

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inavolisib (Itovebi®)

Roche Pharma AG

Modul 3 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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Stand: 08.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	74
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	81
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	95
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	98
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	110
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	110
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	111
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	112
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	113
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	113
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	114
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	122

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	124
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	127

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs (2)	22
Tabelle 3-2: UICC-Stadien für den Brustkrebs (2)	24
Tabelle 3-3: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2018 - 2019	38
Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, International Classification of Diseases (ICD-)10 C50 für das Jahr 2022 (3, 111)	38
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant in Frage kommen, Prognose für 2025	47
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Inavolisib-Zielpopulation im Anwendungsgebiet in der GKV für die Jahre 2025-2030	49
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	51
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	80
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	86
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen	89
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	91
Tabelle 3-17: Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen	100
Tabelle 3-18: Dosisanpassung bei der Behandlung von Hyperglykämie	101
Tabelle 3-19: Dosisanpassung und Behandlung von Stomatitis	102
Tabelle 3-20: Tabelle Dosisanpassung und Behandlung von anderen Nebenwirkungen	103
Tabelle 3-21: Zeitplan für die Überwachung der Nüchtern-Glukose- und HbA _{1c} -Spiegel ...	106
Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanzaktivitäten	111
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	114

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	126
---	-----

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Gesamtüberleben berechnet nach dem Datum des Auftreten eines Fernrezidivs und des Todes jeglicher Ursache zwischen endokrin sensitiven, primär oder sekundär endokrin resistenten Kohorten (46)	26
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1ER	Primär endokrin resistent
2ER	Sekundär endokrin resistent
ABC	Advanced breast cancer
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AKT	Ak Strain Transforming 1 (Aktivierte Proteinkinase B)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRCA	Brustkrebsgen (Breast cancer gene)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CDK 4/6	Cyklin-abhängige Kinasen 4/6 (Cyclin dependent kinase 4/6)
CE	Conformité Européenne (CE-Kennzeichnung)
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
cTC	Zirkulierende Tumorzellen (circulating Tumor Cells)
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA (circulating tumor DNA)
CUP	Compassionate Use Program
DCIS	Duktales Karzinom <i>in situ</i>
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogen Rezeptor (Estrogen Receptor)
ES	Endokrin sensitiv
ESMO	European Society for Medical Oncology

Abkürzung	Bedeutung
ESMO ABC 5	Leitlinie der European Society for Medical Oncology Advanced Breast Cancer 5
ESMO-MCBS	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale
ESMO ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets
ESO	European School of Oncology
ESR1	Estrogenrezeptor 1
EU	Europäische Union
FBG	Nüchternblutzucker (Fasting blood glucose)
F1LCDx	FoundationOne Liquid CDx
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gDNA	genomische Desoxyribonukleinsäure
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon (Gonadotropin-releasing-hormone)
GOP	Gebührenordnungsposition
GoR	Grade of Recommendation
HbA1c	Hämoglobin A1c
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
HR(+)	Hormonrezeptor(-positiv)
ICD	International Classification of Diseases
IQR	Interquartilsabstand (Interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Kiel 67
LCIS	Lobuläres Karzinom <i>in situ</i>
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LoE	Level of Evidence
mBC	metastasierter Brustkrebs

Abkürzung	Bedeutung
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen
NGS	Next-Generation-Sequencing
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
(dd)PCR	(digital droplet) Polymerase-Kettenreaktion
emPCR	Emulsions-PCR
qPCR	quantitative PCR
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PgR / PR	Progesteron Rezeptor
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
SDS	Natriumdodecylsulfat
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor Nodes Metastasis
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	United States
USA	Vereinigte Staaten (United States of America)
VAF	Fraktion der varianten Allele
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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- beziehungsweise 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).

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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 AM-NutzenV 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Inavolisib für das hier vorliegende Dossier lautet:

Inavolisib wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung erwachsener Patienten mit Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA)-mutiertem, Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (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 5.1¹).

Bei Patienten, die zuvor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie mit einem Cyklin-abhängige Kinase (CDK, Cyclin Dependent Kinase)4/6-Inhibitor behandelt wurden, sollte zwischen dem Absetzen des CDK4/6-Inhibitor 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 (1).

¹ Abschnitt 5.1: 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.

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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im oben genannten Anwendungsgebiet ist:

- 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie hat am 11. April 2024 mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2024-B-010) (2). Abweichend von der dortigen Differenzierung der Patientengruppen nach Menopausenstatus wurde im Rahmen der Bestimmung der ZVT im Nutzenbewertungsverfahren von Capivasertib die ZVT für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in der ersten Therapielinie nunmehr nur noch nach Geschlecht unterteilt (3). Auf Rückfrage von Roche wurde dieses Vorgehen seitens G-BA ebenfalls für die Bestimmung der ZVT beim Hormonrezeptor (HR)-positiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, unabhängig vom Capivasertib-Verfahren, bestätigt und wird somit auch für das vorliegende

Nutzenbewertungsverfahren von Inavolisib als adäquat bezeichnet (4). Es ergibt sich somit folgende ZVT für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im oben genannten Anwendungsgebiet, getrennt nach Geschlecht:

A1) Frauen im Anwendungsgebiet:

- 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
- 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

A2) Männer im Anwendungsgebiet:

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

Roche folgt dieser Festlegung der ZVT nur teilweise:

Endokrine Monotherapien als ZVT:

In den für Deutschland relevanten Leitlinien stellt die Erstlinienbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einer endokrinen Therapie mittlerweile den Standard für Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium dar (5–8). Bei prä-/perimenopausalen Frauen bzw. Männern wird die zusätzliche Gabe eines Gonadotropin-freisetzenden Hormon (GnRH, Gonadotropin-releasing-hormone)-Analogons empfohlen (5–8). Für die Erstlinienbehandlung des speziellen Hochrisikokollektivs des Anwendungsgebiets, d.h. Patienten mit einem endokrin resistenten, *PIK3CA*-mutierten, HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs, wurde Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant bereits vor der Zulassung in der Europäischen Union (EU) in den deutschen

Leitlinien der AGO und der S3-Leitlinie (Konsultationsfassung) der AWMF sowie in der internationalen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie und in den Living Guidelines der European Society for Medical Oncology (ESMO) als neuer Therapiestandard empfohlen (9–12).

Die endokrinen Monotherapien werden in der deutschen interdisziplinären S3-Leitlinie insbesondere dann nicht empfohlen, wenn eine schnelle Remission erreicht werden muss, um eine ausgeprägte Symptomatik der betroffenen Organe abzuwenden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence (LoE) 1b). Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen und positivem HR-Status sowie negativem HER2-Status wird in Abhängigkeit der Vortherapie und in Kombination mit einem GnRH-Analogen die endokrine Monotherapie zwar aufgeführt, allerdings mit einem niedrigeren Evidenzgrad (Empfehlungsgrad 0, LoE 1b) empfohlen als die Standardtherapien aus CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie (Empfehlungsgrad A, LoE 1b) (7). In den Therapiealgorithmen der AGO werden die endokrinen Monotherapien in der Erstlinienbehandlung des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs ebenfalls mit einer geringen Empfehlungsstärke (+/- oder +) aufgeführt bzw. wenn keine zielgerichtete oder Kombinationstherapie möglich ist. Die endokrin-basierte Kombinationstherapie wird präferenziell empfohlen (LoE 2b, GR B, AGO ++) (10).

Die Leitlinie der ESMO für den metastasierten Brustkrebs beschreibt, dass eine endokrine Monotherapie in der Erstlinienbehandlung nur in Einzelfällen bei Patienten mit Komorbiditäten oder einem Allgemeinzustand, welcher eine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor ausschließt, in Frage kommt und ggf. eine Option, zum Beispiel für Patienten mit einem langen therapiefreien Intervall, darstellt (6).

Auch im „ABC7 Konsensuspapier: Bewertung durch eine Gruppe deutscher Experten“ von 2024 bestätigen die ABC7-Panelisten eine endokrine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor als Erstlinienstandard für den HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. Die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor kann auch in Betracht gezogen werden, wenn eine endokrine Resistenz nachgewiesen oder vermutet wird. Diese Therapie erzielt im Vergleich zur endokrinen Monotherapie einen erheblichen Überlebensvorteil (Mehrheitsvotum: 95,4 %) (LoE/Grade of Recommendation (GoR): I/A) (13).

Zu den vom G-BA als ZVT genannten endokrinen Monotherapien Tamoxifen, den Aromataseinhibitoren Letrozol, Anastrozol und Exemestan sowie Fulvestrant liegen außerdem keine Bewertungen und somit auch keine Feststellung des patientenrelevanten Nutzens durch den G-BA vor.

Die endokrinen Monotherapien stellen damit weder nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Standardbehandlung beim HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs dar, noch liegt eine Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens durch den G-BA für diese vor. Darüber hinaus weisen Patienten im Anwendungsgebiet eine endokrine Resistenz sowie eine *PIK3CA*-Mutation auf, so dass dieses Patientenkollektiv ein Hochrisikokollektiv darstellt, wie in Abschnitt 3.2.1 und

3.2.2 dargelegt wird. Vor diesem Hintergrund bieten die endokrinen Monotherapien nur eine sehr geringe Chance auf einen Behandlungserfolg. Eine endokrine Monotherapie hat gegenüber den weiteren Therapieoptionen damit einen niedrigeren Stellenwert in der Therapieentscheidung und sollte Einzelfällen vorbehalten bleiben. Der Einsatz von endokrinen Monotherapien ist in dieser Situation nicht mehr adäquat.

Daher sind die Monotherapien aus Sicht von Roche nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusetzen.

ZVT Teilpopulation der Männer (A2):

Die Kombination eines CDK4/6-Inhibitors mit einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant stellt den Therapiestandard für Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs dar (6, 7, 10, 14). Bei endokriner Resistenz oder Vorbehandlung mit einem Aromataseinhibitor wird ein Substanzklassenwechsel empfohlen, wobei Fulvestrant als bevorzugter Kombinationspartner in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor eingesetzt werden sollte (7, 10, 11, 15).

Der Anteil der Männer an den registrierten Brustkrebs-Neuerkrankungsfällen liegt bei etwa 1 % (16, 17). Die Evidenzlage zur palliativen Therapie von Männern mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ist insgesamt begrenzt, und prospektiv randomisierte Studien fehlen bisher (2, 18). Die Behandlung orientiert sich grundsätzlich an den Empfehlungen für weibliche Patienten. Laut der S3-Leitlinie der AWMF sollte die Therapie bei metastasierter Erkrankung nach denselben Prinzipien wie bei Frauen erfolgen (7, 12).

Die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) zum Mammakarzinom des Mannes beschreibt ebenfalls, dass es in der palliativen Situation keine eigenständigen Daten aus prospektiv randomisierten Studien bei Männern gibt und verweist zur Auswahl geeigneter Substanzen und Kombinationen sowie zur symptomorientierten palliativen Therapie auf ihre Leitlinie „Onkopedia Mammakarzinom der Frau, Kapitel 6.1.4.“. Hier wird die Therapie mit Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib bei Patientinnen mit einem Rezidiv unter einer adjuvanten endokrinen Therapie aufgeführt; bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen unter der Ausschaltung der Ovarialfunktion (18, 19).

Auch die internationalen Leitlinien empfehlen die Therapie des HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms des Mannes in Anlehnung an die Empfehlungen bei der Frau (9, 20).

Abschließend lässt sich festhalten, dass die palliativen Therapieempfehlungen für den HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs beim Mann gemäß den genannten nationalen und internationalen Leitlinien analog zur Behandlung der Frau erfolgen sollten. Demnach stellt die Kombination eines CDK4/6-Inhibitors mit Fulvestrant oder einem Aromataseinhibitor die Standardtherapie dar. Während Palbociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor geschlechtsübergreifend zugelassen ist, gilt die Zulassung in Kombination mit Fulvestrant

explizit nur für Frauen. Angesichts der eindeutigen Leitlinienempfehlungen wären jedoch beide Kombinationen regelhaft vorzuziehen, und es erscheint ethisch nicht vertretbar, betroffenen Männern diese Therapieoptionen vorzuenthalten.

Aus Sicht von Roche stellt die Kombination aus Palbociclib und Fulvestrant eine geeignete ZVT im oben beschriebenen Anwendungsgebiet von Inavolisib dar und schließt die Männer ein.

Im Kontrollarm der Studie INAVO120 wurde allen Patienten Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant verabreicht. Roche stellt daher im Nutzenbewertungsdossier die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation ohne Differenzierung nach Geschlecht dar. Es werden jedoch Subgruppenanalysen nach Geschlecht dargestellt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Siehe oben.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beratung durch den G-BA, die ZVT-Bestimmung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Capiversatib und der Austausch mit dem G-BA zur Thematik sowie die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse stellen die Grundlage der Benennung und Begründung der ZVT im vorliegenden Dossier dar (2–11, 13, 14, 18–20).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Itovebi®: Stand: 07.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025370/itovebi-r> [aufgerufen am: 25.07.2025].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-010. Inavolisib zur Behandlung erwachsener Patienten mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: Datum des Gespräches: 11.04.2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Capivasertib (Mammakarzinom, ER+, HER2-, PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Vortherapie, Kombination mit Fulvestrant): Stand: 3. April 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11374/2025-04-03_AM-RL-XII_Capivasertib_D-1110_TrG.pdf [aufgerufen am: 30.05.2025].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Änderung der zVT im HR+, HER2-Mammakarzinom im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Capivasertib: 30. Januar 2025.
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2024.1: Stand: 05.04.2024. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/AGO_2024D_Gesamtdati.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
6. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer; 32(12):1475–95, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
7. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 - Juni 2021. AWMF-Registernummer 032-045OL: Stand: 06.2021. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
8. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). Breast; 76:103756, 2024. doi: 10.1016/j.breast.2024.103756.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer. Version 4.2025: Stand: 17.04.2025. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 30.05.2025].

10. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2025. Version 1. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2025/AGO_2025D_Gesamtdat.pdf [aufgerufen am: 09.05.2025].
11. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E, DeMichele A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.2 April 2025: This living guideline was initially prepared by G Curigliano, L Castelo-Branco, A Gennari, N Harbeck, C Criscitiello and D Trapani, on behalf of the Clinical Practice Guideline author group. Stand: 22.04.2025. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/hr-positive-her2-negative-metastatic-breast-cancer> [aufgerufen am: 30.05.2025].
12. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 5.02 - Mai 2025. AWMF-Registernummer 032-045OL. Konsultationsfassung: Stand: 05.2025. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_5.02_Konsultationsfassung.pdf [aufgerufen am: 21.05.2025].
13. Untch M, Ditsch N, Fasching PA, Busch S, Ettl J, Haidinger R et al. Discussion of ABC7 Consensus and German Recommendations. Geburtshilfe Frauenheilkd; 84(5):431–42, 2024. doi: 10.1055/a-2263-5152.
14. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol; 31(12):1623–49, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs: Stand: 18.09.2023.
16. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe: Stand: 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 02.07.2024].
17. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. Lancet; 367(9510):595–604, 2006. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68226-3.
18. Deutsche Gesellschaft für Haematologie und medizinische Onkologie (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie: Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 30.05.2025].
19. Deutsche Gesellschaft für Haematologie und medizinische Onkologie (DGHO). Mammakarzinom des Mannes. Leitlinie: Stand: 08.2016. URL:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 28.01.2025].

20. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. JCO; 38(16):1849–63, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.03120.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Unter dem Begriff **Brustkrebs** werden bösartige Tumore des Brustdrüsengewebes zusammengefasst. Sie können von den Epithelien der Milchgänge (duktale Karzinome) oder den Brustdrüsenläppchen (lobuläre Karzinome) ausgehen. Nicht invasive Vorstufen werden als *in situ* Karzinome bezeichnet (duktales Karzinom *in situ* (DCIS), lobuläres Karzinom *in situ* (LCIS)). Bei diesen sind die malignen Zellen noch nicht über die Basalmembran hinaus in angrenzendes Gewebe eingedrungen. Beim invasiven Mammakarzinom haben die Tumorzellen die Basalmembran bereits zerstört und sich in das umgebende Gewebe ausgebreitet. Das invasiv duktale Karzinom ist mit 50 – 80 % der häufigste Typ des invasiven Mammakarzinoms, gefolgt vom invasiv lobulären Karzinom und anderen Subtypen (1, 2).

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die fast ausschließlich Frauen betrifft. Männer erkranken selten an Brustkrebs. Der Anteil von Männern unter den neu diagnostizierten Brustkrebserkrankungen liegt bei etwa 1 % (3, 4).

Mit ca. 74.500 Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2022 bleibt Brustkrebs die häufigste Krebsneuerkrankung der Frau (5). Weltweit liegt die geschätzte Inzidenz bei zwei Millionen Neuerkrankungen pro Jahr (6). Trotz verbesserter Optionen der Früherkennung und Fortschritten in der Behandlung von Patienten sowohl in frühen als auch in fortgeschrittenen Stadien ist Brustkrebs immer noch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen (3). Im metastasierten Setting liegt die 5 Jahres-Überlebensrate selbst nach erfolgter adjuvanter Therapie bei weniger als 30 % (7). Im Jahr 2022 starben 18.527 Frauen an der Erkrankung (5).

Das **Brustkrebsrisiko** nimmt mit höherem Alter zu. Aktuell erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (3). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Eine von sechs betroffenen Frauen erkrankt vor dem 50. und knapp zwei von fünf nach dem 70. Lebensjahr (3). Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind sogenannte reproduktive Faktoren, wie z.B. eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine geringe Geburtenzahl oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt. Auch eine gestagenhaltige Hormonersatztherapie mit einer Dauer von mehr als fünf Jahren in der Postmenopause oder die Bestrahlung der Thoraxwand zur Behandlung eines Morbus Hodgkin sind mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert. Sogenannte Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, fettreiche Ernährung, verminderte körperliche Aktivität, Rauchen und

Alkoholkonsum gelten ebenfalls als Risikofaktoren (3, 8, 9). Bei 5 - 10 % der erkrankten Frauen liegt eine genetische Prädisposition vor (familiäres Mammakarzinom). Hier sind insbesondere die „Brustkrebsgene“ *BRCA1* und *BRCA2* zu nennen, deren Mutation risikosteigernd auf die Entstehung eines Mammakarzinoms wirkt (1, 2, 10, 11).

Das **klinische Bild der Brustkrebspatienten** ist sehr heterogen. Bei frühen und lokal fortgeschrittenen Formen fehlen oft jegliche Symptome oder sie beschränken sich auf lokale Veränderungen an der betroffenen Brust, wie tastbare Knoten, asymmetrische Veränderungen der Brust, Vorwölbungen oder Einziehungen der Brust, Einziehung der Brustwarze, Hautveränderungen oberhalb des Tumors und ggf. Sekretion aus der Brustwarze (2, 12). Erst im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium treten Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Erschöpfung und Müdigkeit sowie Beschwerden aufgrund der Metastasierung in bestimmten Organen in Erscheinung (1). Unabhängig vom Schweregrad stellt die Diagnose eines Mammakarzinoms eine schwere Belastung für Patienten dar. Diese kann sowohl direkt nach Diagnosestellung, bei Beginn einer Systemtherapie, als auch vor oder nach einer Operation, aber auch im ersten Jahr nach Diagnosestellung zu signifikant gesteigertem psychischen Dysstress führen (13–16). Insbesondere die Notwendigkeit einer Chemotherapie belastet Brustkrebspatienten psychisch und kann oft erhebliche Nebenwirkungen verursachen. Im Vergleich zur endokrinen Therapie geht die Chemotherapie mit einer schlechteren Lebensqualität und mehr Nebenwirkungen einher, weshalb die Hinauszögerung der Chemotherapie als wichtiges Therapieziel angesehen wird, um Nebenwirkungen und psychosoziale Belastungen zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern (17–25).

Klassifikationsschema und Stadieneinteilung

Die Einteilung des Mammakarzinoms in vier Krankheitsstadien erfolgt nach Größe des Primärtumors (T), der Ausbreitung in benachbarte und entferntere Lymphknoten (N) sowie dem Vorliegen von Metastasen (M). Maßgeblich dafür ist die Tumor Nodes Metastasis (TNM)-Klassifikation (Tabelle 3-1) sowie die Stadieneinteilung nach den Richtlinien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (Tabelle 3-2). Mit jedem höheren Stadium verschlechtert sich die Prognose des Patienten (26). Grundsätzlich ist die lokoregionalbegrenzte Primärerkrankung von der rezidierten und metastasierten Erkrankung abzugrenzen (2).

Tabelle 3-1: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs (2)

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> Tis (DCIS) Duktales Carcinoma <i>in situ</i> Tis Lobuläres Carcinoma <i>in situ</i> (LCIS) Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser T1mic Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser T1a Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser T1b Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser T1c Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumordurchmesser größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumordurchmesser größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder der Haut soweit unter T4a-T4d beschrieben T4a Mit Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskulatur, jedoch nicht Pektoralismuskulatur) T4b Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust T4c Kriterien für 4a und für 4b liegen vor T4d Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z.B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen N2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert N2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen

N3	Metastase(n) in ipsilateral infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna N3a Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten N3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen N3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
pN	
pN1	Mikrometastasen; Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna (nicht klinisch erkennbar) pN1mi Mikrometastase(n) (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm) pN1a 1–3 axilläre Lymphknotenmetastase(n), mindestens eine > 2 mm pN1b Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n) pN1c Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
pN2	Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen pN2a Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm pN2b Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	pN3a Metastase(n) in ≥ 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten pN3b Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar pN3c oder Metastasen in den ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen (kein klinischer oder radiologischer Nachweis)
M1	Fernmetastasen
pTNM	Wie TNM-Klassifikation postoperativ/ nach pathologischer Untersuchung
yTNM	Wie TNM-Klassifikation nach Behandlung

Tabelle 3-2: UICC-Stadien für den Brustkrebs (2)

Stadium	T-Status	N-Status	M-Status
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1mic, T1	N0	M0
Stadium IB	T0, T1mic, T1	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1mic, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

Neben der Stadieneinteilung nach TNM bzw. UICC haben auch weitere Tumoreigenschaften Einfluss auf die Prognose.

Prognose- und Risikofaktoren

Neben Tumorgöße, Anzahl und Ausmaß befallener Lymphknoten sowie dem Vorliegen von Fernmetastasen beeinflussen weitere Tumoreigenschaften die Prognose. Sie werden im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung des Tumorgewebes bestimmt und finden auch bei der Auswahl insbesondere einer geeigneten systemischen Therapie Berücksichtigung. Dazu gehören obligat das Tumorgading, das eine Aussage über die Differenzierung der Tumorzellen liefert, der Nachweis von Hormonrezeptoren für Östrogen (ER) und Progesteron (PgR) sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2-Rezeptors und von Ki-67 (Kiel 67; Marker für die Wachstumsfraktion einer Zellpopulation) (2, 10, 27–29).

Es gibt distinkte molekulare Brustkrebssubtypen, die sich in ihrem biologischen Verhalten eindeutig unterscheiden (30, 31). Diese sogenannten intrinsischen Subtypen werden maßgeblich über den Hormonrezeptorstatus (ER, PgR), den HER2-Status sowie die Expression von Ki-67 definiert. (25–27) Die Bewertung als ER- bzw. PgR-positiv erfordert dabei mindestens 1 % positive Tumorzellkerne (2, 32, 33). In der klinischen Praxis wird eine auf immunhistochemischer Bestimmung basierende, vereinfachte Klassifikation verwendet:

- Luminal A: ER- und/oder PgR-positiv und HER2-negativ und Ki-67 niedrig
- Luminal B:
 - HER2-negativ: ER- und/oder PgR-positiv und HER2-negativ und Ki-67 hoch

- HER2-positiv: ER- und/oder PgR-positiv und HER2-positiv und Ki-67 hoch oder niedrig
- HER2-positiv: ER- und PgR-negativ und HER2-positiv
- Triple-negativ: ER-, PgR- und HER2-negativ.

Daraus ergeben sich die drei molekularen Subtypen: HR-positives, HER2-positives und Triple-negatives Mammakarzinom. Die nachfolgende differenzierte molekulare Charakterisierung stellt eine weitere Grundlage für die Prognoseeinschätzung sowie individuelle Therapie dar.

HR-positiver, HER2-negativer Brustkrebs macht ca. 77 % aller Brustkrebserkrankungen aus (34–36). **97,9 % bis 99,1 %** der Patienten sind dabei ER-positiv (37). Ein positiver HR-Status ist prinzipiell mit einer günstigeren Prognose assoziiert (38). Auch die HER2-negativen Subtypen haben einen günstigeren Spontanverlauf als die HER2-positiven (39, 40). Der positive HER2-Status determiniert dabei die Therapieentscheidung für eine anti-HER2-gerichtete Therapie. Für die HER2-negativen, HR-positiven Patienten stellt im Umkehrschluss die zielgerichtete Therapie gegen HER2 keine Option dar (39, 41).

Das hier zu bewertende Anwendungsgebiet von Inavolisib umfasst den ER-positiven, HER2-negativen Brustkrebs, wobei die Patienten eine endokrine Resistenz, d.h. ein Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung, sowie eine Mutation im *PIK3CA*-Gen aufweisen (42). Im Folgenden wird die Definition und die prognostische Bedeutung der einzelnen Aspekte dieser Hochrisikopopulation erläutert.

HR-positiver, HER2-negativer Brustkrebs und der Einfluss der **endokrinen Resistenz** auf die Prognose:

Die endokrine Therapie stellt die effektivste Behandlung beim HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs dar. Dennoch entwickelt die Mehrzahl der Tumore eine endokrine Resistenz, welche einen Progress der Erkrankung nach sich zieht (43). Obwohl die meisten Patienten mit HR-positivem Brustkrebs zu Beginn gut auf eine endokrine Therapie ansprechen, entwickelt sich im Laufe der Zeit eine Resistenz (sekundäre oder erworbene Resistenz) oder einige Patienten zeigen von Anfang an keine oder nur eine sehr eingeschränkte Reaktion auf die endokrine Therapie (primäre oder de-novo-Resistenz) (44). Die primäre endokrine Resistenz wird in der ESMO-Leitlinie für den metastasierten Brustkrebs, und in der Empfehlung der AGO für die Erstliniensituation definiert als das Auftreten eines Rezidivs innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen Therapie. Die sekundäre endokrine Resistenz wird definiert als das Auftreten eines Rezidivs unter laufender adjuvanter endokriner Therapie nach den ersten zwei Jahren oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie (29, 45).

In einer Analyse von Lambertini et al. 2023 konnte bei Patienten in einer primären endokrin resistenten, sekundären endokrin resistenten und endokrin sensitiven Kohorte gezeigt werden,

dass das mediane Gesamtüberleben bei 27,2 (Interquartile Range (IQR) 14,9–50,1), 38,4 (IQR 16,3–66,9) bzw. 43,2 (IQR 20,4–81,8) Monaten lag (geschichteter Log-Rank $S = 0,03$) (Abbildung 3-1) (46). Bei Patienten mit einer endokrinen Resistenz konnte darüber hinaus festgestellt werden, dass diese im Vergleich zur endokrin sensitiven Population relativ jung waren, häufiger eine nodal-positive Erkrankung aufwiesen und im histologischen Differenzierungsgrad häufiger einen Grad 3 (schlecht differenzierten) -Tumor aufwiesen sowie häufiger viszerale Metastasen, insbesondere Lebermetastasen, entwickelten. Generell geht das Vorliegen einer endokrinen Resistenz mit einer schlechteren Prognose einher als in der endokrin sensitiven Situation (46).

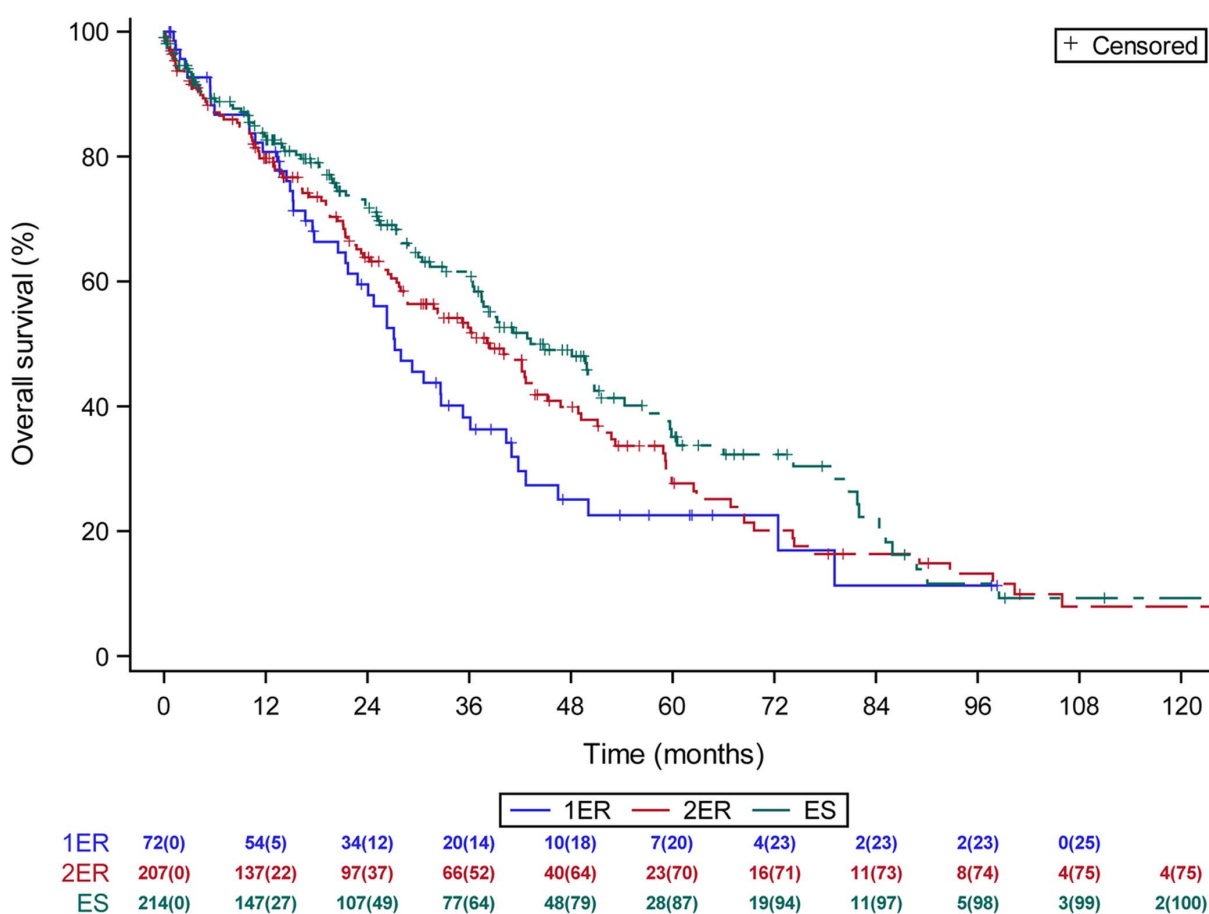


Abbildung 3-1: Gesamtüberleben berechnet nach dem Datum des Auftreten eines Fernrezidivs und des Todes jeglicher Ursache zwischen endokrin sensitiven, primär oder sekundär endokrin resistenten Kohorten (46)

Legende: 1ER, Primär endokrin resistent; 2ER, Sekundär endokrin resistent; ES, Endokrin sensitiv.

Verschiedene Mechanismen können zu einer primären oder sekundären Resistenz im Rahmen einer endokrinen Therapie beim HR-positiven Brustkrebs führen. Einen dieser Mechanismen stellt eine Überaktivierung in der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) / Aktivierte Proteinkinase B (AKT, Akt strain transforming) / mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Signalkaskade dar (47, 48). Die PI3K/AKT/mTOR-Kaskade ist ein zentraler Signalweg in

Zellen und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Zellproliferation. Sie wird durch externe Signale wie Wachstumsfaktoren aktiviert und wirkt über verschiedene Zwischenschritte auf zahlreiche zelluläre Prozesse. Eine Fehlregulation in dieser Kaskade wiederum kann neben der Förderung einer Tumorentstehung auch das Ansprechen einer Therapie, die auf diesen Signalweg abzielt, beeinträchtigen und letztlich zur Entwicklung einer Resistenz führen (49–51).

HR-positiver, HER2-negativer Brustkrebs und der Einfluss einer **PIK3CA-Mutation** auf die Prognose:

Ca. 30-50 % der Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium weisen **Mutationen im PIK3CA-Gen** auf (52, 53). Die **PIK3CA-Mutation** ist eine genetische Veränderung, die zu einem fehlerhaften PI3K-Enzym führt. Das PI3K-Enzym spielt eine entscheidende Rolle in Zellwachstumsprozessen. Bei Vorliegen einer **PIK3CA-Mutation** gerät dieser Prozess aus dem Gleichgewicht, was zu unkontrolliertem Zellwachstum und Tumorgenese führen kann (54).

Der Nachweis der **PIK3CA-Mutation** kann am Tumorgewebe selbst, durch den Nachweis von zirkulierender DNA (ctDNA, circulating tumor DNA) oder zirkulierenden Tumorzellen (cTC, circulating Tumor Cells) im Blutplasma erfolgen (55–58). Die Mutation wird als sogenannte somatische Mutation klassifiziert, da sie lediglich im Tumor selbst und nicht im Normalgewebe nachweisbar ist (59–64). Die nationalen und internationalen Leitlinien führen zur Testung auf eine **PIK3CA-Mutation** sowohl die Diagnostik in Blut- oder Plasma (Liquidbiopsie) als auch am Tumorgewebe als relevante Option auf, wobei das Next-Generation-Sequencing (NGS) in beiden Fällen als Standard gesehen wird (65–68). Konnten keine **PIK3CA-Mutationen** in der Flüssigbiopsie detektiert werden, sollte gemäß Leitlinien die Tumorgewebebiopsie erfolgen, da beide Testmethoden nicht vollständig konkordant sind (45, 66, 67).

Beim HR-positiven Brustkrebs ist eine Mutation im **PIK3CA-Gen** die am häufigsten auftretende Mutation. Sie stellt eine trunkale Mutation dar und wird insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorstadien und Therapielinien festgestellt (54). Die Metaanalyse von Fillbrunn et. al 2022, welche 11 klinische Studien eingeschlossen hat, konnte in dem Zusammenhang zeigen, dass die **PIK3CA-Mutation** beim HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs mit einem kürzeren medianen progressionsfreien Überleben (PFS, Progression-free survival) (Unterschied [95 %-KI (Konfidenzintervall)] (Monate): (-1,8 [-3,4, -0,1], I2 = 35 %) und einem kürzeren, klinisch relevanten medianen Gesamtüberleben von -8,4 Monaten einhergeht (-8,4 [-13,4, -3,5], I2 = 58 %, N = 1.545) (52).

Somit ist festzustellen, dass obwohl ein positiver Hormonrezeptorstatus und die Negativität im HER2-Status im Vergleich zum HR-negativen, HER2-positiven Brustkrebs mit einer besseren Prognose einhergeht, diese durch das Vorhandensein einer Mutation im **PIK3CA-Gen** jedoch hinsichtlich des Überlebens und des Therapieansprechens auf die aktuell verfügbare Standardtherapie maßgeblich verschlechtert wird. Inavolisib ist ein spezifischer PI3K-Inhibitor, der gezielt das mutierte PI3K-Enzym hemmt. Durch die Blockade der PI3K-Signalkette kann Inavolisib das unkontrollierte Zellwachstum bremsen und somit das Fortschreiten der

Erkrankung verlangsamen oder stoppen. Die zielgerichtete Therapie mit einem PI3K-Inhibitor wie Inavolisib beim HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs in Kombination mit einer endokrinen Therapie stellt damit einen vielversprechenden Therapieansatz dar (52, 69–72).

Fazit:

Zusammenfassend spielt die Entwicklung einer endokrinen Resistenz eine tragende Rolle in Bezug auf das schlechtere Überleben von Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs. Zusätzlich ist die *PIK3CA*-Mutation beim HR-positiven, HER2-negativen, metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Brustkrebs ebenfalls mit einer schlechten Prognose verknüpft.

Darüber hinaus ist die *PIK3CA*-Mutation repräsentativ für eine Resistenzentwicklung unter der aktuellen endokrinen Standardbehandlung. Somit kommen in der Zielpopulation des Anwendungsgebietes von Inavolisib zwei ungünstige prognostische Faktoren zusammen: eine endokrine Resistenz und eine *PIK3CA*-Mutation (46, 52, 71, 73–76). Eine zielgerichtete Behandlung mit einem PI3K-Inhibitor kann hier zu einer Verbesserung des Überlebens führen und stellt eine therapeutische Option in dieser Situation dar, was bereits in der Zweitlinientherapie gezeigt werden konnte (52, 69–72, 77, 78). Dies ist in Anbetracht des aggressiven Charakters der Erkrankung, basierend auf der endokrinen Resistenz zum einen und dem Vorliegen einer *PIK3CA*-Mutation zum anderen, besonders klinisch relevant und notwendig.

Charakterisierung der Zielpopulation

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, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt (siehe Abschnitt 5.1²). 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 (42).

Es handelt sich bei der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Inavolisib daher um Brustkrebspatienten mit einem ER-positiven, HER2-negativen Brustkrebs und einer *PIK3CA*-Mutation, die unter einer adjuvanten endokrinen Therapie während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss dieser endokrin resistent geworden sind, einen Progress ihrer

² Abschnitt 5.1: 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.

Erkrankung erleiden und erstmalig eine Behandlung im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Setting erhalten.

Die Zielpopulation stellt aus mehreren Gründen ein **Hochrisikokollektiv** dar:

Zum einen ist das Vorliegen einer **endokrinen Resistenz** mit einem aggressiveren Verlauf der Erkrankung verbunden (46). Die Patienten haben bereits im frühen Therapiesetting eine systemische endokrine Therapie erhalten und trotzdem ein Rezidiv erlitten. Eine Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie bedeutet zwangsläufig das Fortschreiten der Erkrankung und den Übergang in die palliative Situation. Zum anderen stellt das Vorhandensein einer **PIK3CA-Mutation** einen prädiktiven und prognostisch ungünstigen Parameter dar, wird häufiger in fortgeschrittenen Stadien detektiert und ist gleichzeitig repräsentativ für die Entwicklung einer endokrinen Resistenz unter der aktuellen Standardbehandlung (52, 71, 73–76, 79–82).

Da Patienten im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung allgemein als unheilbar gelten, ist das Therapieziel in diesem palliativen Setting primär eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und die Verlängerung des Überlebens bei möglichst erhaltener, hoher Lebensqualität. Dieses spezielle Kollektiv zeichnet sich durch ein hohes Risiko für einen raschen Progress aus. Die aktuell verfügbaren therapeutischen Optionen, im nachfolgenden Kapitel 3.2.2. beschrieben, sind begrenzt, und das Ansprechen auf diese kann ebenfalls beeinträchtigt sein. Dadurch besteht ein sehr großer therapeutischer Bedarf für die Zielpopulation von Inavolisib.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Brustkrebs ist die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Frauen. Trotz beachtlicher Fortschritte in Früherkennung und Therapie stellt er in Deutschland nach wie vor die häufigste Krebstodesursache für Frauen dar. Somit bleibt Brustkrebs ein überaus bedeutsames Gesundheitsproblem für die Gesellschaft.

Insbesondere, wenn Fernmetastasen oder ein inoperables lokoregionäres, Rezidiv auftreten, bestehen nur noch sehr geringe Aussichten auf Heilung, und damit kommt es zum Übergang der Erkrankung in eine palliative Situation. In dieser Situation ist das Therapieziel, die Erkrankung über möglichst lange Zeit zu kontrollieren, tumorbedingte Symptome zu verhindern oder zu lindern und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten, ferner die

Progression der Erkrankung hinauszuzögern und im Idealfall das Leben des Patienten zu verlängern.

HR-positiv, HER2-negativ Tumoren stellen mit ca. 77 % die häufigste Form von Brustkrebs dar, und trotz adjuvanter endokriner Therapien kommt es bei einem signifikanten Anteil zu einem Rezidiv (26, 34–36, 83, 84). **97,9 % bis 99,1 %** der Patienten sind dabei ER-positiv (37). Die Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs hat sich von einfachen endokrinen Monotherapien wie Tamoxifen in den 1970er-Jahren hin zu komplexeren, gezielten Therapiekombinationen entwickelt. In den 1990er-Jahren verbesserten Aromatasehemmer wie Anastrozol und Letrozol die Wirksamkeit der Therapie erheblich (85, 86). Die Entwicklung von CDK4/6-Inhibitoren markierte einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung von Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs. Die Wirkstoffe Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib wurden in Kombination mit einer endokrinen Therapie (z. B. Aromatasehemmer oder Fulvestrant) zugelassen (87–92). CDK4/6-Inhibitoren sind mittlerweile ein zentraler Bestandteil der Erstlinientherapie (45, 65, 93, 94). Die aktuelle Herausforderung liegt in der Überwindung von Resistenzen. So rezidivieren ca. 10 - 30 % der Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Brustkrebs, obwohl sie mehrheitlich eine adjuvante endokrine Therapie mit kurativem Therapieziel erhalten (36, 84). Die 5-Jahres-Überlebensrate für HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs beträgt 95,1 %, was auf eine vergleichsweise günstige Prognose hinweist, insbesondere bei frühzeitiger Diagnose. Lokal begrenzte Fälle haben eine nahezu 100 %ige 5-Jahres-Überlebensrate. Die Prognose verschlechtert sich jedoch bei fortgeschrittener Erkrankung, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate bei metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs auf etwa 35 % sinkt (34).

Nun stellt die spezielle Population im vorliegenden Anwendungsgebiet von Inavolisib ein Hochrisikokollektiv dar, bei dem die Prognose durch das Vorhandensein der endokrinen Resistenz sowie der *PIK3CA*-Mutation nochmals schlechter ist (46, 52, 71, 73–76, 79–82).

Eine Real-World-Analyse, welche Daten aus etwa 280 US-Krebszentren zu Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs in der Erstlinienbehandlung ausgewertet hat, konnte ebenfalls bestätigen, dass das Vorliegen von Krankheitscharakteristika, die der Studie INAVO120 ähneln, mit einer schlechten Prognose einhergeht (95). In dieser retrospektiven Auswertung von anonymisierten Daten des Flatiron Health Networks in den USA wurden die Ausgangscharakteristika und die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs untersucht, die zwischen 2015 und 2023 erstmalig diagnostiziert und innerhalb von 90 Tagen nach der Diagnose mit einer Erstlinientherapie behandelt wurden. Es wurden folgende Kohorten unterteilt: Eine „breite“ Kohorte und „INAVO120-ähnliche“ Kohorten. Eine „breite“ Kohorte wurde definiert durch rezidivierende Erkrankung, vorherige adjuvante endokrine Therapie und jegliche Erstlinienbehandlung für das metastasierte Mammakarzinom. Die „INAVO120-ähnlichen“ Kohorten wurden basierend auf der Verabreichung von Palbociclib + Fulvestrant, CDK4/6-Inhibitor + Fulvestrant oder CDK4/6-Inhibitor + endokrine Therapie unterteilt. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien dieser Kohorten umfassten die endokrine Resistenz, einen Eastern

Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus von 0–2, keine ausschließlich ossären Metastasen und keine abnormen Werte für Hämoglobin A1c (HbA1c) oder Nüchternblutzucker (FBG, Fasting blood glucose) zum Ausgangszeitpunkt (HbA1c > 6,0 oder FBG > 200 mg/dL). Damit wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der INAVO120-Studie in einer Real-World-Kohorte so nah wie möglich abgebildet.

Die Studie umfasste 7.096 Patienten, von denen 922 die „INAVO120-ähnliche“ Population darstellten. Von den 922 Patienten erhielten 339 die Kombinationspartner Palbociclib und Fulvestrant. Die „INAVO120-ähnlichen“ Populationen zeigten häufiger ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich zur breiten Kohorte. Diese Patienten hatten auch häufiger viszerale Metastasen und UICC Stadium III-Erkrankungen bei der initialen Diagnose sowie eine kürzere Zeit bis zum Progress in die metastasierte Situation. Darüber hinaus wiesen sie ein kürzeres medianes PFS (8,3 vs. 13,0 Monate), kürzere mediane Zeiten bis zum Einsatz einer Chemotherapie (17,1 vs. 33,0 Monate) und ein kürzeres medianes Gesamtüberleben (OS, Overall survival; 28,4 vs. 36,8 Monate) im Vergleich zur breiten Kohorte auf. Auch wenn die Rolle der *PIK3CA*-Mutation in der Analyse in diesem Kontext noch nicht abschließend geklärt ist, sind das PFS, das OS und die Prognose insgesamt hiermit auch in diesen Real-World-Daten signifikant schlechter bei den Patienten, die vom Profil denen in der Studie INAVO120 ähneln (95).

Dabei ist eine Mutation im *PIK3CA*-Gen und die Entwicklung einer Resistenz gegenüber einer adjuvanten endokrinen Therapie maßgeblich für die Verschlechterung der Prognose und kann damit das Fortschreiten der Erkrankung begünstigen (46, 52). Entwickeln diese Patienten ein Rezidiv, das mit dem Auftreten von Fernmetastasen einhergeht, erreichen sie ein fortgeschrittenes Stadium der Brustkrebserkrankung, welches als unheilbar gilt.

Das Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet von Inavolisib stellt durch die endokrine Resistenz und die *PIK3CA*-Mutation eine **Hochrisikopopulation** dar. Die Prognose hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens ist infaust. Hier ist eine effektive und rasch wirksame Therapie nötig und entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf (46, 52, 69–72). Eine solche Therapie stand bis zur Zulassung von Inavolisib in der Europäischen Union nicht zur Verfügung.

Aktuelle Therapieoptionen und bisheriger Behandlungsstandard beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positivem, HER2-negativen Brustkrebs und Vorliegen einer endokrinen Resistenz:

Für alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist eine systemische Therapie gegenüber nicht-medikamentösen Behandlungen vorrangig in Betracht zu ziehen. Behandlungsziele sind die Verlängerung der Überlebenszeit, möglichst lange Symptombefreiheit und die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität (2, 65, 96). Die Auswahl der Therapie sollte individualisiert erfolgen und sich an der Biologie der Erkrankung ausrichten (2, 45, 65, 94, 96). Angesichts der potenziell schweren Nebenwirkungen und psychosozialen Belastungen, die eine Chemotherapie mit sich bringen und die die

Lebensqualität erheblich mindern können, ist ein vorrangiges Ziel in diesem Kontext auch die Hinauszögerung ihres Einsatzes (17–25).

Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Brustkrebses grundsätzlich die operative Resektion des Tumorgewebes und/oder die Strahlentherapie in Betracht. Dabei handelt es sich vor allem um Maßnahmen im Rahmen der Therapie der frühen Erkrankung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung sind Strahlentherapie oder operative Interventionen lediglich als Maßnahmen im Rahmen des palliativen Gesamttherapiekonzepts zu betrachten, z.B. zur Schmerzbekämpfung bei Knochenmetastasen.

Bei Patienten mit positivem HR-Status und negativem HER2-Status mit einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung stellt die endokrin-basierte Therapie als systemische Therapie die Behandlung der Wahl dar (2, 45, 65, 94). Die Auswahl der endokrinen Therapien ist dabei auch abhängig von vorhergehenden Behandlungen, dem Ansprechen auf die jeweilige Therapie sowie von Tumor- und Patientencharakteristika (2, 45, 65, 94).

Bis zur Veröffentlichung der Daten aus der Studie INAVO120 wurde in der Erstlinienbehandlung des HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebses keine therapeutische Differenzierung basierend auf dem Vorliegen einer endokrinen Resistenz oder einer *PIK3CA*-Mutation vorgenommen. Die relevanten Leitlinien etablierten einheitlich einen CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einer endokrinen Therapie als Standard of Care (2, 29, 45, 65, 67, 93, 94, 97).

In der Erstlinie wird gemäß der interdisziplinären S3-Leitlinie der AWMF der Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant empfohlen (Empfehlungsgrad B, LoE 1b). Die endokrinen Monotherapien sind insbesondere dann nicht empfohlen, wenn eine schnelle Remission erreicht werden muss, um eine ausgeprägte Symptomatik der betroffenen Organe abzuwenden (Empfehlungsgrad A, LoE 1b). Bei prämenopausalen Patienten sollte zusätzlich die Unterdrückung der Ovarialfunktion erfolgen (Empfehlungsgrad 0, LoE 1b) (2).

Als Alternative zur medikamentösen Ausschaltung der Ovarialfunktion durch GnRH-Analoga bei prä-/perimenopausalen Frauen könnte grundsätzlich eine bilaterale Ovariectomie oder eine Radiomenolyse durchgeführt werden. Dabei ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion nur eine Komponente der endokrinen Therapie von Patienten mit HR-positivem Brustkrebs. Sie ergänzt die medikamentöse Therapie (2, 27, 45, 65, 94).

Die AGO-Kommission Mamma empfiehlt für die endokrine Erstlinientherapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs in der Prämenopause einen CDK4/6-Inhibitor plus Fulvestrant oder einen nicht-steroidalen Aromataseinhibitor als Standardtherapie (AGO-Empfehlungsgrad ++, LoE 2b, GoR B). Dabei wird bei Patientinnen in der Prämenopause die zusätzliche Gabe eines GnRH-Analogen empfohlen. In der Postmenopause wird die Behandlung mit einer Kombination aus Palbociclib und Fulvestrant oder einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor mit einer Empfehlungsstärke LoE 1b und

einem GoR A sowie der AGO-Empfehlung + empfohlen. In den Therapiealgorithmen der AGO werden die endokrinen Monotherapien in der Erstlinienbehandlung des HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs nur mit einer geringen Empfehlungsstärke (+/- oder +) aufgeführt. Die endokrin-basierte Kombinationstherapie wird präferenziell empfohlen (LoE 2b, GR B, AGO ++) (29, 65).

Auch in den internationalen Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und NCCN wird die endokrin-basierte Therapie als Goldstandard in der Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im metastasierten Setting gesehen und dabei die Kombination aus CDK4/6-Inhibitoren und Aromatasehemmern oder Fulvestrant in der Erstlinie als präferierte Therapieoption vorrangig zur endokrinen Monotherapie empfohlen (67, 97).

Die ESMO-Leitlinie für den metastasierten Brustkrebs empfiehlt als Standard einen CDK4/6-Inhibitor kombiniert mit einer endokrinen Therapie in der Erstlinienbehandlung für Patienten mit HR-positivem HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs (45, 94). Zusätzlich beschreibt die Leitlinie der ESMO für den lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs auch den speziellen Fall der endokrinen Resistenz und sieht auch hier CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie als Therapie der Wahl. Die ESMO-Leitlinie empfiehlt Fulvestrant als Kombinationspartner zu einem CDK4/6-Inhibitor für Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem metastasierten Brustkrebs, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie mit einem Aromataseinhibitor ein Rezidiv entwickeln, wird Fulvestrant als Kombinationspartner der Wahl gesehen (ESMO-MCBS v1.1 Score: 4) (45).

Auch im „ABC7 Konsensuspapier: Bewertung durch eine Gruppe deutscher Experten“ von 2024 bestätigen die ABC7-Panelisten eine endokrine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor als Erstlinienstandard für den HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs (LoE/GoR: I/A, (Mehrheitsvotum: 95,4 %)). Die endokrine Monotherapie ist für selektierte Einzelfälle in Betracht zu ziehen (Mehrheitsvotum: 93,1%) (98).

Die Wirkstoffe Palbociclib, Abemaciclib und Ribociclib gehören in die Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren. In den aktuellen Leitlinien werden im metastasierten Setting alle drei zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren aufgeführt und empfohlen (2, 45, 65, 94).

Fazit:

Bei den Patienten im geplanten Anwendungsgebiet handelt es sich um ein Hochrisikokollektiv, welches ein Rezidiv entweder unter einer laufenden adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach dessen Abschluss erlitten hat. Entsprechend der Definition der ESMO und AGO handelt es sich somit um endokrin resistente, metastasierte Patienten in der ersten Therapielinie (29, 45, 94). Die endokrine Resistenz hat insbesondere eine prognostische Bedeutung (2, 27, 45, 65, 94). In nationalen wie internationalen Leitlinien stellt die Erstlinienbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant den aktuellen Standard für Patienten mit HR-positivem,

HER2-negativem Brustkrebs in lokal fortgeschrittener oder metastasierter Situation dar. Bei prämenopausalen Patientinnen und Männern wird die zusätzliche Gabe eines GnRH-Analogons empfohlen (2, 27, 45, 65, 94). Eine Monotherapie mit einer endokrinen Therapie hat bei Vorliegen einer endokrinen Resistenz nur wenig Aussicht auf Erfolg und bleibt Einzelfällen vorbehalten. Zusätzlich ist ein Substanzklassenwechsel der endokrinen Therapie sinnvoll und ein CDK4/6-Inhibitor bevorzugt mit Fulvestrant zu kombinieren, wenn eine endokrine Resistenz unter vorheriger adjuvanter Therapie mit einem Aromataseinhibitor vorliegt (2, 99).

Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und *PIK3CA*-Mutation:

Beim HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs war bislang die Standardbehandlung in der Erstlinie wie oben beschrieben die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromataseinhibitor. Bis zur Vorlage der Studienergebnisse zu Inavolisib in Kombination mit Fulvestrant und Palbociclib aus der INAVO120-Studie hatte das Vorliegen einer *PIK3CA*-Mutation in den nationalen und internationalen Leitlinien keinen relevanten Einfluss auf die Therapieentscheidung in der Erstlinienbehandlung (2, 65). Eine zielgerichtete Therapie in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses mit *PIK3CA*-Mutation war vor der Zulassung von Inavolisib nicht verfügbar. Prinzipiell stehen mit den Substanzen Alpelisib und Capivasertib zwei Therapieoptionen für den HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs mit einer *PIK3CA*-Mutation zur Diskussion, die beide auf die gleiche Signalkaskade, den PI3K/AKT/mTOR-Signalweg, abzielen.

Die im Folgenden dargestellten relevanten Leitlinien empfehlen den in Deutschland nicht verfügbaren PI3K-Inhibitor Alpelisib erst in der 2. Linie. So wird in der AGO-Leitlinie Alpelisib beim metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs und Vorliegen einer *PIK3CA*-Mutation ab der zweiten Linie für postmenopausale Patienten empfohlen (LoE 1b, GR B, AGO +) (29). Die S3-Leitlinie der AWMF hat für die Zweit- und Folgelinientherapie die konsensbasierte Empfehlung aufgenommen, bei Patienten im metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs je nach Vorbehandlung bei Nachweis einer *PIK3CA*-Mutation den Einsatz von Alpelisib in Erwägung zu ziehen (2, 100). Auch die Leitlinie der ESMO empfiehlt als optimale Sequenz nach einem Progress beim metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs unter der Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor bei Nachweis einer *PIK3CA*-Mutation in der Zweitlinie die Therapie mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 2; ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) score: I-A] (2, 45, 65). Ebenso empfiehlt die Leitlinie der NCCN Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant bei *PIK3CA*-Mutation mit dem Empfehlungsgrad der Kategorie 1 als Zweit- und Folgelinienbehandlung (67).

Zugelassen ist Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Brustkrebs mit *PIK3CA*-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach einer endokrinen Therapie als Monotherapie (101). Alpelisib ist wie oben

genannt zudem auf dem deutschen Markt nicht frei verfügbar und deckt nicht den therapeutischen Bedarf der Patienten im Anwendungsgebiet von Inavolisib ab.

Bei Capivasertib handelt es sich um einen AKT-Inhibitor. Damit greift er an einer anderen Stelle des PI3K/AKT/mTOR- Signalwegs als Inavolisib an. Die Zulassung ist für die Behandlung von Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1*/Phosphatase and Tensin Homolog (*PTEN*)-Alterationen in der Erst-, Zweit- oder höheren Linie nach Rezidiv oder Progress während oder nach einer endokrin basierten Therapie vorgesehen (102). Die Zulassung beruht dabei primär auf den Ergebnissen aus der Studie CAPItello-291, in der Patienten mit *PIK3CA*-Mutation nur einen Anteil von 31,0 % im Verumarm und 26,1 % im Kontrollarm ausmachten. Auch der Anteil an den Patienten, welche in der ersten Linie mit Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant behandelt wurden, betrug lediglich 10,4 % (103). In den maßgebenden Leitlinien ist Capivasertib auf Basis dieser Evidenz aktuell für die Behandlung von Patienten in der Zweit- und höheren Linien vorgesehen. Die AGO empfiehlt beim Nachweis von *PIK3CA*, *AKT1* oder *PTEN*-Alterationen Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant in der Therapie der Zweit- und höheren Linien beim HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs mit „+“ (LoE 1b, GR B, AGO +). Auch die NCCN sieht den Einsatz von Capivasertib bevorzugt in der Zweitlinien- oder Folgetherapie bei ausgewählten Patienten (Evidenz-Kategorie 1) (65, 67). Daher wird auch durch Capivasertib der im Anwendungsgebiet von Inavolisib bestehende therapeutische Bedarf nicht gedeckt.

Somit decken die bislang in Deutschland verfügbaren und eingesetzten therapeutischen Optionen nicht den therapeutischen Bedarf von Patienten in der Hochrisikopopulation von Inavolisib mit ER-positivem, HER2-negativem, Brustkrebs ab, welche gleichzeitig eine *PIK3CA*-Mutation sowie eine endokrine Resistenz aufweisen und erstmalig eine Behandlung im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Stadium brauchen (101–103).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Inavolisib

Für die zielgerichtete Behandlung von Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs und gleichzeitigem Vorliegen einer *PIK3CA*-Mutation sowie Progress unter oder nach einer endokrinen adjuvanten Behandlung, d.h. dem Vorliegen einer endokrinen Resistenz, gab es vor Bekanntgabe der Ergebnisse der Studie INAVO120 keine in den Leitlinien empfohlene oder abgebildete zielgerichtete Behandlungsoption in der Erstlinientherapie. Diesen Patienten standen die gleichen Erstlinientherapien zur Verfügung wie allen anderen Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs. Nationale und internationale Leitlinien nannten die Kombination eines CDK4/6-Inhibitors mit einer endokrinen Therapie als Erstlinienstandard für alle Patienten unabhängig von einer endokrinen Resistenz und dem Vorhandensein einer *PIK3CA*-Mutation. Die Patienten, die die Zielpopulation von Inavolisib definieren – ein Hochrisikokollektiv – haben ohne eine effektive und spezifisch auf ihre Erkrankung ausgerichtete Behandlung eine potenziell ungünstige Prognose. Der zu erwartende aggressive Verlauf der Erkrankung unterstreicht die Dringlichkeit neuer Therapieansätze und den somit bestehenden erheblichen therapeutischen Bedarf (46, 52, 71, 73–76).

Mit Inavolisib steht für diese Zielpopulation in der Erstlinie nun erstmals eine Option zur Verfügung, die in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant eine effektive Dreifachblockade von für HR-positiven Brustkrebs relevanten Signalwegen ermöglicht und so zu einer hohen Wirksamkeit führt. Durch Inavolisib wird dank des einzigartigen Wirkmechanismus das Enzym PI3K hoch potent und selektiv inhibiert, durch Fulvestrant selektiv der Östrogenrezeptor antagonisiert und mit Palbociclib die Cyclinkinasen inhibiert und damit in der Kombination an drei verschiedenen Signalkaskaden angegriffen. Dies erklärt auch die Potenzierung des Effektes der Einzelsubstanzen sowie den Vorteil gegenüber der Dublette aus der Standardbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor und Fulvestrant bzw. einem Aromataseinhibitor (50, 104–107).

Die vorliegende Evidenz ist dabei offensichtlich auch für viele Ärztinnen und Ärzte ausreichend, um ihre Patienten mit Inavolisib behandeln zu wollen, was den drängenden therapeutischen Bedarf unterstreicht. Dies findet unter anderem und ganz besonders darin Ausdruck, dass vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 18.10.2024 ein von der Roche Pharma AG beantragtes Compassionate Use Program (CUP) genehmigt wurde (Registrierungsnummer AMHV 4100172) (108).

Zusammenfassend ist Inavolisib für die Zielpopulation eine neuartige, hochspezifische und hocheffektive Therapieoption, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und das Überleben verlängern kann. Aufgrund dieses klinischen Nutzens wurde Inavolisib bereits vor EU-Zulassung in nationale (AGO, S3 AWMF) und internationale (ESMO, NCCN) Leitlinien aufgenommen – für endokrin resistenten, *PIK3CA*-mutierten, HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs wird die Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant dabei mit höchster Evidenz empfohlen (AGO LoE 1b, GR A+; S3 LoE EK; ESMO-MCBS 3; NCCN Kategorie 1) (29, 67, 100, 109). Diese frühe Leitlinienintegration unterstreicht den dringenden therapeutischen Bedarf. Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant stellt somit den neuen Therapiestandard und die erste zielgerichtete, hochspezifische sowie hocheffektive Erstlinienbehandlung für dieses Hochrisikokollektiv dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das hier zu bewertende Anwendungsgebiet von Inavolisib lautet:

Inavolisib wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung erwachsener Patienten mit Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (*PIK3CA*)-mutiertem, Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (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 5.1³). Bei Patienten, die zuvor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie mit einem Cyclin-abhängige Kinase (CDK, Cyclin Dependent Kinase)4/6-Inhibitor behandelt wurden, sollte zwischen dem Absetzen des CDK4/6-Inhibitor 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 (42).

Für das zu bewertende palliative Anwendungsgebiet liegen für Deutschland keine epidemiologischen Daten vor. Daher wurden die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz zunächst für alle Patienten mit Brustkrebs dargestellt und ein epidemiologisches Modell für die Berechnung der Zielpopulation herangezogen. Für diese Berechnungen wurden ergänzende Quellen und Annahmen berücksichtigt.

Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet. Abweichungen in den im Folgenden dargestellten Berechnungen ergeben sich daher aufgrund von Rundungen zum jeweiligen Zwischenschritt.

Allen Darstellungen und Berechnungen wurden die zum Stand Januar 2025 aktuell verfügbaren Daten zugrunde gelegt.

Prävalenz des Brustkrebses

Die Darstellung in der folgenden Tabelle beschreibt die 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2018–2019. Einzelne Stadien werden dabei nicht berücksichtigt. Gemäß der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch Instituts (RKI) lag die 5-Jahres-Prävalenz für Brustkrebs (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt) in Deutschland Ende 2019 bei ca. 305.757 erkrankten Frauen und 2.813 Männern (Datenbankstand: September 2024) (110).

Insgesamt wird bei Frauen von 2018 bis 2019 eine leichte Abnahme und bei Männern eine leichte Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz beobachtet (Tabelle 3-3; letzte verfügbare zwei Jahre).

³ Abschnitt 5.1: 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.

Tabelle 3-3: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2018 - 2019

	2018		2019	
Altersgruppen	Frauen	Männer	Frauen	Männer
0 – 44	23.098	73	23.072	78
45 – 54	59.823	227	58.016	221
55 – 64	72.754	484	73.302	497
65 – 74	68.886	723	68.261	732
75 +	83.155	1.265	83.106	1.285
5-Jahres-Prävalenz	307.716	2.772	305.757	2.813
Quelle: RKI Datenbankabfrage zur Prävalenz (Datenbankstand: September 2024) (110)				

Inzidenz des Brustkrebses

Das RKI verzeichnete rund 74.500 Brustkrebsneuerkrankungen bei Frauen und 700 bei Männern im Jahr 2022 (Tabelle 3-4) (5).

Das mittlere Erkrankungsalter von Brustkrebspatienten lag im Jahr 2020 bei Frauen im Alter von 65 Jahren und bei Männern im Alter von 71 Jahren (Tabelle 3-4). Im Jahr 2022 waren bezogen auf die Fallzahlen bei Frauen die Altersgruppen zwischen 60 und 64 Jahren am stärksten von Brustkrebsneuerkrankungen betroffen, bei Männern die Altersgruppen zwischen 80 und 84 Jahren (111).

Nach Einführung des Mammographie-Screenings zwischen 2005 und 2009 sind die Erkrankungsraten in Deutschland zunächst sprunghaft angestiegen und nach einem zwischenzeitlichen Gipfel seitdem leicht rückläufig. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass in der ersten Phase des Screening-Programms Tumore früher entdeckt wurden.

Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, International Classification of Diseases (ICD-)10 C50 für das Jahr 2022 (3, 111)

Neuerkrankung	Frauen	Männer
Absolute Zahl	74.512	694
Mittleres Erkrankungsalter (2020)	65	71
Aktueller Trend*	0,06 %	-0,34 %
* Durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 1999 und 2022 (112)		

Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers liegen unmittelbar keine Zahlen vor.

Es gibt derzeit keine spezifischen Angaben zu Prävalenzen und Inzidenzen von Patienten im Anwendungsgebiet. Zur Berechnung der Patientenzahlen wurde daher mit einem inzidenzbasierten Modell gerechnet, das in vorangegangenen Dossiers in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses verwendet und seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA anerkannt wurde (113–116).

Die Inzidenzangaben reichen aktuell bis zum Jahr 2022 (letzte Abfrage: 13.01.2025). Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch einen prädiktiven Teil, der die Entwicklung der Patientenzahlen in der Zielpopulation bis zum Jahr 2030 prognostiziert.

Folgende grundsätzliche Vereinfachungen wurden für das Modell getroffen:

- Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten. Da auf Basis altersspezifischer Inzidenzen die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Brustkrebs mit weniger als 0,1 % vernachlässigbar gering ist, wurden diese nicht herausgerechnet.
- Es wird angenommen, dass die Rate, mit der Patienten auf den Hormonrezeptorstatus, Östrogenrezeptorstatus, eine HER2-Amplifikation und *PIK3CA*-Mutation getestet werden, 100 % beträgt.
- Da die (neo)adjuvante Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren erst kürzlich zugelassen wurde, liegen derzeit keine belastbaren Daten zum Anteil der Patienten vor, die mindestens 12 Monate nach Absetzen des CDK4/6-Inhibitors ein Rezidiv erleiden. Eine weitere Einschränkung der Zielpopulation erfolgt daher nicht.
- Mehr als 98 % der Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs sind auch ER-positiv. Vor diesem Hintergrund wird angenommen, dass sich die Anteile der Patienten mit Rezidiv, endokriner Resistenz sowie einer *PIK3CA*-Mutation, die für die HR-positive Population berichtet wurden, auf die ER-positive Subgruppe übertragen lassen.
- Die Berechnungen im Modell wurden mit exakten Zahlen durchgeführt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Daher addieren sich die dargestellten gerundeten Werte nicht immer zur Gesamtzahl auf.

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte:

- 1) Berechnung der Brustkrebs Neuerkrankungen

Berechnung des Anteils der Patienten:

- 2) in den frühen Stadien des Anwendungsgebietes (bezogen auf 1)
- 3) mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs (bezogen auf 2)
- 4) mit ER-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs (bezogen auf 3)
- 5) in den frühen Stadien mit Progress ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium (bezogen auf 4)
- 6) im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit endokriner Resistenz (bezogen auf 5)
- 7) mit *PIK3CA*-Mutation (bezogen auf 6)

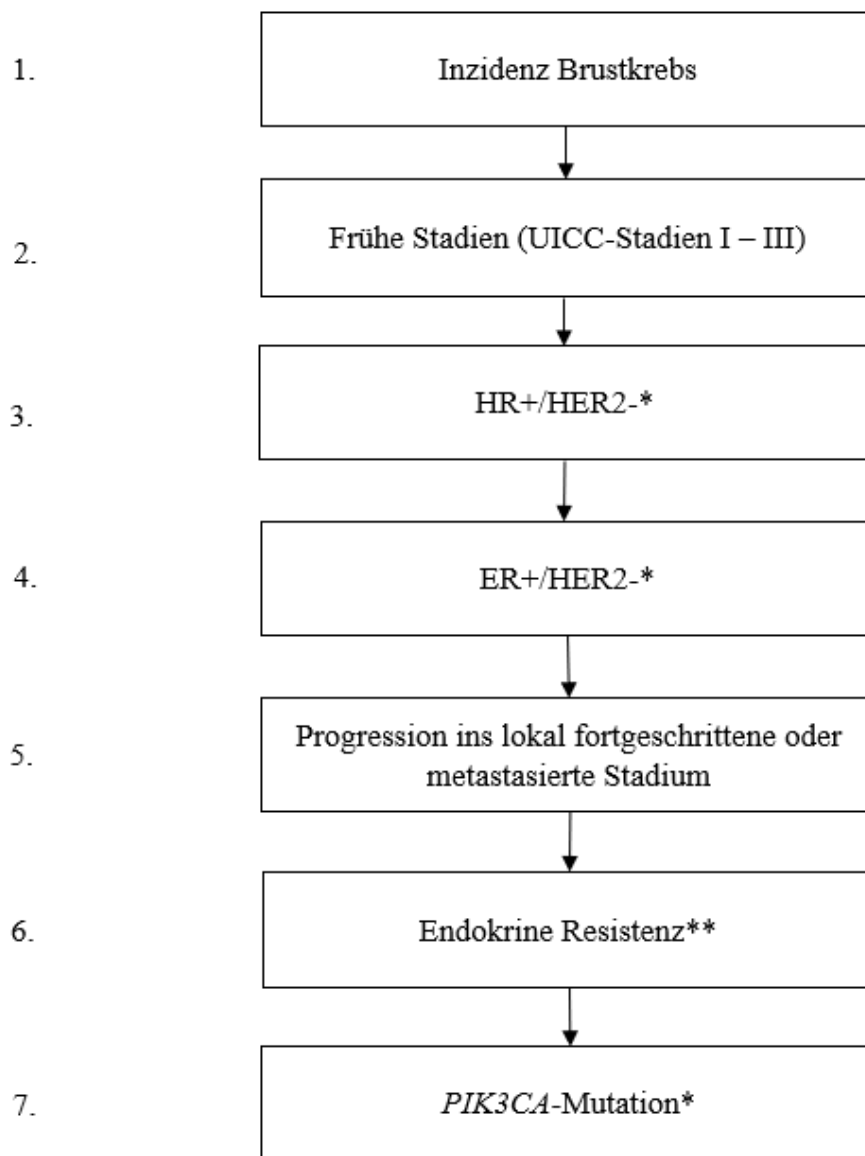


Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

* Annahme 100 % Testrate

** Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung (117)

Ad (1) Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen

Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Brustkrebs im Jahr 2025 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) gefolgt. Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (118). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2023 bis ins Jahr 2030 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos gewählt (119). Dies entspricht der vom RKI und GEKID gewählten Variante der 14. Bevölkerungsvorausberechnung in deren Berichtsheft „Krebs in Deutschland in 2017/2018“ (120).

Diese Vorgehensweise führte zu einer eigenen Schätzung von **75.677 Patienten (74.952 Frauen und 725 Männer)** mit Brustkrebs im Jahr 2025.

Ad (2) Anteil der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden

Eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zeigt das relative Überleben für 58.994 Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) detailliert nach pTNM aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020 (26). Dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass sich **92,5 %** der Patienten bei Diagnose in einem frühen Stadium (M0; UICC I-III) der Erkrankung befinden.

Somit werden für das Jahr 2025 **70.002 Patienten (69.331 Frauen und 671 Männer)** mit frühem Brustkrebs ermittelt.

Ad (3) Anteil der Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs

Eine weitere Auswertung des TRM zu molekularen Subtypen mit 30.419 Patienten aus den Diagnosejahren 2004 bis 2015 zeigt einen HR-positiven, HER2-negativen Anteil bei Patienten in den frühen Stadien der Erkrankung (M0) von **77,2 %** (zusammengesetzt aus den Subtypen Luminal A [51,9 %] und Luminal B (HER2-) [25,3 %] siehe dazu auch Abschnitt 3.2.1) (36).

Dies entspricht, bezogen auf Ad (2) **54.041 Patienten (53.523 Frauen und 518 Männer)** mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs.

Ad (4) Anteil der Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs

Um den Anteil an Patienten mit ER-positivem frühem Brustkrebs zu ermitteln, wurde eine Analyse von Dou et al. aus dem Jahre 2024 herangezogen, die sich auf zwei unterschiedliche Kohorten aus den USA bezieht: In Kohorte 1 wurde der HER2- und Hormonrezeptorstatus von 72.666 Patienten mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom, welche zwischen 2010 und 2015 diagnostiziert wurden, bestimmt. Von insgesamt 54.886 Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus (ER+/PR+, ER+/PR- und ER-/PR+) und negativem HER2-Status, konnte ein ER-positiver Status (ER+/PR+, ER+/PR-) in 54.379 Fällen (**99,1 %**) bestätigt

werden. Kohorte 2 schloss 879 Patienten mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom, welche zwischen 2012 und 2019 am Harbin Medical University Cancer Hospital behandelt wurden, ein. Hier zeigte sich ein ER-positiver Status bei 371 von 379 Patienten (**97,9 %**) mit positivem Hormonrezeptorstatus (ER+/PR+, ER+/PR- und ER-/PR+) und negativem HER2-Status (37).

Somit wurde zur Berechnung des Anteils an Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs eine Spanne von **97,9 % bis 99,1 %** herangezogen.

Dies entspricht, bezogen auf Ad (3), einer Anzahl von **52.906 – 53.555 Patienten (52.399 – 53.042 Frauen und 507 – 513 Männern)** mit ER-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs.

Ad (5) Anteil der Patienten in den frühen Stadien mit Progress ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium

Gemäß der obigen Auswertung des TRM werden im Jahr 2025 54.041 Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs erstdiagnostiziert. Ein erheblicher Anteil dieser Patienten erleidet während oder nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv. Die obige Auswertung des TRM analysiert ebenfalls die Rezidivwahrscheinlichkeit bei insgesamt 24.907 Patienten (Zeit bis Lokalrezidiv) bzw. 23.115 Patienten (Zeit bis Metastase) mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs nach Subtypen (36). Demnach liegt die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs mit einer gewichteten kumulativen 5-Jahres-Inzidenz (Subtyp: Luminal A und Luminal B [HER2-]) bei 3,7 %, die gewichtete kumulative 10-Jahres-Inzidenz bei 6,7 %. Die Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung liegt mit einer gewichteten kumulativen 5-Jahres-Inzidenz bei 6,6 %, die gewichtete kumulative 10-Jahres-Inzidenz bei 12,3 %. Addiert man die jeweiligen Anteile von Lokalrezidiv und Fernmetastase ergibt sich eine Spanne von 10,3 % bis 19,0 %.

In einem ausführlichen Review von Reinert et al. aus dem Jahr 2015 wird auch angegeben, dass ca. 30 % der Patienten mit HR-positivem frühem Brustkrebs ein Rezidiv erleiden (84).

Somit werden für zur Bestimmung des Anteils der ER-positiven, HER2-negativen Patienten in den frühen Stadien mit Progress ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium die addierten Anteile bei Lokalrezidiv und Fernmetastase von insgesamt **10,3 %** als Untergrenze sowie der im Review von Reinert et al. genannte Anteil von **30 %** als Obergrenze herangezogen.

Dies entspricht, bezogen auf Ad (4), einer Anzahl von **5.449 – 16.066 Patienten (5.397 – 15.913 Frauen und 52 – 154 Männer)**.

Ad (6) Anteil der Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit endokriner Resistenz (Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung)

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit endokriner Resistenz wurden drei Quellen herangezogen: Eine Auswertung von

Lambertini et al. aus dem Jahr 2023, Daten aus der US-amerikanischen Flatiron Health Datenbank und eine explorative Datenbankanalyse des Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg (46, 95, 121). In allen drei Auswertungen wurde die Klassifizierung der endokrinen Resistenz gemäß der Leitlinie der European Society for Medical Oncology Advanced Breast Cancer verwendet (109).

Lambertini et al. analysierten individuelle Patientendaten aus 4 randomisierten kontrollierten Studien (RCT, Randomized controlled trial) zur adjuvanten Brustkrebstherapie, welche zwischen 1992 und 2012 HR-positive, HER2-negative Patienten aus Italien randomisiert hatten. Für 493 Patienten mit Fernmetastasierung als erstes Progressionsereignis lagen Daten zur Auswertung vor. Davon wurden 279 Patienten (56,6 %) als endokrin resistent eingestuft (46). Dieser Anteil wurde für die weiteren Berechnungen als Untergrenze herangezogen.

In der explorativen Datenbankanalyse des NCT Heidelberg wurde auf die Daten von 1.200 Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, davon 773 Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, die im Zeitraum zwischen 01.01.2015 und 30.06.2024 behandelt wurden, zurückgegriffen. Ausgewertet wurde neben dem *PIK3CA*-Mutationsstatus aller Patienten mit HR-positiven, HER2-negativen metastasiertem Brustkrebs, auch der Anteil der Patienten mit endokriner Resistenz. Von 380 sekundär metastasierten Patienten, bei denen ein kompletter Datensatz vorlag, erlitten 223 Patienten (58,7 %) ein endokrin resistentes Rezidiv (Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monate nach Ende der adjuvanten endokrinen Therapie) (121).

In der Analyse von Dhillon et al. wurden die Daten von 7.096 HR-positiven, HER2-negativen Patienten mit metastasiertem Brustkrebs aus der US-amerikanischen Flatiron Health Datenbank herangezogen. Weitere Einschlusskriterien waren eine erstmalige Diagnose des metastasierten Brustkrebses (mBC) zwischen 2015 und 2023 und ein Rezidiv nach vorheriger adjuvanter endokriner Therapie und eine Erstlinienbehandlung innerhalb von 90 Tagen nach mBC Diagnose („breite Kohorte“). Insgesamt waren 4.378 (61,7 %) Patienten endokrin resistent (95). Dieser Anteil wurde für die weiteren Berechnungen als Obergrenze herangezogen.

Insgesamt ergibt sich somit eine Anteilsspanne von **56,6 %–61,7 %** an Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit endokriner Resistenz. Dies entspricht bezogen auf Ad (5), einer Anzahl von **3.084 – 9.913 Patienten (3.055 – 9.818 Frauen und 30 – 95 Männer)**.

Ad (7) Anteil der Patienten mit *PIK3CA*-Mutation

In der o.g. Auswertung von Dhillon et al. wurde für eine Subgruppe der 7.096 Patienten der *PIK3CA*-Mutationsstatus bestimmt. Eingeschlossen in die Analyse wurden nur endokrin resistente Patienten, welche Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant als Erstlinienbehandlung nach mBC Diagnose erhielten. Weitere Einschlusskriterien waren ein ECOG-Leistungsstatus von 0-2, keine ausschließlich ossäre Erkrankung und keine abnormen Werte für HbA1c oder Nüchternblutzucker-Werte zu Baseline („INAVO120-ähnliche

Kohorte“). Von insgesamt 339 Patienten wurde bei 200 Patienten der *PIK3CA*-Mutationsstatus bestimmt. Davon zeigte sich bei 82 Patienten (41,0 %) eine *PIK3CA*-Mutation (95).

In der ebenfalls o.g. Auswertung des NCT Heidelberg wurde bei 126 der 223 endokrin resistenten Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs eine *PIK3CA*-Testung mittels NGS durchgeführt. Von den 126 Patienten zeigte sich bei 39 Patienten eine pathogene *PIK3CA*-Mutation und bei 67 Patienten keine Mutation. Bei 18 Patienten war das Ergebnis nicht eindeutig (d.h. die gefundenen Veränderungen im *PIK3CA*-Gen wurden als nicht eindeutig mutagen eingestuft) und bei 2 Patienten steht das Testergebnis noch aus. Die 18 Patienten mit unklarem *PIK3CA*-Status werden demnach den Patienten mit keiner Mutation zugerechnet, da sie nicht für eine Behandlung mit Inavolisib in Frage kommen. Somit wird von einem Anteil von 31,5 % (39/124) mit *PIK3CA*-Mutation ausgegangen (121).

Dies entspricht insgesamt einem Anteil von **31,5%–41,0 %** an Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit endokriner Resistenz und *PIK3CA*-Mutation und somit einer Anzahl, bezogen auf auf Ad (6), von **972–4.064 Patienten (962–4.025 Frauen und 9–39 Männer)**.

Zusammenfassung

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten:

- 1) Berechnung der Brustkrebs Neuerkrankungen (75.677 Patienten [74.952 Frauen und 725 Männer])

Berechnung des Anteils der Patienten:

- 2) in den frühen Stadien des Anwendungsgebietes (bezogen auf 1) (70.002 Patienten [69.331 Frauen und 671 Männer])
- 3) mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs (bezogen auf 2) (54.041 Patienten [53.523 Frauen und 518 Männer])
- 4) mit ER-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs (bezogen auf 3) (52.906 – 53.555 Patienten [52.399 – 53.042 Frauen und 507 – 513 Männer])
- 5) in den frühen Stadien mit Progress ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium (bezogen auf 4) (5.449 – 16.066 Patienten [5.397 – 15.913 Frauen und 52 – 154 Männer])
- 6) im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit endokriner Resistenz (bezogen auf 5) (3.084 – 9.913 Patienten [3.055 – 9.818 Frauen und 30 – 95 Männer])
- 7) mit *PIK3CA*-Mutation (bezogen auf 6) (972 – 4.064 Patienten [962 – 4.025 Frauen und 9 – 39 Männer]).

Die Zielpopulation für die Therapie mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant umfasst für das Jahr 2025 **972 bis 4.064 Patienten**, darunter 962 – 4.025 Frauen und 9 – 39 Männer (siehe Tabelle 3-5). Diese Patientenzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet.

Die existierende Unsicherheit wurde durch Angabe einer Spanne dargestellt. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (112).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Inavolisib (Itovebi®) in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant	972 – 4.064	866 – 3.624

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus

früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2023 (Seite 6 im Bericht: Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023) durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2023, auf Grundlage des Zensus von 2022, geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von **89,2 %** ($74.256.932 / 83.287.273$), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2023 angenommen wird (112, 122, 123).

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2025 ergibt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 gezeigt.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2025 für die Behandlung mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant in Frage kommen, beträgt somit 866 bis 3.624 Patienten (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant in Frage kommen, Prognose für 2025

		Anzahl Patienten	
		Frauen	Männer
A	Inzidenz Brustkrebs (ICD-10 C50)	74.952	725
B	Davon Patienten mit Brustkrebs im frühen Stadium (92,5 % aus A)	69.331	671
C	Davon Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs (77,2 % aus B)	53.523	518
D	Davon Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs (97,9 % - 99,1 % aus C)	52.399 – 53.042	507 – 513
E	Davon Patienten in den frühen Stadien mit Progress ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium (10,3 % – 30 % aus D)	5.397 – 15.913	52 – 154
F	Davon Patienten mit endokriner Resistenz ¹ (56,6 % – 61,7 % aus E)	3.055 – 9.818	30 – 95
G	Davon Patienten mit <i>PIK3CA</i> -Mutation (31,5% – 41,0 % aus F)	962 – 4.025	9 – 39
	GKV-Zielpopulation²: 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 (89,2 % aus G).	858 – 3.589	8 – 35

¹ Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung

² Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet (112)

Die Wirkstoffe Alpelisib und Capivasertib, die ebenfalls zur Behandlung von Patienten mit *PIK3CA*-Mutation zugelassen sind und ein Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen haben, sind in einem anderen Anwendungsgebiet als Inavolisib zugelassen (u. A. ohne Einschränkung auf endokrine Resistenz), und es kann folglich keine Einordnung mit den dortigen Patientenzahlen getätigt werden (124, 125). Abweichend von Capivasertib und Alpelisib und in Analogie zu anderen Verfahren in der Erstlinientherapie wird unter Anderem ein reines Inzidenzmodell als Ausgangsbasis gewählt. Der Anteil Patienten mit HR-positivem, ER-positivem und HER2-negativem Brustkrebs wird spezifisch nur für das frühe Krankheitsstadium ausgewählt, liegt jedoch in einer ähnlichen Größenordnung. Der Anteil Patienten mit Progression wird spezifisch für den hier relevanten Subtyp herangezogen. Hinsichtlich des Anteils Patienten mit *PIK3CA*-Mutation wird spezifisch auf Auswertungen von Patienten mit endokriner Resistenz zurückgegriffen. Dieser Anteil ist jedoch in den Spannen der Module 3A von Capivasertib und Alpelisib enthalten (124, 125).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie bereits oben beschrieben, wird eine leichte Zunahme der Brustkrebsneuerkrankungen bei Männern und eine leichte Abnahme bei Frauen beobachtet. Deshalb wurde zur Prognose der inzidenten Brustkrebsfälle dem RKI gefolgt, und es wurden anhand einer Joinpoint Regression auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt.

Wie in Tabelle 3-4 gezeigt, wurde eine gegenläufige Zunahme der altersstandardisierten Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) zwischen den Jahren 1999 und 2022 beobachtet. Bei den Frauen zeigte sich eine leichte Zunahme, bei den Männern eine leichte Abnahme. Die Prognose hingegen basiert auf rohen Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) und deren Multiplikation mit der 15. koordinierten Bevölkerungsprognose (Variante 2), nach Altersgruppe und Geschlecht getrennt. Alle weiteren Modellparameter wurden konstant gehalten. Hierbei ergibt sich eine leichte Zunahme der GKV-Patienten in der Zielpopulation für beide Geschlechter innerhalb der nächsten 5 Jahre.

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (siehe Tabelle 3-7):

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Inavolisib-Zielpopulation im Anwendungsgebiet in der GKV für die Jahre 2025-2030

Jahr	2025		2026		2027		2028		2029		2030	
Geschlecht	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ^a	43.076	41.681	43.142	41.736	43.197	41.780	43.241	41.815	43.273	41.841	43.295	41.857
Inzidenz Brustkrebs (ICD-10 C50) ^b	74.952	725	75.003	734	75.095	743	75.174	753	75.245	763	75.383	773
Patienten mit Brustkrebs in den frühen Stadien ^c	69.331	671	69.377	679	69.463	688	69.536	696	69.602	705	69.729	715
Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ^d	53.523	518	53.559	524	53.625	531	53.682	538	53.733	545	53.831	552
Patienten mit ER-positivem, HER2 negativem frühen Brustkrebs ^e	52.399-53.042	507-513	52.435-53.077	513-520	52.499-53.143	520-526	52.555-53.199	526-533	52.604-53.249	533-540	52.701-53.347	540-547
Patienten in den frühen Stadien mit Progress ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium ^f	5.397-15.913	52-154	5.401-15.923	53-156	5.407-15.943	54-158	5.413-15.960	54-160	5.418-15.975	55-162	5.428-16.004	56-164
Patienten mit endokriner Resistenz ^g	3.055-9.818	30-95	3.057-9.825	30-96	3.061-9.837	30-97	3.064-9.847	31-99	3.067-9.856	31-100	3.072-9.874	31-101
Patienten mit <i>PIK3CA</i> -Mutation ^h	962-4.025	9-39	963-4.028	9-39	964-4.033	10-40	965-4.037	10-40	966-4.041	10-41	968-4.049	10-41
Zielpopulation in der GKV	858-3.589	8-35	859-3.591	8-35	860-3.596	9-36	860-3.600	9-36	861-3.603	9-37	863-3.610	9-37

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Jahr	2025	2026	2027	2028	2029	2030
^a 15. koordinierte Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts (Variante 02 (G2L2W2)), Summe aller Altersgruppen (119). ^b Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Brustkrebs in 2025 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt (3). Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (118). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2023 bis ins Jahr 2030 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 mit einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos gewählt (3, 119). ^c Der Anteil der Patienten mit Brustkrebs in den frühen Stadien beträgt 92,5 % (26). ^d Der Anteil der Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs beträgt 77,2 % (36). ^e Der Anteil der Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs beträgt 97,9 % - 99,1 % (37). ^f Der Anteil der Patienten in den frühen Stadien mit Progress ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium beträgt 10,3 % – 30,0 % (36, 84). ^g Der Anteil der Patienten mit endokriner Resistenz beträgt 56,6 % – 61,7 % (46, 95, 121). ^h Der Anteil der Patienten mit <i>PIK3CA</i>-Mutation beträgt 31,5 % – 41,0% (95, 121).						

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Inavolisib (Itovebi®) in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant	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*.	Erheblich	866 – 3.624
* Bei Patienten, die zuvor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt wurden, sollte zwischen dem Absetzen des CDK4/6-Inhibitor 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.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 866 bis 3.624 GKV-Patienten für das Jahr 2025 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant in Frage kommen und einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der bisherigen Standardtherapie aufweisen (112).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien],

Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 des Dossiers basierte auf einer umfassenden Recherche nach relevanter Literatur und Leitlinien zu fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs mit einer Mutation im *PIK3CA*-Gen sowie bestehender endokriner Resistenz und den aktuellen therapeutischen Optionen. Dabei wurden nationale und internationale medizinische Leitlinien zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, insbesondere in der Zielgruppe mit *PIK3CA*-Mutationen, berücksichtigt.

Die Recherche umfasste Abfragen in medizinischen Datenbanken wie MEDLINE, Embase und der Cochrane Library. Hierbei wurden sowohl Peer-Review-Artikel, RCTs als auch Metaanalysen und andere hochwertige Evidenzquellen berücksichtigt. Ergänzend wurden die Leitlinienempfehlungen führender Organisationen wie der AGO, der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe, der AWMF, der DGHO, der ESMO, der European School of Oncology (ESO-)ESMO, des NCCN und der ASCO einbezogen.

Die ausgewählten Quellen wurden auf Relevanz und Qualität überprüft, insbesondere in Bezug auf die spezifische Fragestellung zu Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit *PIK3CA*-Mutation sowie endokriner Resistenz.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Beschreibung der Brustkrebsinzidenz und Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen (110, 111).

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2020 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus Bundesrepublik Deutschland (BRD) 1987 und Deutsche Demokratische Republik (DDR) 1990; von 2011 bis 2021 basieren die Daten auf dem Zensus 2011, von 2022-2023 auf dem Zensus 2022. Für die Prognosen ab 2024 wurde die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2) verwendet (112, 119).

Zur Prognose der Brustkrebs Neuerkrankungen wurde das „Joinpoint Regression Program“ des National Cancer Institute der USA (Version 5.2.0, Juni 2024) verwendet (126).

Angaben zum Anteil der Patienten mit frühem Brustkrebs, zum Anteil derer mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und zum Anteil der Patienten mit Progress ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium wurden zwei Auswertungen des TRM entnommen (26, 36). Zusätzlich wurde zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit Progress ins lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium ein Review von Reinert et al. herangezogen (84).

Der Anteil der Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs wurde einer Analyse von Dou et al. aus dem Jahre 2024 entnommen (37).

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit endokriner Resistenz wurden eine Auswertung von Lambertini aus dem Jahr 2023, eine Real-World-Analyse basierend auf Daten aus der US-amerikanischen Flatiron Health Datenbank (Dhillon et al. 2024) und eine explorativen Datenbankanalyse des NCT Heidelberg herangezogen (46, 95, 121).

Der Anteil der Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit endokriner Resistenz (Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung) und *PIK3CA*-Mutation wurde ebenfalls den beiden o.g. Auswertung von Dhillon et al. und des NCT Heidelberg entnommen (95, 121).

Die Anzahl der GKV-Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (122). Zur Bestimmung der durchschnittlichen Bevölkerung von 2023 auf Basis des Zensus 2022 wurde eine Datenbankabfrage beim Statistischen Bundesamt (DESTATIS) verwendet (123).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Harbeck N, Kiechle M, Paepke S, Schmalfeldt B. Gynäkologische Tumoren: Mammakarzinom. S. 419-438. In: Onkologie integrativ -Konventionelle und komplementäre Therapie: Elsevier, Urban & Fischer; 2006.
2. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 - Juni 2021. AWMF-Registernummer 032-045OL: Stand: 06.2021. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe: Stand: 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 02.07.2024].
4. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. Lancet; 367(9510):595–604, 2006. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68226-3.
5. Robert Koch-Institut (RKI). Brustkrebs (Mammakarzinom), ICD10-C50: Stand: 30.09.2024. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html [aufgerufen am: 21.01.2025].
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin; 68(6):394–424, 2018. doi: 10.3322/caac.21492.
7. Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. Br J Cancer; 124(1):13–26, 2021. doi: 10.1038/s41416-020-01161-4.
8. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussalotti G, Tavassoli FA. Breast Carcinoma. In: Tavassoli, F.A., Devilee, P., editors: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. (WHO classification of tumours; Band 4) 2003: S.13-14 des Kapitels Breast Carcinoma.
9. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: An update on the connection between breast cancer and the environment. Environ Health; 16(1):186, 2017. doi: 10.1186/s12940-017-0287-4.
10. Tumorzentrum München (TZM), Rühl IM, Artmann A, Baumgärtner AK, Ditsch N, Imhoff K et al. Das hereditäre Mammakarzinom S.100-118 und Pathologie des Mammakarzinoms S 54-83. In: TZM, Janni, W., editors: Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik Therapie und Nachsorge: Zuckschwerdt Verlag; 2009.
11. van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. Cell Oncol (Dordr); 34(2):71–88, 2011. doi: 10.1007/s13402-011-0010-3.
12. Possinger K, Schmid P, Schmoll HJ, Höffken K, Kreienberg J, Dunst J. Tumoren der Mamma und gynäkologische Tumoren, Mammakarzinom der Frau. S. 4215-4331. In: Kompendium Internistische Onkologie. 4. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2006.

13. Iwamitsu Y, Shimoda K, Abe H, Tani T, Okawa M, Buck R. Anxiety, emotional suppression, and psychological distress before and after breast cancer diagnosis. *Psychosomatics*; 46(1):19–24, 2005. doi: 10.1176/appi.psy.46.1.19.
14. Maxwell JR, Bugbee ME, Wellisch D, Shalmon A, Sayre J, Bassett LW. Imaging-Guided Core Needle Biopsy of the Breast: Study of Psychological Outcomes. *Breast J*; 6(1):53–61, 2000. doi: 10.1046/j.1524-4741.2000.98079.x.
15. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*; 52(2):89–99, 1995. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950140007002.
16. Golden-Kreutz DM, Andersen BL. Depressive symptoms after breast cancer surgery: relationships with global, cancer-related, and life event stress. *Psychooncology*; 13(3):211–20, 2004. doi: 10.1002/pon.736.
17. Park M, Yu S-Y, Jeon H-L, Song I. Factors Affecting Health-Related Quality of Life in Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Breast Cancer*; 26(5):436–45, 2023. doi: 10.4048/jbc.2023.26.e29.
18. Shin JA, El-Jawahri A, Parkes A, Schleicher SM, Knight HP, Temel JS. Quality of Life, Mood, and Prognostic Understanding in Patients with Metastatic Breast Cancer. *J Palliat Med*; 19(8):863–9, 2016. doi: 10.1089/jpm.2016.0027.
19. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*; 14(6):929–40, 2014. doi: 10.1586/14737167.2014.949243.
20. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 2.0, AWMF-Registernummer: 032-045OL: Stand: 04.2025. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version_2/LL_Supportive_Therapie_Langversion_2.0.pdf [aufgerufen am: 21.05.2025].
21. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Med Insights Oncol*; 9:137–47, 2015. doi: 10.4137/CMO.S31586.
22. ONKO Internetportal. Nebenwirkungen einer Chemotherapie: Stand: 28.11.2022. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/nebenwirkungen-der-therapie/nebenwirkungen-einer-chemotherapie.html> [aufgerufen am: 08.04.2025].
23. Hass HG, Seywald M, Wöckel A, Muco B, Tanriverdi M, Stepien J. Psychological distress in breast cancer patients during oncological inpatient rehabilitation: incidence, triggering factors and correlation with treatment-induced side effects. *Arch Gynecol Obstet*; 307(3):919–25, 2023. doi: 10.1007/s00404-022-06657-3.
24. Monteiro MR, Nunes NCC, Crespo J, Abrahão ABK, Buscacio G, Lerner LCC et al. Patient-centered Outcomes in Breast Cancer: Description of EQ-5D-5L and EORTC-

- QLQ-BR23 Measurements in Real-world Data and Their Association With Survival. Clin Oncol (R Coll Radiol); 34(9):608–16, 2022. doi: 10.1016/j.clon.2022.05.015.
25. Hinz A, Schulte T, Mehnert-Theuerkauf A, Richter D, Sender A, Brock H et al. Fear of Cancer Progression: A Comparison between the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-12) and the Concerns about Recurrence Questionnaire (CARQ-4). Healthcare (Basel); 12(4), 2024. doi: 10.3390/healthcare12040435.
26. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival: Stand: 03.01.2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf [aufgerufen am: 30.05.2025].
27. Deutsche Gesellschaft für Haematologie und medizinische Onkologie (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie: Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 30.05.2025].
28. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology; 19(5):403–10, 1991. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x.
29. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2025. Version 1. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2025/AGO_2025D_Gesamtdat.pdf [aufgerufen am: 09.05.2025].
30. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature; 406(6797):747–52, 2000.
31. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proceedings of the National Academy of Sciences; 98(19):10869–74, 2001.
32. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. J Cell Physiol; 182(3):311–22, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
33. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Annals of Oncology; 30(10):1541–57, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz235.
34. National Cancer Institute (NCI). SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes: Stand: 2022. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> [aufgerufen am: 16.06.2025].
35. Huppert LA, Gumusay O, Idossa D, Rugo HS. Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer. CA Cancer J Clin; 73(5):480–515, 2023. doi: 10.3322/caac.21777.

36. Schrodi S, Eckel R, Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Engel J. Outcome für Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten: Stand: 29.06.2017. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__20_20170629_OutmodSubtypPoster.pdf [aufgerufen am: 30.05.2025].
37. Dou H, Li F, Wang Y, Chen X, Yu P, Jia S et al. Estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer has distinct characteristics and pathologic complete response rate after neoadjuvant chemotherapy. *Diagnostic Pathology*; 19(1):5, 2024. doi: 10.1186/s13000-023-01433-6.
38. Wu Q, Li J, Sun S, Zhu S, Chen C, Wu J et al. Breast carcinoma in situ: An observational study of tumor subtype, treatment and outcomes. *Oncotarget*; 8(2):2361–71, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.13785.
39. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*; 22(8):1736–47, 2011.
40. Sørli T. Molecular portraits of breast cancer: Tumour subtypes as distinct disease entities. *European Journal of Cancer*; 40(18):2667–75, 2004. doi: 10.1016/j.ejca.2004.08.021.
41. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*; 30(8):1194–220, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
42. Roche Registration GmbH. Fachinformation Itovebi®: Stand: 07.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025370/itovebi-r> [aufgerufen am: 25.07.2025].
43. Hartkopf AD, Grischke E-M, Brucker SY. Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. *Breast Care (Basel)*; 15(4):347–54, 2020. doi: 10.1159/000508675.
44. Saatci O, Huynh-Dam K-T, Sahin O. Endocrine resistance in breast cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Med (Berl)*; 99(12):1691–710, 2021. doi: 10.1007/s00109-021-02136-5.
45. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer; 32(12):1475–95, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
46. Lambertini M, Blondeaux E, Bisagni G, Mura S, Placido S de, Laurentiis M de et al. Prognostic and clinical impact of the endocrine resistance/sensitivity classification according to international consensus guidelines for advanced breast cancer: an individual patient-level analysis from the Mammella InterGruppo (MIG) and Gruppo Italiano Mammella (GIM) studies. *EClinicalMedicine*; 59:101931, 2023. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101931.
47. Johnston SRD. Enhancing the efficacy of hormonal agents with selected targeted agents. *Clin Breast Cancer*; 9 Suppl 1:S28-36, 2009. doi: 10.3816/CBC.2009.s.003.

48. Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer*; 9(9):631–43, 2009. doi: 10.1038/nrc2713.
49. Cortés J, Im S-A, Holgado E, Perez-Garcia JM, Schmid P, Chavez-MacGregor M. The next era of treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Triplet combination-based endocrine therapies. *Cancer Treat Rev*; 61:53–60, 2017. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.09.011.
50. O'Brien NA, McDermott MSJ, Conklin D, Luo T, Ayala R, Salgar S et al. Targeting activated PI3K/mTOR signaling overcomes acquired resistance to CDK4/6-based therapies in preclinical models of hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*; 22(1):89, 2020. doi: 10.1186/s13058-020-01320-8.
51. Peng Y, Wang Y, Zhou C, Mei W, Zeng C. PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway? *Front Oncol*; 12:819128, 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.819128.
52. Fillbrunn M, Signorovitch J, André F, Wang I, Lorenzo I, Ridolfi A et al. PIK3CA mutation status, progression and survival in advanced HR + /HER2- breast cancer: a meta-analysis of published clinical trials. *BMC Cancer*; 22(1):1002, 2022. doi: 10.1186/s12885-022-10078-5.
53. Schwartzberg LS, Vidal GA. Targeting PIK3CA Alterations in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Advanced Breast Cancer: New Therapeutic Approaches and Practical Considerations. *Clin Breast Cancer*; 20(4):e439-e449, 2020. doi: 10.1016/j.clbc.2020.02.002.
54. Ligresti G, Militello L, Steelman LS, Cavallaro A, Basile F, Nicoletti F et al. PIK3CA mutations in human solid tumors: role in sensitivity to various therapeutic approaches. *Cell Cycle*; 8(9):1352–8, 2009. doi: 10.4161/cc.8.9.8255.
55. Keup C, Storbeck M, Hauch S, Hahn P, Sprenger-Haussels M, Hoffmann O et al. Multimodal Targeted Deep Sequencing of Circulating Tumor Cells and Matched Cell-Free DNA Provides a More Comprehensive Tool to Identify Therapeutic Targets in Metastatic Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel)*; 12(5), 2020. doi: 10.3390/cancers12051084.
56. Gasch C, Oldopp T, Mauermann O, Gorges TM, Andreas A, Coith C et al. Frequent detection of PIK3CA mutations in single circulating tumor cells of patients suffering from HER2-negative metastatic breast cancer. *Mol Oncol*; 10(8):1330–43, 2016. doi: 10.1016/j.molonc.2016.07.005.
57. Kodahl AR, Ehmsen S, Pallisgaard N, Jylling AMB, Jensen JD, Laenkholtm A-V et al. Correlation between circulating cell-free PIK3CA tumor DNA levels and treatment response in patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Mol Oncol*; 12(6):925–35, 2018. doi: 10.1002/1878-0261.12305.
58. Schneck H, Blassl C, Meier-Stiegen F, Neves RP, Janni W, Fehm T et al. Analysing the mutational status of PIK3CA in circulating tumor cells from metastatic breast cancer patients. *Mol Oncol*; 7(5):976–86, 2013. doi: 10.1016/j.molonc.2013.07.007.
59. Reinhardt K. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin (Dr. med). Prävalenz von PIK3CA-Genmutationen beim Mammakarzinom: Stand:

- 25.04.2018. URL: https://opendata.uni-halle.de/bitstream/1981185920/8998/1/Dissertation_KR_PIK3CA_23052018.pdf [aufgerufen am: 03.07.2024].
60. Campbell IG, Russell SE, Choong DYH, Montgomery KG, Ciavarella ML, Hooi CSF et al. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res*; 64(21):7678–81, 2004. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2933.
61. Li SY, Rong M, Grieu F, Iacopetta B. PIK3CA mutations in breast cancer are associated with poor outcome. *Breast Cancer Res Treat*; 96(1):91–5, 2006. doi: 10.1007/s10549-005-9048-0.
62. Wu G, Xing M, Mambo E, Huang X, Liu J, Guo Z et al. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer. *Breast Cancer Res*; 7(5):R609-16, 2005. doi: 10.1186/bcr1262.
63. Troxell ML, Brunner AL, Neff T, Warrick A, Beadling C, Montgomery K et al. Phosphatidylinositol-3-kinase pathway mutations are common in breast columnar cell lesions. *Mod Pathol*; 25(7):930–7, 2012. doi: 10.1038/modpathol.2012.55.
64. Arsenic R, Lehmann A, Budczies J, Koch I, Prinzler J, Kleine-Tebbe A et al. Analysis of PIK3CA mutations in breast cancer subtypes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*; 22(1):50–6, 2014. doi: 10.1097/pdm.0b013e318297afea.
65. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2024.1: Stand: 05.04.2024. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/AGO_2024D_Gesamtdatei.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
66. Henry NL, Somerfield MR, Dayao Z, Elias A, Kalinsky K, McShane LM et al. Biomarkers for Systemic Therapy in Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*; 40(27):3205–21, 2022. doi: 10.1200/JCO.22.01063.
67. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer. Version 4.2025: Stand: 17.04.2025. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 30.05.2025].
68. André, F, Mosele F, Westphalen B. ESMO Webinar: Precision Oncology: Genomics Guided Care – Update of the Recommendations for the Use of Next-Generation Sequencing (NGS) for Patients with Metastatic Cancer: Stand: 22.11.2023. URL: <https://oncologypro.esmo.org/education-library/esmo-webinars/precision-oncology-genomics-guided-care/update-of-the-recommendations-for-the-use-of-next-generation-sequencing-ngs-for-patients-with-metastatic-cancer> [aufgerufen am: 12.06.2025].
69. Dent S, Cortés J, Im Y-H, Diéras V, Harbeck N, Krop IE et al. Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. *Ann Oncol*; 32(2):197–207, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.596.
70. Baselga J, Im S-A, Iwata H, Cortés J, Laurentiis M de, Jiang Z et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-

- blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 18(7):904–16, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30376-5.
71. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*; 380(20):1929–40, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
72. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*; 31(11):1491–505, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
73. Schleifman EB, Desai R, Spoerke JM, Xiao Y, Wong C, Abbas I et al. Targeted biomarker profiling of matched primary and metastatic estrogen receptor positive breast cancers. *PLoS One*; 9(2):e88401, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0088401.
74. Tolaney SM, Im Y-H, Calvo E, Lu Y-S, Hamilton E, Forero-Torres A et al. Phase Ib Study of Ribociclib plus Fulvestrant and Ribociclib plus Fulvestrant plus PI3K Inhibitor (Alpelisib or Buparlisib) for HR+ Advanced Breast Cancer. *Clin Cancer Res*; 27(2):418–28, 2021. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0645.
75. Cristofanilli M, Rugo HS, Im S-A, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clin Cancer Res*; 28(16):3433–42, 2022. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0305.
76. O'Brien C, Wallin JJ, Sampath D, GuhaThakurta D, Savage H, Punnoose EA et al. Predictive biomarkers of sensitivity to the phosphatidylinositol 3' kinase inhibitor GDC-0941 in breast cancer preclinical models. *Clin Cancer Res*; 16(14):3670–83, 2010. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2828.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Capivasertib (Mammakarzinom, ER+, HER2-, PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Vortherapie, Kombination mit Fulvestrant): Stand: 03.04.2025. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1130/> [aufgerufen am: 12.06.2025].
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, vorbehandelte Patienten, Kombination mit Fulvestrant). URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/581/> [aufgerufen am: 09.05.2025].
79. Wendling J. Inaugural – Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin durch die Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen. Evaluation neuer molekularer Marker als prädiktive und prognostische Faktoren bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom: Stand: 2017. URL: https://duepublico2.uni-due.de/servlets/MCRFileNodeServlet/duepublico_derivate_00045140/Diss_JWendling.pdf [aufgerufen am: 03.07.2024].
80. Filipenko ML, Os'kina NA, Oskorbin IA, Mishukova OV, Ovchinnikova LK, Gershtein ES et al. Association between the Prevalence of Somatic Mutations in PIK3CA Gene in

- Tumors and Clinical and Morphological Characteristics of Breast Cancer Patients. *Bull Exp Biol Med*; 163(2):250–4, 2017. doi: 10.1007/s10517-017-3777-z.
81. Takeshita T, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, Tomiguchi M, Sueta A, Murakami K et al. Clinical significance of plasma cell-free DNA mutations in PIK3CA, AKT1, and ESR1 gene according to treatment lines in ER-positive breast cancer. *Mol Cancer*; 17(1):67, 2018. doi: 10.1186/s12943-018-0808-y.
 82. Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, Warholak TL, Aizer A, Platt EA et al. A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Int J Breast Cancer*; 2020:3759179, 2020. doi: 10.1155/2020/3759179.
 83. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*; 386(10001):1341–52, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
 84. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol*; 7(6):304–20, 2015. doi: 10.1177/1758834015608993.
 85. Mouridsen H, Palshof T, Patterson J, Battersby L. Tamoxifen in advanced breast cancer. *Cancer Treat Rev*; 5(3):131–41, 1978. doi: 10.1016/s0305-7372(78)80017-6.
 86. Cummings FJ. Evolving uses of hormonal agents for breast cancer therapy. *Clin Ther*; 24 Suppl C:C3-25, 2002. doi: 10.1016/s0149-2918(02)85158-x.
 87. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*; 375(20):1925–36, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
 88. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, Laurentiis M de, Im S-A et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*; 36(24):2465–72, 2018. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
 89. Sledge GW, JR, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*; 35(25):2875–84, 2017. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
 90. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® 75/100/125 mg Filmtabletten: Stand: 10.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022953/ibrance-r-75-100-125-mg-filmtabletten> [aufgerufen am: 12.06.2025].
 91. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten: Stand: 04.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021677/kisqali-r-filmtabletten> [aufgerufen am: 12.06.2025].
 92. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 /100/150 mg Filmtabletten: Stand: 07.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022221/verzenios-r-filmtabletten> [aufgerufen am: 12.06.2025].

93. Lüftner D, Fasching PA, Haidinger R, Harbeck N, Jackisch C, Müller V et al. ABC6 Consensus: Assessment by a Group of German Experts. *Breast Care (Basel)*; 17(1):90–100, 2022. doi: 10.1159/000522068.
94. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*; 31(12):1623–49, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
95. Dhillon P, Lambert P, Thanopoulou E, Kalinsky K. P4-07-27. Real-world observational study of patients with endocrine-resistant, hormone receptor+, HER2– metastatic breast cancer in the first-line setting: Patient characteristics, PIK3CA mutation prevalence, treatments, and clinical outcomes: San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-13, 2024; 2024.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V. (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL): Stand: 01.10.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3798/DMP-A-RL_2024-04-18_iK-2024-10-01.pdf [aufgerufen am: 12.06.2025].
97. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Algorithm for Endocrine Treatment and Targeted Therapy for HR-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: Stand: 2023. URL: www.asco.org/.
98. Untch M, Ditsch N, Fasching PA, Busch S, Ettl J, Haidinger R et al. Discussion of ABC7 Consensus and German Recommendations. *Geburtshilfe Frauenheilkd*; 84(5):431–42, 2024. doi: 10.1055/a-2263-5152.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-010. Inavolisib zur Behandlung erwachsener Patienten mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: Datum des Gesprächs: 11.04.2024.
100. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 5.02 - Mai 2025. AWMF-Registernummer 032-045OL. Konsultationsfassung: Stand: 05.2025. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_5.02_Konsultationsfassung.pdf [aufgerufen am: 21.05.2025].
101. Novartis Europharm Limited. EPAR-PI: Piqray® Filmtabletten: Stand: 30.04.2025. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/piqray-epar-product-information_de.pdf [aufgerufen am: 12.06.2025].
102. AstraZeneca AB. Fachinformation TRUQAP® 160 mg/-200 mg Filmtabletten: Stand: 02.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024374> [aufgerufen am: 12.06.2025].

103. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*; 388(22):2058–70, 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2214131.
104. Vora SR, Juric D, Kim N, Mino-Kenudson M, Huynh T, Costa C et al. CDK 4/6 inhibitors sensitize PIK3CA mutant breast cancer to PI3K inhibitors. *Cancer Cell*; 26(1):136–49, 2014. doi: 10.1016/j.ccr.2014.05.020.
105. Herrera-Abreu MT, Palafox M, Asghar U, Rivas MA, Cutts RJ, Garcia-Murillas I et al. Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res*; 76(8):2301–13, 2016. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0728.
106. Song KW, Edgar KA, Hanan EJ, Hafner M, Oeh J, Merchant M et al. RTK-Dependent Inducible Degradation of Mutant PI3K α Drives GDC-0077 (Inavolisib) Efficacy. *Cancer Discov*; 12(1):204–19, 2022. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0072.
107. Bedard PL, Accordini MK, Cervantes A, Gambardella V, Hamilton EP, Italiano A et al. Long-term safety of inavolisib (GDC-0077) in an ongoing phase 1/1b study evaluating monotherapy and in combination (combo) with palbociclib and/or endocrine therapy in patients (pts) with PIK3CA -mutated, hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (BC). *JCO*; 40(16_suppl):1052, 2022. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1052.
108. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Aktuell laufende und bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramme: Stand: 11.07.2025. URL <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/compUse-tabelle.html> [aufgerufen am: 21.07.2025].
109. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E, DeMichele A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.2 April 2025: This living guideline was initially prepared by G Curigliano, L Castelo-Branco, A Gennari, N Harbeck, C Criscitiello and D Trapani, on behalf of the Clinical Practice Guideline author group. Stand: 22.04.2025. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/hr-positive-her2-negative-metastatic-breast-cancer> [aufgerufen am: 30.05.2025].
110. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland.: Datenbankstand 05.09.2024. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 13.01.2025].
111. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland: Datenbankstand 05.09.2024. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 13.01.2025].

112. Roche Pharma AG. Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Inavolisib; 2025.
113. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, metastasiert oder lokal rezidiert (inoperabel), Erstlinie, Kombination mit Docetaxel): Stand: 15.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7683/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-630_TrG.pdf [aufgerufen am: 12.06.2025].
114. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, metastasiert/lokal rezidiert; in Kombination mit Docetaxel) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1097. Auftrag A21-09. Version 1.0.: Stand: 28.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4393/2021-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-Trastuzumab_D-630.pdf [aufgerufen am: 24.09.2024].
115. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Kombination mit Chemotherapie): Stand: 05.05.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8492/2022-05-05_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-752_TrG.pdf [aufgerufen am: 24.09.2024].
116. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1289. Auftrag A21-145. Version 1.0.: Stand: 11.02.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5227/2021-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-752.pdf [aufgerufen am: 24.09.2024].
117. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol; 29(8):1634–57, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
118. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. Statist. Med.; 19(3):335–51, 2000. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z.
119. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021). URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0001/search/s/YmV2JUMzJUI2bGtlnVuZ3NlbnR3aWNrbHVuZW==#modal=table-download¶ms=JTVcJTdCJTlycGFyYW1zJTIyJTNBjTdCJTlyYWQIMjIIM0EIMjIIMjIIN0QIN0QINUQ=> [aufgerufen am: 12.06.2025].
120. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe: Stand: 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/fru

- ehere_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_13.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 03.07.2024].
121. Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. Abschlussbericht zu Projekt "Inavo120 Population": Stand: 22.10.2024.
 122. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13): Stand: 07.05.2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf [aufgerufen am: 24.09.2024].
 123. Statistisches Bundesamt (Destatis). Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2023: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 und 2022: Stand: 09.05.2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure> [aufgerufen am: 09.05.2025].
 124. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A. Capivasertib (Truqap®). Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie.: Stand: 30.09.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8033/2024_09_30_Modul3A_Capivasertib.pdf [aufgerufen am: 09.05.2025].
 125. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A. Alpelisib (Piqray®). Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1) nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3926/2020-08-30_Modul3A_Alpelisib.pdf [aufgerufen am: 09.05.2025].
 126. National Cancer Institute (NCI). Joinpoint Regression Program, Version 5.2.0 - June 2024; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program: Stand: 04.06.2024. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> [aufgerufen am: 24.09.2024].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inavolisib	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.	kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
Palbociclib		In Zyklen von 28 Tagen, 1 x an Tag 1 -21 eines 28 -Tage Zyklus, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause	13	21	273
Fulvestrant		kontinuierlich, Zyklus 1: 1x an Tag 1, 15 und 29 Ab Zyklus 2: kontinuierlich 1x monatlich	12 ³	1 – 3	14
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Frauen: Antiöstrogene					
Tamoxifen	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* ¹	Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
Fulvestrant		kontinuierlich, Zyklus 1: 1x an Tag 1, 15 Ab Zyklus 2: kontinuierlich 1x monatlich	13 ³	1	13
Frauen: Nicht-steroidale Aromatasehemmer					
Letrozol	* ¹	Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Anastrozol		Kontinuierlich 1x täglich	365	1	365
Frauen: Steroidale Aromatasehemmer					
Exemestan	* ¹	Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
Frauen: Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Ribociclib	* ¹	In Zyklen von 28 Tagen, 1 x an Tag 1 -21 eines 28 -Tage Zyklus, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause	13	21	273
+ Anastrozol oder		Kontinuierlich 1x täglich	365	1	365
+ Letrozol		Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
Frauen: Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Abemaciclib	* ¹	Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
+ Anastrozol oder		Kontinuierlich 1x täglich	365	1	365
+ Letrozol		Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
Frauen: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Palbociclib	* ¹	In Zyklen von 28 Tagen, 1 x an Tag 1 -21 eines 28 -Tage Zyklus, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause	13	21	273
+ Anastrozol oder		Kontinuierlich 1x täglich	365	1	365
+ Letrozol		Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Frauen: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant					
Ribociclib	*1	In Zyklen von 28 Tagen, 1 x an Tag 1 -21 eines 28 -Tage Zyklus, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause	13	21	273
+ Fulvestrant		Kontinuierlich, Zyklus 1: 1x an Tag 1, 15 sowie 29 ab Zyklus 2: 1x monatlich	12 ³	1 - 3	14
Frauen: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant					
Abemaciclib	*1	Kontinuierlich, 2x täglich	365	1	365
+ Fulvestrant		Kontinuierlich, Zyklus 1: 1x an Tag 1, 15 Ab Zyklus 2: 1x monatlich	13 ³	1	13
Frauen: Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant					
Palbociclib	*1	In Zyklen von 28 Tagen, 1 x an Tag 1 -21 eines 28 -Tage Zyklus, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause	13	21	273
+ Fulvestrant		Kontinuierlich, Zyklus 1: 1x an Tag 1, 15 sowie 29 in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib ab Zyklus 2: 1x monatlich	12 ³	1 - 3	14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<i>Männer: Antiöstrogene</i>					
Tamoxifen	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*2	Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
<i>Männer: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Fulvestrant</i>					
Palbociclib	*2	In Zyklen von 28 Tagen, 1 x an Tag 1 -21 eines 28 -Tage Zyklus, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause	13	21	273
+ Anastrozol oder		Kontinuierlich 1x täglich	365	1	365
+ Letrozol		Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365
Palbociclib	*2	In Zyklen von 28 Tagen, 1 x an Tag 1 -21 eines 28 -Tage Zyklus, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause	13	21	273

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
+ Fulvestrant		Kontinuierlich, Zyklus 1: 1x an Tag 1, 15 sowie 29 in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib ab Zyklus 2: 1x monatlich	12 ³	1 - 3	14
*1 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 *2 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 ³ Der Behandlungsmodus von Fulvestrant wird in Monaten nicht in Tage dargestellt, im ersten Zyklus wird eine zusätzliche Gabe an Tag 15 verabreicht, im ersten Jahr entspricht die Anzahl der Therapien 13, im Folgejahr 12. In Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib wird im ersten Zyklus eine zusätzliche Gabe an Tag 15 und 29 verabreicht, entsprechend ist die Anzahl an Therapien im ersten Jahr auf 14, im Folgejahr 12. <i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Inavolisib wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, 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). 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 (1).

Angaben zum Behandlungsmodus von Inavolisib

Die empfohlene Dosierung beträgt gemäß Fachinformation 9 mg, die einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 28 eines 28-tägigen Zyklus eingenommen wird (1). Die Einnahme beginnt am ersten Tag des ersten Zyklus.

Die Therapie wird fortgeführt, bis eine Krankheitsprogression eintritt oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.

Angaben zum Behandlungsmodus von Palbociclib

Palbociclib wird gemäß der Fachinformation einmal täglich in einer Dosierung von 125 mg oral an Tag 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus gegeben (2). Die Einnahme beginnt am ersten Tag des ersten Zyklus.

Angaben zum Behandlungsmodus von Fulvestrant

Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg, intramuskulär verabreicht an den Tagen 1, 15 und 29, danach einmal monatlich (1, 3).

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Behandlungsmodi von Palbociclib sind analog zum bewertenden Arzneimittel.

Angaben zum Behandlungsmodus von Fulvestrant in Kombination mit Abemaciclib

Fulvestrant wird gemäß Fachinformation initial in einer Dosierung von 500 mg (zweimal 250 mg) intramuskulär an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus injiziert, ab dem zweiten Zyklus monatlich. (3).

Angaben zum Behandlungsmodus von Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib und Palbociclib

Fulvestrant wird gemäß Fachinformation initial in einer Dosierung von 500 mg (zweimal 250 mg) intramuskulär an Tag 1, 15 und Tag 29 des ersten Zyklus injiziert (2–4). Gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 500 mg intramuskulär an Tag 1 eines monatlichen Zyklus.

Angaben zum Behandlungsmodus von Tamoxifen

Tamoxifen wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 20 mg einmal täglich oral verabreicht (5).

Für die Kostenberechnung wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 365 Einnahmen mit einer jeweiligen Dosierung von 20 mg pro Tag entspricht. Zurzeit wird eine Behandlungsdauer von mindestens 5 Jahren empfohlen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Letrozol

Letrozol wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 2,5 mg einmal täglich oral verabreicht (6). Die Behandlung sollte so lange durchgeführt werden, bis eine Progression festgestellt wird.

Für die Kostenberechnung wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 365 Einnahmen mit einer jeweiligen Dosierung von 2,5 mg pro Tag entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von Anastrozol

Anastrozol wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 1 mg einmal täglich oral verabreicht (7).

Für die Kostenberechnung wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 365 Einnahmen mit einer jeweiligen Dosierung von 1 mg pro Tag entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von Exemestan

Exemestan wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral verabreicht (8). Die Behandlung sollte so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung ersichtlich ist.

Für die Kostenberechnung wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 365 Einnahmen mit einer jeweiligen Dosierung von 25 mg pro Tag entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von Ribociclib

Ribociclib wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 600 mg (drei Tabletten à 200 mg) einmal täglich oral verabreicht (4). Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom sollte die Therapie solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unverträgliche Toxizität auftritt.

Für die Kostenberechnung wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 273 Einnahmen mit einer jeweiligen Dosierung von 600 mg (1 x 3 x 200mg) pro Tag entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von Abemaciclib

Abemaciclib wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 150 mg zweimal täglich oral verabreicht (9). Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.

Für die Kostenberechnung wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 365 Einnahmen mit einer jeweiligen Dosierung von 300 mg (2 x 150 mg) pro Tag entspricht.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inavolisib	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.	365	9 mg	365 x 9 mg (3.285 mg)
Palbociclib		273	125 mg	273 x 125 mg (34.125 mg)
Fulvestrant		14	500 mg (2 x 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze pro Therapietag)	14 x 2 x 250 mg ^{*3} (7.000 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Frauen: Antiöstrogene				
Tamoxifen	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* ¹	365	20 mg	365 x 20 mg (7.300 mg)
Fulvestrant		13	500 mg (2 x 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze pro Therapietag)	13 x 2 x 250 mg (6.500 mg)
Frauen: Nicht-steroidale Aromatasehemmer				
Letrozol	* ¹	365	2,5 mg	365 x 2,5 mg (912,5 mg)
Anastrozol		365	1 mg	365 x 1 mg (365 mg)
Frauen: Steroidale Aromatasehemmer				
Exemestan	* ¹	365	25 mg	365 x 25 mg (9.125 mg)
Frauen: Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)				
Ribociclib	* ¹	273	600 mg (3 x 200 mg einmal täglich)	273 x 3 x 200mg (163.800 mg)
+ Anastrozol oder		365	1 mg	365 x 1 mg (365 mg)
+ Letrozol		365	2,5 mg	365 x 2,5 mg (912,5 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Frauen: Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)				
Abemaciclib	*1	365	300 mg (150 mg 2 x täglich)	365 x 2 x 150 mg (109.500 mg)
+ Anastrozol oder		365	1 mg	365 x 1 mg (365 mg)
+ Letrozol		365	2,5 mg	365 x 2,5 mg (912,5 mg)
Frauen: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)				
Palbociclib	*1	273	125 mg	273 x 125 mg (34.125 mg)
+ Anastrozol oder		365	1 mg	365 x 1 mg (365 mg)
+ Letrozol		365	2,5 mg	365 x 2,5 mg (912,5 mg)
Frauen: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant				
Ribociclib	*1	273	600 mg (3 x 300 mg einmal täglich)	273 x 3 x 200mg (163.800 mg)
+ Fulvestrant		14	500 mg (2 x 150 mg pro Therapietag)	14 x 2 x 250 mg (7.000 mg)
Frauen: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant				
Abemaciclib	*1	365	300 mg (150 mg 2 x täglich)	365 x 2 x 150 mg (109.500 mg)
+ Fulvestrant		13	500 mg (2 x 150 mg pro Therapietag)	13 x 2 x 250 mg *3 (6.500 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Frauen: Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant				
Palbociclib	*1	273	125 mg	273 x 125 mg (34.125 mg)
+ Fulvestrant		14	500 mg (2 x 150 mg pro Therapietag)	14 x 2 x 250 mg (7.000 mg)
Männer: Antiöstrogene				
Tamoxifen	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*2	365	20 mg	365 x 20 mg (7.300 mg)
Männer: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Fulvestrant				
Palbociclib	*2	273	125 mg	273 x 125 mg (34.125 mg)
+ Anastrozol oder		365	1 mg	365 x 1 mg (365 mg)
+ Letrozol		365	2,5 mg	365 x 2,5 mg (912,5 mg)
Palbociclib	*2	273	125 mg	273 x 125 mg (34.125 mg)
+ Fulvestrant		14	500 mg (2 x 150 mg pro Therapietag)	14 x 2 x 250 mg (7.000 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
*1 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 *2 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 *3 Der Behandlungsmodus von Fulvestrant wird in Monaten nicht in Tage dargestellt, im ersten Zyklus wird eine zusätzliche Gabe an Tag 15 verabreicht, im ersten Jahr entspricht die Anzahl der Therapien 13, im Folgejahr 12. In Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib wird im ersten Zyklus eine zusätzliche Gabe an Tag 15 und 29 verabreicht, entsprechend ist die Anzahl an Therapien im ersten Jahr auf 14, im Folgejahr 12.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr (1–9).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Inavolisib	15.458,58 € (Itovebi 9 mg 28 Filmtabletten)	14.577,26 € (1,77 € ^a ; 879,55€ ^b)
Palbociclib	1.884,89 € (IBRANCE 125 mg Filmtabletten)	1.778,77 € (1,77 € ^a ; 104,35 € ^b)
Fulvestrant	175,68 € (FULVESTRANT HEXAL 250 mg/5 ml Inj.- Lsg.i.e.F.-Sp.)	160,91 € (1,77 € ^a ; 13,00 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Abemaciclib	6.338,77 € (VERZENIOS 150 mg Filmtabletten)	5.978,28 € (1,77 € ^a ; 358,72 € ^b)
Anastrozol	48,87 € (ANASTROZOL-biomo 1 mg Filmtabletten)	44,13 € (1,77 € ^a ; 2,97 € ^c)
Letrozol	61,68 € (LETROHEXAL 2,5 mg Filmtabletten)	55,93 € (1,77 € ^a ; 3,98 € ^c)
Exemestan	127,53 € (EXEMESTAN-1A Pharma 25 mg Filmtabletten)	116,57 € (1,77 € ^a ; 9,19 € ^c)
Fulvestrant	175,68 € (FULVESTRANT HEXAL 250 mg/5 ml Inj.- Lsg.i.e.F.-Sp.)	160,91 € (1,77 € ^a ; 13,00 € ^c)
Palbociclib	1.884,89 € (IBRANCE 125 mg Filmtabletten)	1.778,77 € (1,77 € ^a ; 104,35 € ^b)
Ribociclib	6.846,14 € (KISQALI 200 mg Filmtabletten)	6.844,37 € (1,77 € ^a)
Tamoxifen	22,47 € (TAMOXIFEN AL 20 Tabletten)	19,82 € (1,77 € ^a ; 0,88 € ^c)
Stand: 01.04.2025 Quelle: (10) a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. b: Rabatt nach § 130a Abs. 1, 1a und 1b SGB V. c: Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Festbetrag)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) maßgeblich. Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) beträgt 1,77 €. Als Grundlage wurde die Lauer-Taxe (Stand 01.04.2025) verwendet (10).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inavolisib	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.	EBM 32057 Nüchtern-Glukosespiegel (FPG oder FBG)	1	1
		EBM 32094 HbA _{1C} -Spiegel	1	1
Palbociclib		Nicht zutreffend	-	-
Fulvestrant		Nicht zutreffend	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Frauen: Antiöstrogene				
Tamoxifen	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* ¹	Nicht zutreffend	-	-
Fulvestrant		Nicht zutreffend	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Frauen: Nicht-steroidale Aromatasehemmer				
Letrozol	*1	Nicht zutreffend	-	-
Anastrozol		Nicht zutreffend	-	-
Frauen: Steroidale Aromatasehemmer				
Exemestan	*1	Nicht zutreffend	-	-
Frauen: Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)				
Ribociclib	*1	Nicht zutreffend	-	-
+ Anastrozol oder		Nicht zutreffend	-	-
+ Letrozol		Nicht zutreffend	-	-
Frauen: Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)				
Abemaciclib	*1	Nicht zutreffend	-	-
+ Anastrozol oder		Nicht zutreffend	-	-
+ Letrozol		Nicht zutreffend	-	-
Frauen: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)				
Palbociclib	*1	Nicht zutreffend	-	-
+ Anastrozol oder		Nicht zutreffend	-	-
+ Letrozol		Nicht zutreffend	-	-
Frauen: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant				
Ribociclib	*1	Nicht zutreffend	-	-
+ Fulvestrant		Nicht zutreffend	-	-
Frauen: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant				
Abemaciclib	*1	Nicht zutreffend	-	-
+ Fulvestrant		Nicht zutreffend	-	-
Frauen: Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant				
Palbociclib	*1	Nicht zutreffend	-	-
+ Fulvestrant		Nicht zutreffend	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Männer: Tamoxifen				
Tamoxifen	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*2	Nicht zutreffend	-	-
Männer: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Fulvestrant				
Palbociclib	*2	Nicht zutreffend	-	-
+ Anastrozol oder		Nicht zutreffend	-	-
+ Letrozol		Nicht zutreffend	-	-
Palbociclib	*2	Nicht zutreffend	-	-
+ Fulvestrant		Nicht zutreffend	-	-
*1 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				
*2 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				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der jeweiligen aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden für ein Jahr hochgerechnet. Dabei wurden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung

stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben, werden nicht berücksichtigt (1–9).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
EBM 32057 Nüchtern-Glukosespiegel (FPG oder FBG)	0,25 €
EBM 32094 HbA _{1c} -Spiegel	2,67 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde der Fachinformation der in 3.3.4 genannten Arzneimittel entnommen (1, 11).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Inavolisib	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.	EBM 32057 Nüchtern-Glukosespiegel (FPG oder FBG)	0,25 €
		EBM 32094 HbA _{1C} -Spiegel	2,67 €
Palbociclib		Nicht zutreffend	-
Fulvestrant		Nicht zutreffend	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Frauen: Antiöstrogene			
Tamoxifen	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* ¹	Nicht zutreffend	-
Fulvestrant		Nicht zutreffend	-
Frauen: Nicht-steroidale Aromatasehemmer:			
Letrozol	* ¹	Nicht zutreffend	-
Anastrozol		Nicht zutreffend	-
Frauen: Steroidale Aromatasehemmer			
Exemestan	* ¹	Nicht zutreffend	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Frauen: Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)			
Ribociclib	*1	Nicht zutreffend	-
+ Anastrozol oder		Nicht zutreffend	-
+ Letrozol		Nicht zutreffend	-
Frauen: Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)			
Abemaciclib	*1	Nicht zutreffend	-
+ Anastrozol oder		Nicht zutreffend	-
+ Letrozol		Nicht zutreffend	-
Frauen: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)			
Palbociclib	*1	Nicht zutreffend	-
+ Anastrozol oder		Nicht zutreffend	-
+ Letrozol		Nicht zutreffend	-
Frauen: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant			
Ribociclib	*1	Nicht zutreffend	-
+ Fulvestrant		Nicht zutreffend	-
Frauen: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant			
Abemaciclib	*1	Nicht zutreffend	-
+ Fulvestrant		Nicht zutreffend	-
Frauen: Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant			
Palbociclib	*1	Nicht zutreffend	-
+ Fulvestrant		Nicht zutreffend	-
Männer: Tamoxifen			
Tamoxifen	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*2	Nicht zutreffend	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Männer: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Fulvestrant			
Palbociclib	*2	Nicht zutreffend	-
+ Anastrozol oder		Nicht zutreffend	-
+ Letrozol		Nicht zutreffend	-
Palbociclib	*2	Nicht zutreffend	-
+ Fulvestrant		Nicht zutreffend	-
*1 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			
*2 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			

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inavolisib	Nicht zutreffend	-	-	-	-
Palbociclib	Nicht zutreffend	-	-	-	-
Fulvestrant	Nicht zutreffend	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Frauen: Antiöstrogene:</i>					
Tamoxifen	Nicht zutreffend	-	-	-	-
Fulvestrant	Nicht zutreffend	-	-	-	-
<i>Frauen: Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>					
Letrozol	Nicht zutreffend	-	-	-	-
Anastrozol	Nicht zutreffend	-	-	-	-
<i>Frauen: Steroidale Aromatasehemmer</i>					
Exemestan	Nicht zutreffend	-	-	-	-
<i>Frauen: Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Ribociclib	Nicht zutreffend	-	-	-	-
+ Anastrozol oder	Nicht zutreffend	-	-	-	-
+ Letrozol	Nicht zutreffend	-	-	-	-
<i>Frauen: Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Abemaciclib	Nicht zutreffend	-	-	-	-
+ Anastrozol oder	Nicht zutreffend	-	-	-	-
+ Letrozol	Nicht zutreffend	-	-	-	-
<i>Frauen: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Palbociclib	Nicht zutreffend	-	-	-	-
+ Anastrozol oder	Nicht zutreffend	-	-	-	-
+ Letrozol	Nicht zutreffend	-	-	-	-
<i>Frauen: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Ribociclib	Nicht zutreffend	-	-	-	-
+ Fulvestrant	Nicht zutreffend	-	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung
<i>Frauen: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Abemaciclib	Nicht zutreffend	-	-	-	-
+ Fulvestrant	Nicht zutreffend	-	-	-	-
<i>Frauen: Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Palbociclib	Nicht zutreffend	-	-	-	-
+ Fulvestrant	Nicht zutreffend	-	-	-	-
<i>Männer: Tamoxifen</i>					
Tamoxifen	Nicht zutreffend	-	-	-	-
<i>Männer: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Fulvestrant</i>					
Palbociclib	Nicht zutreffend	-	-	-	-
+ Anastrozol oder	Nicht zutreffend	-	-	-	-
+ Letrozol	Nicht zutreffend	-	-	-	-
Palbociclib	Nicht zutreffend	-	-	-	-
+ Fulvestrant	Nicht zutreffend	-	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inavolisib	Frauen mit 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.	190.025,00 €	2,92 €	-	190.027,92 €
Palbociclib		23.124,01 €	-	-	23.124,01 €
Fulvestrant		4.505,48 €	-	-	4.505,48 €
Summe		217.654,49 €	2,92 €	-	217.657,41 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Frauen: Antiöstrogene					
Tamoxifen	Frauen mit <i>PIK3CA</i> - mutiertem, ER-positivem, HER2- negativem, lokal fortgeschritten em oder metastasiertem Brustkrebs und einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung* ¹	72,34 €	-	-	72,34 €
Fulvestrant		4.183,66 €	-	-	4.183,66 €
Frauen: Nicht-steroidale Aromatasehemmer					
Letrozol	* ¹	170,12 €	-	-	170,12 €
Anastrozol		134,23 €	-	-	134,23 €
Frauen: Steroidale Aromatasehemmer					
Exemestan	* ¹	425,48 €	-	-	425,48 €
Frauen: Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Ribociclib	* ¹	29.658,94 €	-	-	29.658,94 €
+ Anastrozol		134,23 €	-	-	134,23 €
Summe		29.793,17 €	-	-	29.793,17 €
Ribociclib	* ¹	29.658,94 €	-	-	29.658,94 €
+ Letrozol		170,12 €	-	-	170,12 €
Summe		29.829,06 €	-	-	29.829,06 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
Frauen: Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Abemaciclib	*1	25.977,05 €	-	-	25.977,05 €
+ Anastrozol		134,23 €	-	-	134,23 €
Summe		26.111,28 €	-	-	26.111,28 €
Abemaciclib	*1	25.977,05 €	-	-	25.977,05 €
+ Letrozol		170,12 €	-	-	170,12 €
Summe		26.147,17 €	-	-	26.147,17 €
Frauen: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)					
Palbociclib	*1	23.124,01 €	-	-	23.124,01 €
+ Anastrozol		134,23 €	-	-	134,23 €
Summe		23.258,24 €	-	-	23.258,24 €
Palbociclib	*1	23.124,01 €	-	-	23.124,01 €
+ Letrozol		170,12 €	-	-	170,12 €
Summe		23.294,13 €	-	-	23.294,13 €
Frauen: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant					
Ribociclib	*1	29.658,94 €	-	-	29.658,94 €
+ Fulvestrant		4.505,48 €	-	-	4.505,48 €
Summe		34.164,42 €	-	-	34.164,42 €
Frauen: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant					
Abemaciclib	*1	25.977,05 €	-	-	25.977,05 €
+ Fulvestrant		4.183,66 €	-	-	4.183,66 €
Summe		30.160,71 €	-	-	30.160,71 €
Frauen: Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant					
Palbociclib	*1	23.124,01 €	-	-	23.124,01 €
+ Fulvestrant		4.505,48 €	-	-	4.505,48 €
Summe		27.629,49 €	-	-	27.629,49 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Männer: Antiöstrogene					
Tamoxifen	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* ²	72,34 €	-	-	72,34 €
Männer: Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Fulvestrant					
Palbociclib	* ²	23.124,01 €	-	-	23.124,01 €
+ Anastrozol		134,23 €	-	-	134,23 €
Summe		23.258,24 €	-	-	23.258,24 €
Palbociclib	* ²	23.124,01 €	-	-	23.124,01 €
+ Letrozol		170,12 €	-	-	170,12 €
Summe		23.294,13 €	-	-	23.294,13 €
Palbociclib	* ²	23.124,01 €	-	-	23.124,01 €
+ Fulvestrant		4.505,48 €	-	-	4.505,48 €
Summe		27.629,49 €	-	-	27.629,49 €
* ¹ 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					
* ² 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					
Quelle: (12)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden werden Faktoren dargestellt, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Inavolisib haben können.

Der Einsatz von Inavolisib kann durch Vor- oder Begleiterkrankungen sowie Präferenzen von Patienten und behandelnden Ärzten für alternative Therapien eingeschränkt werden.

Therapieoptionen

Grundsätzlich richtet sich die Therapie von 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, nach dem Allgemeinzustand, möglichen Vorbehandlungen, der Symptomatik, spezifischen Komorbiditäten und der Patientenpräferenz, die unter anderem von der persönlichen Situation, Erfahrungen mit vorangegangenen Therapien und dem patientenindividuellen Alltag abhängen. Alle gängigen Therapieleitlinien empfehlen bei möglichen Kontraindikationen oder speziellen Patientenkonstellationen auch den Einschluss betroffener Patienten in klinische Studien. Somit ergeben sich Alternativen für den Einsatz von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist Inavolisib nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil kontraindiziert:

- Itovebi 3 mg und 9 mg Tablettenkern:
 - Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470b), Mikrokristalline Cellulose (E 460), Carboxymethylstärke-Natrium
- Itovebi 3 mg Filmüberzug:
 - Polyvinylalkohol, partiell hydrolysiert, Titandioxid (E 171), Macrogol, Talkum (E 553b), Eisenoxid(III)-oxid (E 172)

- Itovebi 9 mg Filmüberzug:
 - Polyvinylalkohol, partiell hydrolysiert, Titandioxid (E 171), Macrogol, Talkum (E 553b), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch einen Teil der Behandlung erhalten haben. Dieser Anteil ist innerhalb der Versorgung der Zielpopulation abgebildet.

Patientenpräferenzen

Es liegen keine Daten zu Patientenpräferenzen für Inavolisib vor, weshalb diesbezüglich keine Angaben gemacht werden können.

Aufteilung ambulant/stationär

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Inavolisib überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt werden wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den oben genannten Gründen lässt sich eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation und damit auch eine Änderung der GKV-Gesamttherapiekosten nicht exakt quantifizieren.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im Fachinfo-Service (www.fachinfo.de) zu finden sind (1–9).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Inavolisib, Fulvestrant und Palbociclib, sowie den Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01.04.2025) berechnet (10). Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (10). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01.04.2025 gelistete Wert zugrunde gelegt (1,77 €) (10).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen von Inavolisib und den ZVTen in der jeweils aktuellen Fassung im Hinblick auf Prä- und Begleitmedikationen herangezogen. Auf eine Aufführung möglicher Leistungen, die nicht unmittelbar mit der Anwendung von Inavolisib in Verbindung stehen, wurde verzichtet (1, 11).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet. Für das zu bewertende Arzneimittel Inavolisib ist der Verwurf aufgrund der Formulierung nicht relevant (12).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Zur Darstellung des Versorgungsanteils mit Inavolisib wurden Angaben aus der Fachinformation herangezogen (1).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Itovebi®: Stand: 07.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025370/itovebi-r> [aufgerufen am: 25.07.2025].
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® 75/100/125 mg Filmtabletten: Stand: 10.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022953/ibrance-r-75-100-125-mg-filmtabletten> [aufgerufen am: 12.06.2025].
3. Hexal AG. Fachinformation Fulvestrant HEXAL®: Stand: 01.2022. URL: https://hexal-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/doc_de-de_24110508172.pdf [aufgerufen am: 17.04.2025].
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation KISQALI® 200 mg Filmtabletten: Stand: 04.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021677/kisqali-r-filmtabletten> [aufgerufen am: 12.06.2025].
5. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten: Stand: 05.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/002019/tamoxifen-ratiopharm-r-20-mg-tabletten> [aufgerufen am: 17.04.2025].
6. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Letrozol-ratiopharm® 2,5 mg Filmtabletten: Stand: 08.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013189/letrozol-ratiopharm-r-2-5-mg-filmtabletten> [aufgerufen am: 17.04.2025].
7. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Anastrozol-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten: Stand: 04.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/020702/anastrozol-ratiopharm-1-mg-filmtabletten> [aufgerufen am: 30.05.2025].
8. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Exemestan-ratiopharm 25 mg Filmtabletten: Stand: 06.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013187/exemestan-ratiopharm-r-25-mg-filmtabletten> [aufgerufen am: 17.04.2024].
9. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 /100/150 mg Filmtabletten: Stand: 07.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022221/verzenios-r-filmtabletten> [aufgerufen am: 12.06.2025].
10. Lauer-Fischer GmbH. Lauer Taxe Online: Stand: 01.04.2025. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [aufgerufen am: 01.04.2025].
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2025: Stand: 21.07.2025. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.pdf> [aufgerufen am: 25.07.2025].
12. Roche Pharma AG. Berechnung der Jahrestherapiekosten Inavolisib: Stand: 01.04.2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Inavolisib entnommen (1, 2).

Dosierung und Art der Anwendung

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

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.

Dosierung

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. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Palbociclib und Fulvestrant zu entnehmen. Die Behandlung von prä-/perimenopausalen Frauen und Männern mit Itovebi soll gemäß der lokalen klinischen Praxis auch einen LHRH-Agonisten umfassen.

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, Patienten bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität mit Itovebi zu behandeln.

Verspätete oder versäumte Dosen

Die Patienten sind aufzufordern, ihre Dosis jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit einzunehmen. Wenn eine Einnahme von Itovebi vergessen wurde, kann diese innerhalb von 9 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit nachgeholt werden. Nach mehr als 9 Stunden ist die Dosis für diesen Tag auszulassen. Am nächsten Tag ist Itovebi zur üblichen Zeit einzunehmen. Wenn der Patient nach der Einnahme der Itovebi Dosis erbricht, soll der Patient an diesem Tag keine zusätzliche Dosis einnehmen und am nächsten Tag zum gewohnten Zeitpunkt mit dem üblichen Dosierungsschema fortfahren.

Dosisanpassungen

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion oder einen Abbruch der Behandlung mit Itovebi erfordern. Die empfohlenen Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 der Fachinformation aufgeführt.

Tabelle 3-17: Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen

Dosisstufe	Dosis und Zeitplan
Anfangsdosis	9 mg täglich
Erste Dosisreduktion	6 mg täglich
Zweite Dosisreduktion	3 mg täglich ^a
^a Die Behandlung mit Itovebi soll dauerhaft abgebrochen werden, wenn die Patienten die tägliche Dosis von 3 mg nicht vertragen.	

Basierend auf der klinischen Beurteilung des Patienten durch den behandelnden Arzt kann die Dosis von Itovebi wieder bis auf eine maximale Tagesdosis von 9 mg erhöht werden. Empfehlungen zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen sind in den Tabellen 2 – 4 der Fachinformation dargestellt.

Hyperglykämie

Tabelle 3-18: Dosisanpassung bei der Behandlung von Hyperglykämie

Nüchtern-Glukosespiegel ^a	Empfehlung
> ULN bis 160 mg/dl (> ULN bis 8,9 mmol/l)	- Keine Dosisanpassung von Itovebi erforderlich. - Erwägen Sie Ernährungsumstellungen (z. B. kohlenhydratarme Ernährung) und stellen Sie eine ausreichende Hydratation sicher. - Erwägen Sie die Einleitung oder Intensivierung einer oralen antihyperglykämischen Behandlung^b für Patienten mit Risikofaktoren für Hyperglykämie^c.
> 160 bis 250 mg/dl (> 8,9 – 13,9 mmol/l)	- Unterbrechung der Behandlung mit Itovebi, bis der Nüchtern-Glukosespiegel auf ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) abfällt. - Einleitung oder Intensivierung einer antihyperglykämischen Behandlung^b. - Wiederaufnahme der Behandlung mit Itovebi in der gleichen Dosierung. - Wenn der Nüchtern-Glukosespiegel unter geeigneter antihyperglykämischer Behandlung über 7 Tage bei $> 200 - 250$ mg/dl ($> 11,1 - 13,9$ mmol/l) bleibt, wird empfohlen, einen in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt zu Rate zu ziehen.
> 250 bis 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l)	- Unterbrechung der Behandlung mit Itovebi. - Einleitung oder Intensivierung einer antihyperglykämischen Behandlung^b. - Bei Bedarf für eine angemessene Hydratation des Patienten sorgen. - Wenn der Nüchtern-Glukosespiegel innerhalb von 7 Tagen auf ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) abfällt, Wiederaufnahme der Behandlung mit Itovebi in der gleichen Dosierung. - Wenn der Nüchtern-Glukosespiegel innerhalb von ≥ 8 Tagen auf ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) abfällt, Wiederaufnahme der Behandlung mit Itovebi in einer um eine Stufe reduzierten Dosierung (siehe Tabelle 1). - Wenn der Nüchtern-Glukosespiegel > 250 bis 500 mg/dl ($> 13,9 - 27,8$ mmol/l) innerhalb von 30 Tagen wieder auftritt, Unterbrechung der Behandlung mit Itovebi, bis der Nüchtern-Glukosespiegel auf ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) sinkt. Wiederaufnahme der Behandlung mit Itovebi in einer um eine Stufe reduzierten Dosierung (siehe Tabelle 3-17).
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	- Unterbrechung der Behandlung mit Itovebi. - Einleitung oder Intensivierung einer antihyperglykämischen Behandlung^b. - Untersuchung auf Volumenmangel und Ketose und für eine angemessene Hydratation des Patienten sorgen. - Wenn der Nüchtern-Glukosespiegel auf ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) sinkt, Wiederaufnahme der Behandlung mit Itovebi mit einer um eine Stufe reduzierten Dosierung (Tabelle 3-17). - Wenn ein Nüchtern-Glukosespiegel > 500 mg/dl ($> 27,8$ mmol/l) innerhalb von 30 Tagen wieder auftritt, die Behandlung mit Itovebi dauerhaft absetzen.

ULN = obere Normalgrenze (upper limit of normal)

^a Der Nüchtern-Glukosespiegel (Nüchtern-Plasmaglukose [NPG] oder Nüchtern-Blutglukose [FBG]) ist vor Beginn der Behandlung zu überprüfen. Die in dieser Tabelle angegebenen Nüchtern-Glukosewerte spiegeln die Hyperglykämie-Einstufung gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, wider.

^b Einleitung von geeigneten antihyperglykämischen Behandlungen wie Metformin, Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT2)-Inhibitoren, Insulinsensitizer (wie Thiazolidindione), Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren oder Insulin und Überprüfung der entsprechenden Fachinformationen für Dosierungs- und Dosistitrationsempfehlungen, einschließlich lokaler Behandlungsleitlinien für Hyperglykämie. Metformin wurde in der INAVO120-Studie als bevorzugte Initialsubstanz empfohlen. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation.

^c Zu Risikofaktoren für Hyperglykämie siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Stomatitis

Tabelle 3-19: Dosisanpassung und Behandlung von Stomatitis

Grad ^a	Empfehlung
Grad 1	- Keine Anpassung der Behandlung mit Itovebi erforderlich. - Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten medizinischen Therapie (z. B. einer corticosteroidhaltigen Mundspülung), falls klinisch indiziert.
Grad 2	- Behandlung mit Itovebi unterbrechen, bis Besserung auf Grad ≤ 1. - Eine geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren. Wiederaufnahme der Behandlung mit Itovebi mit der gleichen Dosierung. - Bei rezidivierender Stomatitis Grad 2 ist die Behandlung mit Itovebi bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 zu unterbrechen und anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit Itovebi mit einer um eine Stufe reduzierten Dosierung (siehe Tabelle 1 der Fachinformation).
Grad 3	- Behandlung mit Itovebi unterbrechen, bis Besserung auf Grad ≤ 1. - Eine geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren. Wiederaufnahme der Behandlung mit Itovebi mit einer um eine Stufe reduzierten Dosierung (siehe Tabelle 1 der Fachinformation).
Grad 4	Die Behandlung mit Itovebi dauerhaft absetzen.
^a Basierend auf CTCAE Version 5.0.	

Andere Nebenwirkungen

Tabelle 3-20: Tabelle Dosisanpassung und Behandlung von anderen Nebenwirkungen

Grad ^a	Empfehlung
Für alle Grade: Unterstützende Therapie einleiten und, falls klinisch angezeigt, überwachen.	
Grad 1	Keine Anpassung der Behandlung mit Itovebi erforderlich.
Grad 2	- Falls klinisch angezeigt, Unterbrechung der Behandlung mit Itovebi bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 erwägen. - Wiederaufnahme der Behandlung mit Itovebi mit der gleichen Dosierung.
Grad 3	- Die Behandlung mit Itovebi unterbrechen bis Besserung auf Grad ≤ 1. - Wiederaufnahme der Behandlung mit Itovebi mit derselben oder einer um eine Stufe reduzierten Dosierung, basierend auf der klinischen Bewertung (siehe Tabelle 1 der Fachinformation).
Grad 3, wiederauftretend ODER Grad 4, nicht lebensbedrohlich	- Die Behandlung mit Itovebi unterbrechen bis Besserung auf Grad ≤ 1. - Wiederaufnahme der Behandlung mit Itovebi mit einer um eine Stufe reduzierten Dosierung (siehe Tabelle 1 der Fachinformation).
Grad 4, lebensbedrohlich	Die Behandlung mit Itovebi dauerhaft absetzen.
^a Basierend auf CTCAE Version 5.0.	

Besondere Patientengruppen*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Itovebi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Auf Grundlage einer pharmakokinetischen Populationsanalyse ist bei Patienten ≥ 65 Jahren keine Dosisanpassung von Itovebi erforderlich. Bei Patienten ≥ 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Die empfohlene Anfangsdosis von Itovebi bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis < 60 ml/min nach CKD-EPI-Formel) beträgt 6 mg oral einmal täglich. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 bis < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Itovebi bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $> \text{ULN}$ bis $\leq 1,5 \text{ ULN}$ oder AST $> \text{ULN}$ und Gesamtbilirubin $\leq \text{ULN}$) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Itovebi wurden bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Itovebi ist zum Einnehmen. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht gekaut, zerdrückt, aufgelöst oder geteilt werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperglykämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Itovebi bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder Typ-2-Diabetes mellitus, die eine laufende antihyperglykämische Therapie benötigen, wurden nicht untersucht, da diese Patienten von der INAVO120 Studie ausgeschlossen waren. Nur ein Patient mit Typ-2-Diabetes mellitus war in den Itovebi Arm der INAVO120 Studie eingeschlossen. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn Itovebi Patienten mit Diabetes mellitus verschrieben wird. Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte benötigen möglicherweise eine intensiviertere 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 gezogen werden.

Hyperglykämie wurde häufig berichtet bei Patienten, die mit Itovebi behandelt wurden. Schwere Fälle von Hyperglykämie, einschließlich Ketoazidose mit tödlichen Komplikationen, sind aufgetreten.

In der INAVO120-Studie wurde Hyperglykämie durch eine antihyperglykämische Behandlung und eine klinisch indizierte Dosisanpassung von Itovebi behandelt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine kurzfristige Gabe von Insulin kann als Rescue-Therapie bei Hyperglykämie eingesetzt werden. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten vor, die Insulin erhalten haben, während sie mit Itovebi behandelt wurden. Bei der Behandlung von Hyperglykämie mit antihyperglykämischen Arzneimitteln (z. B. Insulin, Sulfonylharnstoffe) muss das mögliche Auftreten von Hypoglykämien in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung mit Itovebi unterbrochen oder abgesetzt wird.

Vor Beginn der Behandlung mit Itovebi sind die Patienten über die Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (z. B. übermäßiger Durst, häufigeres Wasserlassen, verschwommenes Sehen, geistige Verwirrung, Atembeschwerden oder gesteigerter Appetit bei Gewichtsverlust) aufzuklären und darüber zu informieren, sich unverzüglich an einen Arzt zu wenden, wenn diese Symptome auftreten. Vor und während der Behandlung ist eine optimale Hydratation aufrechtzuerhalten. Bei den Patienten sind vor der Behandlung mit Itovebi und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung der Nüchtern-Glukosespiegel (FPG, fasting plasma glucose oder FBG, fasting blood glucose) und HbA_{1c} (glykosyliertes Hämoglobin) zu testen (siehe Tabelle 3-21). Bei Patienten, die Risikofaktoren für eine Hyperglykämie aufweisen oder bei denen eine Hyperglykämie auftritt, ist die Einleitung einer häuslichen Nüchtern-Glukoseüberwachung in Betracht zu ziehen. Eine Metformin Prämedikation kann bei Patienten mit Risikofaktoren für Hyperglykämie in Betracht gezogen werden. Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, ihren Lebensstil (z. B. Ernährungsumstellungen, körperliche Aktivität) zu ändern.

Tabelle 3-21: Zeitplan für die Überwachung der Nüchtern-Glukose- und HbA_{1C}-Spiegel

	Empfohlener Zeitplan für die Überwachung der Nüchtern-Glukose und HbA_{1C}-Spiegel bei allen mit Itovebi behandelten Patienten
Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit Itovebi	Bei den Patienten sind der Nüchtern-Glukosespiegel (FPG oder FBG) und der HbA _{1C} -Spiegel zu testen und ihr Blutglukosespiegel ist zu optimieren (siehe Tabelle 2 der Fachinformation).
Nach dem Behandlungsbeginn mit Itovebi	Eine Überwachung/Selbstüberwachung der Nüchtern-Glukose soll in der ersten Woche (Tag 1 bis 7) einmal alle 3 Tage, dann in den nächsten 3 Wochen (Tag 8 bis 28) einmal wöchentlich, in den nächsten 8 Wochen einmal alle 2 Wochen, danach einmal alle 4 Wochen und wie klinisch indiziert erfolgen.* Eine Überwachung/Selbstüberwachung des Nüchtern-Glukosespiegels soll gemäß klinischer Indikation häufiger in Betracht gezogen werden* bei Patienten mit Risikofaktoren für Hyperglykämie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf (Prä-) Diabetes, HbA_{1C} $\geq 5,7\%$, BMI ≥ 30 kg/m², Alter ≥ 45 Jahre, Schwangerschaftsdiabetes in der Anamnese und Diabetes mellitus in der Familienanamnese. Bei Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Corticosteroiden, interkurrenten Infektionen oder anderen Erkrankungen, die ein intensiviertes Blutglukosemanagement erfordern können, sind häufigere Nüchtern-Glukosetests erforderlich, um eine Verschlechterung des gestörten Glukosestoffwechsels und potenzielle Komplikationen, einschließlich diabetischer Ketoazidose, zu verhindern. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung von HbA_{1C} und Ketonen (vorzugsweise im Blut) zusätzlich zur Nüchtern-Glukose empfohlen. Bei Bedarf ist eine antihyperglykämische Behandlung einzuleiten oder anzupassen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
	HbA _{1C} soll alle 3 Monate kontrolliert werden.
Wenn sich nach Beginn der Behandlung mit Itovebi eine Hyperglykämie entwickelt	Nüchtern-Glukose engmaschiger überwachen, wie klinisch angezeigt.* Basierend auf dem Schweregrad der Hyperglykämie kann die Behandlung mit Itovebi wie in Tabelle 2 der Fachinformation beschrieben, unterbrochen, die Dosis reduziert oder abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
	Während einer antihyperglykämischen Behandlung sollte der Nüchtern-Glukosespiegel weiterhin mindestens einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 8 Wochen, danach einmal alle 2 Wochen und, wenn klinisch indiziert, kontrolliert werden.*
*Jegliche Glukosemessungen sollen nach ärztlichem Ermessen gemäß klinischer Indikation durchgeführt werden.	

Stomatitis

Bei Patienten, die mit Itovebi behandelt wurden, wurden Fälle von Stomatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Je nach Schweregrad der Stomatitis kann die Behandlung mit Itovebi unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 3-19).

In der Studie INAVO120 wurde zur Prophylaxe von Stomatitis eine corticosteroidhaltige Mundspülung empfohlen. Bei den Patienten, die Itovebi in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant erhielten, wurde bei 19,1 % bzw. 1,2 % der Patienten eine Prophylaxe mit Dexamethason oder Triamcinolon angewendet.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, beim ersten Anzeichen einer Stomatitis mit der Anwendung einer alkoholfreien Mundspülung mit Corticosteroiden zu beginnen und alkoholische oder peroxidhaltige Mundspülungen zu vermeiden, da diese den Zustand verschlimmern können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diätetische Anpassungen (z. B. Verzicht auf scharfe Speisen) sind in Betracht zu ziehen.

Anwendung bei Patienten, die zuvor einen CDK4/6-Inhibitor erhalten haben

Bei Patienten, die zuvor im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung einen CDK4/6-Inhibitor erhalten haben, liegen nur sehr begrenzte Informationen zur Wirksamkeit der Kombination von Itovebi, Palbociclib und Fulvestrant vor. Die Wirksamkeit kann bei diesen Patienten geringer sein.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder einer Glukose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

CYP-Inhibitoren und -Induktoren

Die Ergebnisse klinischer Studien weisen darauf hin, dass die Hauptmetaboliten von Inavolisib nicht durch CYP-Enzyme metabolisiert werden und Hydrolyse der wichtigste Stoffwechselweg ist. Dies deutet auf eine geringe Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen Inavolisib und CYP-Inhibitoren oder -Induktoren hin.

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen

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

Männer

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.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Inavolisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Itovebi hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da während der Behandlung mit Itovebi Ermüdung (Fatigue) berichtet wurde.

Überdosierung

Die höchste Dosis von Itovebi, die in der INAVO120-Studie verabreicht wurde, betrug 18 mg bei einem Patienten. Dieses Ereignis einer versehentlichen Überdosierung klang innerhalb eines Tages ab und erforderte keine Behandlung oder führte zu einer Dosisanpassung der Studienmedikamente.

Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung gekommen ist, sind engmaschig zu überwachen und unterstützende Maßnahmen sind einzuleiten. Es gibt kein bekanntes Antidot für Itovebi.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Alu/Alu (Aluminium/Aluminium) Einzeldosis-Blisterpackungen in Umkartons mit 28 × 1 Filmtabletten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (1, 2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID der EPAR-Produktinformation

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) (1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanzaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Hyperglykämie und assoziierte Komplikationen (einschließlich diabetischer Ketoazidose)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Empfehlungen zur Dosisanpassung und Behandlung von Hyperglykämie sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung von Hyperglykämie, einschließlich diabetischer Ketoazidose, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Gebrauchsinformation hinaus: Packungsgröße Rechtlicher Status des Medikaments: Inavolisib ist ein verschreibungspflichtiges Medikament Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Zielgerichteter Follow-up Fragebogen Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien geplant zur Bewertung von Inavolisib-assoziiierter Hyperglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
- Sicherheit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (die eine anti-hyperglykämische Behandlung ohne Insulin benötigen) - Sicherheit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 (die eine Behandlung mit Insulin benötigen)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung Fachinformation Abschnitt 4.4 Informationen zur Anwendung von Inavolisib bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Gebrauchsinformation hinaus: Packungsgröße Rechtlicher Status des Medikaments: Inavolisib ist ein verschreibungspflichtiges Medikament Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Keine Aktivitäten über die routinemäßige PSUR/PBRER Berichterstattung hinaus Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien geplant zur Bewertung von Inavolisib assoziierter Hyperglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2
PSUR: Periodic Safety Update Report; PBRER: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report; Quelle: (3)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information, Risk-Management-Plan (EU-RMP) und die Fachinformation zu Inavolisib (1–3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und Anhang II der (deutschen) EPAR Product Information. Itovebi 3 mg bzw. 9 mg Filmtabletten.: Stand: 06.2025
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Itovebi®: Stand: 07.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025370/itovebi-r> [aufgerufen am: 25.07.2025].
3. Roche Registration GmbH. EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR ITOVEBI / INAVOLISIB. RMP Version number: 1.3: Stand: 22.05.2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Leistungen, die nicht im EBM-Katalog abgebildet sind:			
1	Testung	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). 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. (Seite 1, 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Leistungen, die im EBM-Katalog abgebildet sind:			
2	Therapie und Überwachung	Die Behandlung mit Itovebi ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln hat. (Seite 1, 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja
3	Therapie und Überwachung	Bei den Patienten sind vor der Behandlung mit Itovebi und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung der Nüchtern-Glukosespiegel (FPG, fasting plasma glucose oder FBG, fasting blood glucose) und HbA1C (glykosyliertes Hämoglobin) zu testen (siehe Tabelle 5). Bei Patienten, die Risikofaktoren für eine Hyperglykämie aufweisen oder bei denen eine Hyperglykämie auftritt, ist die Einleitung einer häuslichen Nüchtern-Glukoseüberwachung in Betracht zu ziehen. Eine Metformin Prämedikation kann bei Patienten mit Risikofaktoren für Hyperglykämie in Betracht gezogen werden. Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, ihren Lebensstil (z. B. Ernährungsumstellungen, körperliche Aktivität) zu ändern. (Seite 3, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
4	Information	Vor Beginn der Behandlung mit Itovebi sind die Patienten über die Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (z. B. übermäßiger Durst, häufigeres Wasserlassen, verschwommenes Sehen, geistige Verwirrung, Atembeschwerden oder gesteigerter Appetit bei Gewichtsverlust) aufzuklären und darüber zu informieren, sich unverzüglich an einen Arzt zu wenden, wenn diese Symptome auftreten. Vor und während der Behandlung ist eine optimale Hydratation aufrechtzuerhalten. (Seite 3, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
5	Information	<u>Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen</u> Frauen Die Patientinnen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Itovebi und für 1 Woche nach der letzten Dosis von Itovebi eine wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden. Männer Es ist nicht bekannt, ob Inavolisib in das Sperma gelangt. Um eine potenzielle fetale Exposition	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		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. <u>Schwangerschaft</u> 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. (Seite 4, 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)	

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand vom 07.2025 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Gemäß dem Anwendungsgebiet von Inavolisib ist die Voraussetzung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant der Nachweis einer oder mehrerer *PIK3CA*-Mutationen in Tumor- und/oder Plasmaproben. Die *PIK3CA*-Mutationen können entweder in einer Probe des Tumorgewebes oder anhand zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus einer Plasmaprobe (Flüssigbiopsie, engl.: liquid biopsy) – abhängig davon, welche der beiden Probenarten verfügbar ist – diagnostiziert werden. Wenn in der zuerst untersuchten Probe keine *PIK3CA*-Mutation nachgewiesen wird, sollte die Untersuchung der anderen Probe in Betracht gezogen werden (1). Die NCCN-Guideline rät bereits jetzt zur Nachtestung im Gewebe, falls in der Flüssigbiopsie keine *PIK3CA*-Mutation detektiert werden konnte (2).

Gemäß der Fachinformation soll der Nachweis der *PIK3CA*-Mutation(en) mit Hilfe eines CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck oder, sofern ein solcher nicht verfügbar ist, mittels eines validierten Tests durchgeführt werden (2).

Mögliche Methoden zum Nachweis sind die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), die häufig in Form einer quantitativen PCR (qPCR) oder digital droplet PCR (ddPCR) Verwendung findet, oder NGS-basierte Methoden. Für den Einsatz von Inavolisib sind Mutationen in den Exonen 1, 2, 4, 7, 9 und 20 von *PIK3CA* relevant. Während man mittels PCR-Verfahren häufig nur ca. 80 % bis 90 % der für Inavolisib geeigneten Mutationen abdeckt, sind dies mit NGS bis zu 100 % (3–7).

Die Flüssigbiopsie aus dem Plasma gewinnt aufgrund ihrer kürzeren Durchlaufzeit, der geringeren Invasivität und einer hohen Konkordanz mit der Testung an Tumorgewebe zunehmend an Bedeutung. Für die Analyse von Flüssigbiopsien sind mehrere kommerzielle Assays verfügbar, einschließlich kommerzieller Kits für die lokale Testung oder zentralisierte Optionen.

Die in-vitro-Diagnostik der *PIK3CA*-Mutationen ist im Kapitel der Companion Diagnostic grundsätzlich im EBM abgebildet. Und zwar in Form von drei Möglichkeiten:

- Als Mutationssuche ausschließlich im Tumorgewebe (Gebührenordnungsposition 19453)
- Als gezielte Untersuchung von bestimmten aktivierenden Mutationen bzw. auf bestimmten Exonen unter Verwendung von zirkulierender Tumor-DNA (Gebührenordnungsposition 19463)
- Als Mutationssuche in mindestens 3 der genannten Exone unter Verwendung zirkulierender Tumor-DNA (Gebührenposition 19467) (8).

In der Zulassungsstudie INAVO120 wurde vorrangig die aus dem Blutplasma gewonnene ctDNA mittels NGS auf das Vorhandensein von *PIK3CA*-Mutationen getestet.

Die Mutationssuche von *PIK3CA* an ctDNA aus einer Plasmaprobe ist jedoch – trotz Vorhandensein der Gebührenordnungspositionen 19463 und 19467 - für das vorliegende Anwendungsgebiet im EBM nicht abgebildet.

Die Gebührenordnungsposition 19463 ist gemäß Beschreibung für eine “Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie” (8), gedacht. Inavolisib dagegen ist für die Erstlinienbehandlung nach vorheriger adjuvanter Therapie zugelassen - unabhängig vom menopausalen Status. Des Weiteren stimmen die im obligaten Leistungsinhalt genannten Exone (7, 9 und 20), die untersucht werden sollen, nicht mit denen für die zulassungskonforme Anwendung von Inavolisib benötigten Exone überein. Hierfür sind insgesamt sechs Exone (Exone 1, 2, 4, 7, 9 und 20) zu untersuchen. Deswegen ist aus Sicht von Roche diese Gebührenordnungsposition nicht geeignet, die erforderlichen Leistungen adäquat abzubilden.

Die Gebührenordnungsposition 19467 ist gemäß Beschreibung ebenfalls für eine “Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie” gedacht (8), während Inavolisib für die Erstlinienbehandlung nach vorheriger adjuvanter Therapie zugelassen ist - ebenfalls unabhängig vom menopausalen Status. Darüber hinaus muss obligatorisch noch Estrogenrezeptor 1 (*ESR1*) untersucht werden. Dies ist in der Erstlinie aber nicht sinnvoll, da *ESR1*-Mutationen i.d.R. erst später unter Therapiedruck erworben werden (eine Mutation im *PIK3CA*-Gen hingegen ist eine stabile Mutation, die schon früh in der Tumorgenese auftritt).

Für den Fall, dass keine Gewebeprobe vorliegt und für die im Anwendungsgebiet von Inavolisib empfohlene Zweittestung unter Verwendung der Plasmaprobe, ist eine zusätzliche GKV-Leistung gefordert: die Bestimmung des Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy aus dem Blutplasma.

Die Änderungen, die an den beiden zuvor genannten Gebührenordnungspositionen 19463 und 19467, welche die *PIK3CA*-Mutationssuche mittels Liquid Biopsy aus dem Plasma beinhalten, vorgenommen werden müssten, damit die *PIK3CA*-Testung gemäß der Zulassungsstudie INAVO120 durchgeführt werden kann, sind sehr umfangreich (Patientenpopulation, Anzahl zu untersuchender Exone für die *PIK3CA*-Mutationssuche und bei der GOP 19467 die Problematik, dass die *ESR1*-Mutationssuche obligatorisch zu erfolgen hat). Daher ergeben sich die folgenden Optionen:

- entweder die Einführung einer neuen GOP, die das Anwendungsgebiet exakt widerspiegelt
- oder die Erweiterung der GOP 19453 um die Verwendung von Liquid Biopsy aus dem Plasma
- oder die Einführung einer neuen GOP, die – ähnlich wie die 19453 – die Suche nach mehreren unterschiedlichen Mutationen in multiplen Genbereichen umfasst, aber statt einer Gewebeprobe die Plasmaprobe erlaubt.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version 2025/3 verwendet (8).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene

Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

“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, je nachdem, was verfügbar ist, auszuwählen. Der Nachweis der *PIK3CA*-Mutation(en) ist unter Verwendung eines CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck oder eines validierten Tests durchzuführen (1).”

Detektion von *PIK3CA*-Mutation(en) im Rahmen der Studie INAVO120

In der INAVO120-Studie wurden Patienten auf Basis von geeigneten *PIK3CA*-Mutationsergebnissen eingeschlossen, die entweder zentral oder lokal getestet wurden. Für lokale Tests von Blut- oder Tumorgewebe musste eine vom Sponsor genehmigte Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-basierte oder Next-Generation-Sequencing (NGS)-basierte Nachweismethode in einem gemäß Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) oder äquivalent zertifiziertem Labor durchgeführt werden. Patienten ohne verfügbare lokale Testergebnisse zum *PIK3CA*-Mutationsstatus mussten eine Blutprobe für den Nachweis von *PIK3CA*-Mutationen mittels des NGS-basierten FoundationOne Liquid CDx (F1LCDx) einreichen. Dabei handelt es sich um einen zentralen Test zur Identifizierung geeigneter *PIK3CA*-Mutationen, der bei Foundation Medicine, Inc. durchgeführt wurde.

Für die Bestätigung der Biomarker-Eignung wurden gültige Ergebnisse entweder aus zentralen Bluttests oder lokalen Tests von Blut oder Tumorgewebe, die den *PIK3CA*-mutierten Tumorstatus dokumentieren, herangezogen. Die folgenden *PIK3CA*-Mutationen waren für die INAVO120-Studie geeignet: H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y, G1049A/C/D/R/S, E545A/D/G/K/L/Q/R/V, E453A/D/G/K/Q/V, E542A/D/G/K/Q/R/V, K111N/R/E, Q546E/H/K/L/P/R, G106A/D/R/S/V, N345D/H/I/K/S/T/Y, G118D, C420R, R88Q, M1043I/T/V.

Da sich die ITT-Population der INAVO120-Studie aus Patienten zusammensetzt, deren Tumore Hotspot- und Nicht-Hotspot-*PIK3CA*-Mutationen aufweisen, sind seitens Testung die folgenden Hinweise zu beachten:

- Wenn verfügbar, werden NGS-Technologien bevorzugt, da sie in der Lage sind, alle beschriebenen Mutationen zu detektieren und somit umfassende *PIK3CA*-Mutationstests sowie die Identifikation aller geeigneten Patienten ermöglichen.
- Kommerzielle PCR-Kits mit entsprechender Spezifikation können die Mehrheit der relevanten und für die INAVO120-Studie geeigneten *PIK3CA*-Mutationen nachweisen. Diese Optionen können bei fehlender Verfügbarkeit von NGS von Wert sein.

Die wesentlichen, allgemein gültigen Prozesse für die Mutationsbestimmung mittels Flüssigbiopsie in lokalen oder zentralisierten Verfahren sind im Folgenden, auch in Anlehnung an andere Nutzenbewertungsverfahren (9, 10), beschrieben:

Lokale Testverfahren

In der Onkologie beginnt die Präanalytik mit der Blutentnahme. Hierfür wird das Vollblut direkt in spezielle Röhrchen abgenommen, die für den Transport und die Analyse von Proben mit zellfreier DNA (cell free DNA; cfDNA) geeignet sind. Die Röhrchen müssen vollständig gefüllt werden. Blut und Stabilisierungsflüssigkeit im Röhrchen werden durch sanftes Schwenken gemischt. Um eine Kontamination mit genomischer DNA (gDNA) durch Ruptur von Blutzellen zu verhindern, sollten 21G-Kanülen verwendet werden (11).

Die aufbereiteten Proben werden in separaten Transportbehältern in einem Paket an die Pathologie geschickt. Die Pakete müssen für den Transport biologischer Proben der Klasse 6.2 (ansteckungsgefährliche Stoffe) Kategorie B mit UN 3373 gekennzeichnet werden (10). Längere Liegezeiten sollten vermieden werden, da dies zu einer Kontamination mit gDNA durch Lyse der Lymphozyten führen kann.

Die nachfolgenden Schritte der Probenvorbereitung, Nachweisverfahren, Interpretation und Erstellung des Berichts erfolgen in der Pathologie.

Zunächst muss das Blut für die Analyse aufbereitet werden, indem das Blutplasma von den zellulären Bestandteilen des Blutes getrennt wird. Die spezifischen Schritte hängen stark vom verwendeten cfDNA-Extraktionskit ab und müssen möglicherweise angepasst werden.

Zur Plasmagewinnung werden die Proben 10 Minuten lang bei 1.200-2.000×g bei 4°C in einem Ausschwingrotor zentrifugiert. Das Blutplasma im Überstand wird in Gefäße mit niedriger DNA-Bindung (Low Binding Gefäße) überführt. Der Überstand wird durch eine 10-minütige Zentrifugation bei 13.000-16.000×g weiter gereinigt und in neue Low Binding Gefäße überführt. Um die Ausbeute der cfDNA-Extraktion zu erhöhen, kann das Blutplasma 20 Minuten lang bei 65°C in einer 20%igen Natriumdodecylsulfat (SDS)-Lösung mit Proteinase K verdaut werden (12).

Die Schritte zur Extraktion von cfDNA hängen vom verwendeten Extraktionskit ab und können entweder manuell oder automatisiert durchgeführt werden.

Für die Quantifizierung der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) in der cfDNA-Mischung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die entweder auf Amplifikation (im Vergleich zu Kontrollgenen wie Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (*GAPDH*) oder β -Globin) oder auf Mikrofluidik/Fluoreszenz basieren.

Für den Nachweis einer Mutation basierend auf einer Flüssigbiopsie sind hochsensible Nachweissysteme erforderlich, da nur geringe Mengen an ctDNA vorliegen. Für die eigentliche Mutationsbestimmung stehen PCR-Methoden [vor allem die digitale PCR (dPCR)] und NGS zur Verfügung.

- **PCR:** Die allgemeinen Schritte zur Mutationsbestimmung mittels dPCR, die zum Teil automatisiert sind, umfassen die Herstellung des PCR-Gemischs mit ctDNA, die Kompartimentierung des Gemischs, gefolgt von dessen Amplifikation und dann die Fluoreszenzdetektion zur Mutationsbestimmung.
- **NGS:** Für NGS muss zunächst die Herstellung der sogenannten Library erfolgen (Amplifikation der zu sequenzierenden ctDNA-Bereiche). Dies erfolgt entweder Amplifikations-basiert oder basierend auf der Hybrid-Capture-Methode. Danach folgt die Quantifizierung der Library, die Amplifikation mittels Emulsions-PCR (emPCR) oder Brückenamplifikation, die Sequenzierung sowie die Datenanalyse (13).

Der abschließende molekularepathologische Bericht sollte Informationen über den Patienten, die Fragestellung, Methodik einschließlich der Limitationen der Diagnostik, das Ergebnis, Ergebnisinterpretation und Handlungsempfehlungen sowie ggf. Literaturreferenzen, die die Ergebnisse der Diagnostik einordnen, enthalten.

Zentralisierte Testverfahren

Eine zentralisierte, umfassende DNA-Analyse von Flüssigbiopsien ist ebenfalls eine Option in der klinischen Praxis. Es gibt mehrere kommerziell im Markt befindliche zentralisierte Testverfahren.

Die ersten Schritte der Präanalytik finden in der Onkologie statt. Details zur Durchführung des zentralisierten Tests werden vom jeweiligen Hersteller zur Verfügung gestellt.

Die Ergebnisse der Mutationsanalyse werden in einem Ergebnisbericht zusammengefasst. Der Ergebnisbericht liefert eine Information zum „tumor mutational burden“, zum Mikrosatelliteninstabilität-Status und zur ctDNA Tumorfraktion. Außerdem nennt der Ergebnisbericht die mutierten Gene mit genauer Angabe der Mutation sowie der Fraktion der varianten Allele (VAF) in %. Darüber hinaus sind für die mutierten Gene mögliche Therapien mit klinischer Relevanz sowie mögliche klinische Studien angegeben.

Die molekularepathologische Praxis, die den zentralisierten Test durchführt und den zuvor genannten Ergebnisbericht generiert, schickt diesen zusammen mit einem abschließenden molekularepathologischen Bericht, der Informationen über den Patienten, die Fragestellung, Methodik einschließlich der Limitationen der Diagnostik, das Ergebnis, Ergebnisinterpretation und Handlungsempfehlungen sowie ggf. Literaturreferenzen, die die Ergebnisse der Diagnostik einordnen, enthält, an den auftraggebenden Pathologen/ Onkologen.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Itovebi®: Stand: 07.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025370/itovebi-r> [aufgerufen am: 25.07.2025].
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer. Version 4.2025: Stand: 17.04.2025. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 30.05.2025].
3. LoRusso PM. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Solid Tumors. JCO; 34(31):3803–15, 2016. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0018.
4. Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, Warholak TL, Aizer A, Platt EA et al. A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. Int J Breast Cancer; 2020:3759179, 2020. doi: 10.1155/2020/3759179.
5. Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, Vidal M, González-Farré B et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. Breast Cancer Res; 22(1):45, 2020. doi: 10.1186/s13058-020-01284-9.
6. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bièche I et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol; 35(7):588–606, 2024. doi: 10.1016/j.annonc.2024.04.005.
7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2024.1: Stand: 05.04.2024. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/AGO_2024D_Gesamtdatei.pdf [aufgerufen am: 02.07.2024].
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2025: Stand: 21.07.2025. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.pdf> [aufgerufen am: 25.07.2025].
9. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A. Alpelisib (Piqray®). Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1) nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer

- endokrinen Therapie. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3926/2020-08-30_Modul3A_Alpelisib.pdf [aufgerufen am: 09.05.2025].
10. Stemline Therapeutics B.V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A. Elacestrant (ORSERDU®). Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.: Stand: 31.10.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7079/2023_10_31_Modul3A_Elacestrant.pdf [aufgerufen am: 30.05.2025].
 11. Meyer A von, Cadamuro J, Streichert T, Gurr E, Fiedler GM, Leichtle A et al. Standard-Arbeitsanleitung zur peripher venösen Blutentnahme für die labormedizinische Diagnostik. *LaboratoriumsMedizin*; 41(6):333–40, 2017. doi: 10.1515/labmed-2017-0127.
 12. Mótyán JA, Tóth F, Tózsér J. Research applications of proteolytic enzymes in molecular biology. *Biomolecules*; 3(4):923–42, 2013. doi: 10.3390/biom3040923.
 13. Illumina Inc. An introduction to Next-Generation Sequencing Technology. URL: https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/illumina_sequencing_introduction.pdf [aufgerufen am: 30.05.2025].

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer 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.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studientitel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil- nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
1	INAVO120	NCT04191499 (clinicaltrials.gov) (1)	Laufend	LPI: 14.09.2023 LPFV: 15.11.2027	Ja	(2)	325	6
2	GO39374	NCT03006172 (clinicaltrials.gov) (3)	laufend	LPI: 02.08.2023 LPFV: 31.12.2026	Nein	(2)	191	0
Gesamt							516	6
In Prozent (%)								1,2 %
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT04191499. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs Placebo + Palbociclib + Fulvestrant in Patients With PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, Her2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (INAVO120): Stand: 24.04.2025. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04191499?term=NCT04191499&rank=1> [aufgerufen am: 15.05.2025].
2. Roche Pharma AG. WO41554/GO39374: Patients in German Sites, Full Analysis Set; 2025.
3. Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03006172. To Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Inavolisib Single Agent in Participants With Solid Tumors and in Combination With Endocrine and Targeted Therapies in Participants With Breast Cancer: Stand: 18.03.2025. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03006172?term=NCT03006172&rank=1> [aufgerufen am: 15.06.2025].