterhalten werden. Für die Lebensqualität wird **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Verträglichkeit

Analysen zur generellen und spezifischen Verträglichkeit zeigten:

- Die Hinzunahme von Inavolisib führte zu keinem statistisch signifikanten Unterschied bei den patientenrelevanten schweren (UE \geq Grad 3) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE).
- Im Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen; ein solcher ist aber durch die Hinzugabe von Inavolisib zur Standardtherapie aus Palbociclib und Fulvestrant nicht weiter überraschend. Bemerkenswert ist dagegen, dass die Abbruchrate aufgrund von UE im Inavolisib-Arm mit unter 9 % für eine palliative Erstliniensituation sehr niedrig ausfiel und sich auf PT-Ebene kein Muster erkennen ließ für UE, die zum Abbruch führten. Diese Beobachtung unterstreicht, dass die Prüfärzte und Patienten den Nutzen der Therapie mit Inavolisib den aufgetretenen (überwiegend gut kontrollierbaren und reversiblen) UE gegenüber als bedeutender erachteten.
- In der spezifischen Verträglichkeit fanden sich, wie zu erwarten, Vorteile zugunsten des Kontrollarms. Bei diesen UE von speziellem Interesse/ausgewählten UE handelt es sich um Klasseneffekte der Inhibition der PI3K/AKT/mTOR-Signalachse; sie sind für Inavolisib bekannt. Darüber hinaus sind sie vorhersehbar, lassen sich gut detektieren und durch bereits in der klinischen Routine bewährte Therapiemethoden effektiv behandeln. Es traten keine unerwarteten oder therapielimitierenden Safety-Signale auf.

Unter Berücksichtigung dieser entscheidenden und für Patienten hoch relevanten Umstände bei der Einordnung des Sicherheitsprofils, sowie der Tatsache, dass es sich bei Inavolisib um eine Add-On Therapie handelt, ergibt sich insgesamt **kein Zusatznutzen** in der Nutzendimension Verträglichkeit.

Subgruppen

Es zeigte sich keine Subgruppe, die konsistent einen Unterschied in Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit aufwies. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Zusammengenommen profitieren Patienten des vorliegenden, aktuell unzureichend therapierten Hochrisikokollektivs in der palliativen Therapiesituation in beträchtlichem Ausmaß von einer in dieser Population bislang nicht erreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Gleichzeitig führt der Einsatz von Inavolisib zu einer Verlängerung des PFS in erheblichem Ausmaß. Inavolisib verlängert die Zeit bis Chemotherapie oder Tod auf beachtliche Weise und führt somit zu einem erheblichen, direkt für den Patienten erlebbaren Vorteil. Zudem zeigen Patienten eine Aufrechterhaltung des subjektiven Gesundheitszustands sowie einen Erhalt der Lebensqualität trotz Add-On Therapie. Die Summe dieser äußerst relevanten klinischen Vorteile überwiegt in der Zusammenschau deutlich die beobachteten, größtenteils reversiblen und gut beherrschbaren Nebenwirkungen, zumal sich kein Unterschied in den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen beiden Armen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zeigte. Folglich ergibt sich für die zielgerichtete Erstlinientherapie mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für ein klar definiertes Hochrisikokollektiv gegenüber der bisherigen Standardtherapie als zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

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

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant umfasst erwachsene Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung. Bei Patienten, die zuvor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (CDK4/6i) 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 zu kombinieren. Die Patienten erhalten erstmals eine systemische Behandlung im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

Aufgrund des Vorliegens einer endokrinen Resistenz und einer *PIK3CA*-Mutation weisen die Patienten zwei prognostisch ungünstige Risikofaktoren auf, die mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert sind. Die Zielpopulation stellt somit ein Hochrisikokollektiv dar. Die Prognose dieses klar definierten Hochrisikokollektivs ist deutlich schlechter als bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne *PIK3CA*-Mutation und ohne Vorliegen einer endokrinen Resistenz.

Zusätzlich befinden sich die Patienten der Zielpopulation in einer palliativen Therapiesituation. Da Patienten in diesem Stadium als unheilbar erkrankt gelten, zielt die Behandlung auf Progressionsverzögerung und Überlebensverlängerung bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität.

Bis zur Bekanntgabe der Ergebnisse der Studie INAVO120 gab es keine in den Leitlinien empfohlene, mutationsspezifische, zielgerichtete Behandlungsoption für dieses spezielle Patientenkollektiv. Ihr Ansprechen auf die Standardtherapie mit CDK4/6-Inhibitor und endokriner Therapie ist stark eingeschränkt. Entsprechend hoch ist der medizinische Bedarf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung fehlte bislang eine in den Leitlinien empfohlene mutationsspezifische zielgerichtete Therapie in der Erstlinie. Trotz endokriner Resistenz und *PIK3CA*-Mutation sahen Leitlinien bisher dieselbe Standardtherapie aus CDK4/6-Inhibitor plus endokriner Therapie für dieses selektierte Kollektiv vor wie für andere HR-positive, HER2-negative Patienten. Ihr Therapieansprechen ist dementsprechend eingeschränkt. Die betroffene Zielpopulation stellt aufgrund ihrer endokrinen Resistenz und *PIK3CA*-Mutation ein Hochrisikokollektiv mit ungünstiger Prognose dar, sodass ein erheblicher therapeutischer Bedarf besteht.

Dieser ungedeckte Bedarf wird erstmals durch Inavolisib gezielt adressiert. Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant hemmt gleichzeitig drei zentrale Signalwege des Tumorwachstums (PI3K, ER, CDK4/6) und zeigt eine klinisch relevant verbesserte Wirksamkeit. Dies wird durch die frühe Aufnahme in nationale und internationale Leitlinien belegt (z. B. S3-Leitlinie der AWMF LoE EK, AGO A+, ESMO-MCBS 3, NCCN Kategorie 1). Zudem wurde aufgrund der hohen Relevanz bereits vor der Zulassung ein Compassionate Use Program genehmigt. Zusammenfassend stellt Inavolisib eine neuartige, hochspezifische und wirksame Option für die Erstlinientherapie dieses Hochrisikokollektivs dar, mit dem Potenzial zur Verbesserung des Überlebens und der Krankheitskontrolle und definiert damit den neuen Therapiestandard.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet	Kodierung ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit <i>PIK3CA</i> -mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung. ^b	866 – 3.624 (858 – 3.589 Frauen und 8 – 35 Männer)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: 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 zu kombinieren.

CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4 und 6; ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; PIK3CA: Gen, das für die katalytische Untereinheit (p110 α) der PI3-Kinase kodiert.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit <i>PIK3CA</i> -mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung. ^b	Erwachsene Patienten mit <i>PIK3CA</i> -mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung. ^b	Erheblich	866 – 3.624 (858 – 3.589 Frauen und 8 – 35 Männer)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: 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 zu kombinieren.

CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4 und 6; ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; PIK3CA: Gen, das für die katalytische Untereinheit (p110 α) der PI3-Kinase kodiert.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung. ^b	217.657,41 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: 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 zu kombinieren.		
CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4 und 6; ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; PIK3CA: Gen, das für die katalytische Untereinheit (p110 α) der PI3-Kinase kodiert.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
<i>Frauen: Antiöstrogene</i>				
A	Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung* ¹	Tamoxifen* ²	Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung * ¹	72,34 €
		Fulvestrant* ²		4.183,66 €
<i>Frauen: Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>				
A	* ¹	Letrozol* ²	* ¹	170,12 €
		Anastrozol* ²		134,23 €
<i>Frauen: Steroidale Aromatasehemmer</i>				
A		Exemestan* ²	* ¹	425,48 €
<i>Frauen: Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
A	* ¹	Ribociclib	* ¹	29.658,94 €
		+ Anastrozol		134,23 €
		Summe		29.793,17 €
		Ribociclib	* ¹	29.658,94 €
		+ Letrozol		170,12 €
		Summe		29.829,06 €
<i>Frauen: Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
A	* ¹	Abemaciclib	* ¹	25.977,05 €
		+ Anastrozol		134,23 €
		Summe		26.111,28 €
		Abemaciclib	* ¹	25.977,05 €
		+ Letrozol		170,12 €
		Summe		26.147,17 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
<i>Frauen: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
A	*1	Palbociclib	*1	23.124,01 €
		+ Anastrozol		134,23 €
		Summe		23.258,24 €
		Palbociclib	*1	23.124,01 €
		+ Letrozol		170,12 €
		Summe		23.294,13 €
<i>Frauen: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
A	*1	Ribociclib	*1	29.658,94 €
		+ Fulvestrant		4.505,48 €
		Summe		34.164,42 €
<i>Frauen: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
A	*1	Abemaciclib	*1	25.977,05 €
		+ Fulvestrant		4.183,66 €
		Summe		30.160,71 €
<i>Frauen: Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
A	*1	Palbociclib	*1	23.124,01 €
		+ Fulvestrant		4.505,48 €
		Summe		27.629,49 €
<i>Männer: Antiöstrogene</i>				
A	Männer mit PIK3CA - mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ^{*3}	Tamoxifen ^{*2}	Männer mit PIK3CA - mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ^{*3}	72,34 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro				
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung							
<i>Männer: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Fulvestrant</i>								
A	*3	Palbociclib	*3	23.124,01 €				
		+ Anastrozol		134,23 €				
		Summe		23.258,24 €				
		Palbociclib	*3	23.124,01 €				
		+ Letrozol		170,12 €				
		Summe		23.294,13 €				
		Palbociclib	*3	23.124,01 €				
		+ Fulvestrant		4.505,48 €				
		Summe		27.629,49 €				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.								
*1: Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung								
*2: Wie in Modul 3 und Modul 4 dargelegt, sieht Roche die hier aufgeführten Monotherapien nicht als adäquate ZVTen im vorliegenden Anwendungsgebiet.								
*3: Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung								
ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; PIK3CA: Gen, das für die katalytische Untereinheit (p110α) der PI3-Kinase kodiert, ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.								

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Itovebi ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat.

Dosierung und Art der Anwendung

Für die Behandlung mit Itovebi sind 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden. Wenn bei einem Probenmaterial keine Mutation festgestellt wird, könnte bei dem anderen Probentyp, falls verfügbar, eine Mutation festgestellt werden.

Die empfohlene Dosis Itovebi beträgt 9 mg oral einmal täglich mit oder ohne Nahrung.

Itovebi ist in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zu verabreichen. Die empfohlene Dosis von Palbociclib beträgt 125 mg, die oral einmal täglich an 21 aufeinander folgenden Tagen eingenommen wird, gefolgt von 7 Tagen ohne Einnahme, dies ergibt einen vollständigen Zyklus von 28 Tagen. Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg, intramuskulär verabreicht an den Tagen 1, 15 und 29, danach einmal monatlich.

Die Behandlung von prä-/perimenopausalen Frauen und Männern mit Itovebi soll gemäß der lokalen klinischen Praxis auch einen LHRH-Agonisten umfassen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte benötigen möglicherweise eine intensivierte antihyperglykämische Behandlung und häufigere Nüchtern-Glukosetests während der Behandlung mit Itovebi. Die Behandlung mit Itovebi sollte erst begonnen werden, wenn der Nüchtern-Glukosespiegel optimiert ist. Vor Beginn der Behandlung mit Itovebi sollte die Konsultation eines in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arztes in Betracht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gezogen werden. In der Fachinformation sind spezifische Informationen zum Umgang mit Hyperglykämie und Stomatitis enthalten, ebenso zum Umgang mit Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP-Substrate

Inavolisib induziert CYP3A und ist ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A in vitro. Daher ist Inavolisib in Kombination mit sensitiven CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Alfentanil, Astemizol, Cisaprid, Cyclosporin, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus) mit Vorsicht anzuwenden, da Inavolisib die systemische Exposition dieser Substrate erhöhen oder verringern kann.

Außerdem induziert Inavolisib CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 in vitro. Daher sollte Inavolisib mit Vorsicht zusammen mit sensitiven Substraten dieser Enzyme mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Paclitaxel, Warfarin, Phenytoin, S-Mephenytoin) angewendet werden, da Inavolisib die systemische Exposition dieser Substrate verringern und folglich zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Patientinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Itovebi und für 1 Woche nach der letzten Dosis von Itovebi eine wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Inavolisib in das Sperma gelangt. Um eine potenzielle fetale Exposition während der Schwangerschaft zu vermeiden, müssen männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Partnerinnen während der Behandlung mit Itovebi und für 1 Woche nach der letzten Dosis von Itovebi ein Kondom verwenden.

Schwangerschaft

Vor dem Beginn einer Therapie mit Itovebi ist bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus festzustellen. Schwangere Frauen müssen klar auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Die Anwendung von Itovebi während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Inavolisib/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Itovebi und für 1 Woche nach der letzten Dosis von Itovebi unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Inavolisib auf die Fertilität von Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Inavolisib die Fertilität von fortpflanzungsfähigen Frauen und Männern beeinträchtigen könnte (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.