Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inavolisib (Itovebi®)

Roche Pharma AG

Modul 4 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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 08.08.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 8
Abkürzungsverzeichnis ... 9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 15
4.2 Methodik ... 35
4.2.1 Fragestellung ... 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 38
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 52
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 70
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 81
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 81
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 81
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 81
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 83
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 85
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 86
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 88
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 88
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 103
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 105
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 105
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 109
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT ... 114

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 140
4.3.1.3.1.4 Verträglichkeitsendpunkte – RCT ... 147
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 167
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 187
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 189
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 189
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 189
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 189
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 190
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 190
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 193
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 193
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 193
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 193
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 193
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 194
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 195
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 196
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 196
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 196
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 196
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 197
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 197
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 197
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 198
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 198
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 199
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 199
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 199
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 212
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 213
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 213
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 213
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 213
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 213
4.6 Referenzliste ... 215
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 229
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 232

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 234
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 235
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 241
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 275

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 19

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT INAVO120 (finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation** ... 31

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 39

Tabelle 4-4: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie INAVO120, **Gesamtpopulation (FAS),** in den Kategorien „gesamt“, „< 10 Patienten in mindestens einem Arm“ und „≥ 10 Patienten in beiden Armen“ ... 75

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten aus der randomisierten, kontrollierten Studie INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation** ... 91

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ ... 109

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 110

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation ... 111

Tabelle 4-18: Antineoplastische Folgetherapien, die in der RCT INAVO120 nach Abbruch der Studienmedikation verabreicht wurden, Gesamtpopulation ... 113

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ ... 114

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (Prüfarzt-basiert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation ... 116
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“ . 118
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 119
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation ... 121
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE“ ... 124
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation ... 126
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23“ ... 128
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 130
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur Verschlechterung, Gesamtpopulation ... 132
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik mittels EORTC QLQ-BR23“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur Verschlechterung, Gesamtpopulation ... 134
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ ... 136
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 137
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur Verschlechterung, Gesamtpopulation ... 138
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23“ ... 140
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 142
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur Verschlechterung, Gesamtpopulation ... 144

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur Verschlechterung, Gesamtpopulation 145

Tabelle 4-39: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte 147

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Endpunkte zur generellen Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation 152

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI) und ausgewählten UE (Selected AE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation..... 155

Tabelle 4-43 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation der Studie INAVO120..... 168

Tabelle 4-44: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau 169

Tabelle 4-45: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen..... 171

Tabelle 4-46: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation 174

Tabelle 4-47: Übersicht der Interaktionstests der generellen Verträglichkeitsendpunkte aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation..... 178

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Alter** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation 179

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Geografische Region** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation 180

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **ECOG-PS** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation..... 181

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Viszerale Erkrankung per eCRF** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation..... 182

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Endokrine Resistenz per eCRF** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation..... 183

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Anzahl der Organe mit Metastasen** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation..... 184

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Lebermetastasen zu Baseline** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation 185

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Menopausaler Status bei Randomisierung** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation..... 185

Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 190

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 190
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 191
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 191
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 192
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 194
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 194
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 195
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 195
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 197
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 198
Tabelle 4-67: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT INAVO120 (finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation** ... 209
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 212
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INAVO120 ... 242
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <INAVO120> ... 276

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Übersicht über die Analysepopulationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit 54
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Studienphasen der Studie INAVO120 96
Abbildung 4: Studiendesign der Studie INAVO120 97
Abbildung 5: Dosierungsschema für Inavolisib, Palbociclib und Fulvestrant 98
Abbildung 6: Übersicht über die Analysepopulationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit 101
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation, finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024. 112
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für das PFS aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation, finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024.... 117
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“ aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation, finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024. 122
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot der Zeit vom Beginn der Zweitlinientherapie bis zum Tod aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten die Zweitlinientherapie erhielten, finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024. 123
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis“ aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation, finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024. 126
Abbildung 12: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie INAVO120, 1. Datenschnitt vom 29.09.2023 273
Abbildung 13: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie INAVO120, 2. Datenschnitt vom 15.11.2024 (finale OS-Analyse) 274

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
AEGT	Adverse event group term
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse event of special interest)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AI	Aromatasehemmer (Aromatase Inhibitor)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BICR	Blinded Independent Central Review
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best overall response)
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CCOD	Klinischer Datenschnitt (Clinical cutoff date)
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin dependent kinase)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete response)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical study report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials in the European Union
CTP	Studienprotokoll (Clinical trial protocol)
CTR	Clinical trial register
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.

Abkürzung	Bedeutung
DILI	Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (Drug induced liver injury)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of objective response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Module 23 (Brustkrebs-spezifischer Fragebogen zur Lebensqualität mit 23 Items)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens)
ER	Östrogen Rezeptor (Estrogen receptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO ABC4	European Society for Medical Oncology Advanced Breast Cancer 4
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials register
EuroQoL	European Quality of Life
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FPI	First-Patient In
F1LCDx	FoundationOne® Liquid CDx
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GHS	Globaler Gesundheitsstatus gemäß EORTC QLQ-C30 (Global Health Status)

Abkürzung	Bedeutung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon (Gonadotropin-releasing-hormone)
GoR	Empfehlungsgrad (Grad of Recommendation)
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR(+)	Hormonrezeptor(-positiv)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life)
IB	Investigator Broschüre (Investigator‘s brochure)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
iDCC	Unabhängige Daten Koordinierungskommission (Independent Data Coordinating Center)
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial lung disease)
IMP	Prüfpräparat (Investigational medicinal product)
INR	standardisierte Messgröße der Blutgerinnung (International normalized ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IV	intravenös
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LA/mBC	Lokal fortgeschrittener/metastasierter Brustkrebs (Locally advanced/metastatic Breast Cancer)
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LoE	Level of Evidence
LPI	Last-Patient In
mBC	Metastasierter Brustkrebs (metastatic Breast Cancer)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal important difference)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MN	Mobile Krankenpflege (mobile nursing)
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NGS	Sequenzierung der nächsten Generation (Next generation sequencing)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PD	Krankheitsprogression (Progressive disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PIK3CA	Gen, das für die katalytische Untereinheit (p110α) der PI3-Kinase kodiert (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PR	Partielles Ansprechen (Partial response)
PR/PgR	Progesteron Rezeptor
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported outcome)
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events gemäß National Cancer Institute
PS ID	Performance Study Identification Number
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QLG	Quality of Life Group
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
REML	Restricted maximum likelihood
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)

Abkürzung	Bedeutung
SAS	Safety-Analysis-Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SERD	Selektiven Östrogenrezeptor-Degrader
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
SRE	Skelettbezogenes Ereignis (Skeletal-Related-Event)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TMK	Tumorregister Brustkrebs (Tumour Registry Breast Cancer)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTCD	Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Time to confirmed deterioration)
TTE	Zeit bis zum Ereignis (Time-to-event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Normalgrenze
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VHP	Freiwilliges Harmonisierungsverfahren
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

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).

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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 5.1[1]).

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-Inhibitors und dem Nachweis des Rezidivs ein Intervall von mindestens 12 Monaten liegen. Bei prä-/perimenopausalen Frauen und bei Männern ist die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = *luteinising hormone-releasing hormon*e) zu kombinieren (1).

Die Zulassung erfolgte basierend auf den Daten der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, Randomized controlled trial) INAVO120, in der Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (jeweils + LHRH-Agonist bei prä-/perimenopausalen Frauen sowie Männern) in der Behandlung von Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit endokriner Resistenz, verglichen wird. Patienten mit ER-negativem Brustkrebs, welche in der Studie eingeschlossen sind, sind vom obigen Anwendungsgebiet ausgeschlossen. Da sie lediglich unter 2 % der Gesamtstudienpopulation ausmachen, wird bei der Ergebnisdarstellung die Gesamtpopulation der Studie dargestellt und nicht auf eine Zulassungspopulation eingeschränkt. Zum Hormonrezeptorstatus werden jedoch Subgruppenanalysen gezeigt.

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

[1] 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.

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

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie hat am 11. April 2024 mit dem Gemeinsamen Bundesausausschuss (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 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 ergäbe 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:

Die **endokrinen Monotherapien** stellen 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 (siehe dazu auch das vorliegende Modul 3A, Abschnitt 3.1.). 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 von Modul 3A ausführlich 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 werden. Der Einsatz von endokrinen Monotherapien ist in dieser Situation nicht mehr adäquat, und sie sind aus Sicht von Roche daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.

Die Evidenzlage **zur palliativen Therapie von Männern** mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ist insgesamt begrenzt, und prospektiv randomisierte Studien fehlen bisher (2, 5). Die palliative Therapie des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses beim Mann sollte analog zur Behandlung der Frau nach den genannten nationalen und internationalen Leitlinien erfolgen. 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 (siehe dazu auch das vorliegende Modul 3A, Abschnitt 3.1.). 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.

Es ergibt sich folgende **Fragestellung** für die Nutzenbewertung:

Besteht für die Behandlung mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (Intervention) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (ZVT) (jeweils mit einem LHRH-Agonisten bei prä-/perimenopausalen Frauen sowie Männern) im zu bewertenden Anwendungsgebiet ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit?

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt basierend auf den Daten aus der RCT INAVO120, in der Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (jeweils + LHRH-Agonist bei prä-/perimenopausalen Frauen sowie Männern) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte verglichen wird. In der Studie INAVO120 wurden folgende LHRH-Agonisten eingesetzt: Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin. Die ZVT wurde aus Sicht von Roche somit adäquat umgesetzt.

Die vorliegende Aufarbeitung verfolgt das Ziel, die Fragestellung mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren. Die relevante Evidenz zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde durch die im folgenden Abschnitt beschriebenen Kriterien identifiziert und hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im neu zugelassenen Anwendungsgebiet wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) durchgeführt sowie in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials register (EU-CTR) und Clinical Trials in the European Union (CTIS) nach relevanten Studien gesucht. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1) wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Des Weiteren wurden die Webseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durch zwei Personen unabhängig voneinander durchsucht, um mögliche zusätzliche Ergebnisse der bereits zuvor als relevant beurteilten Studie INAVO120 zu identifizieren.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Patientenpopulation	E1	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*.	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten < 18 Jahre
Intervention	E2	Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (zugelassene Dosierung und Anwendung im Anwendungsgebiet)[a]	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung von Inavolisib
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	• Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder • Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder • Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant[b]	A3	Andere Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien	A5	Alle Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatz-informationen Übersichtsartikel oder

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
				andere Sekundär-publikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
Sprache	E7	Keine Einschränkung		
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		

*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.
Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten mit ER-positivem Brustkrebs vorgenommen, sondern die Suche bezog sich zunächst auf Patienten mit HR-positivem Brustkrebs. Auch hinsichtlich der Dauer des rezidivfreien Intervalls nach (neo)adjuvanter Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor erfolgte zunächst keine Einschränkung. Sofern eine Studie alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Patienten verfügbar waren.
a: LHRH-Agonisten müssen mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung bei prä-/perimenopausalen Frauen eingesetzt werden. Für männliche Patienten wird eine LHRH-Agonisten-Therapie empfohlen, die mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studie beginnt. Zulässige Wirkstoffe sind Goserelin oder Leuprolid; Triptorelin ist ebenfalls akzeptabel.
b: Zusätzlich wurde auch nach den endokrinen Monotherapien, welche vom G-BA als zusätzliche ZVTen festgelegt worden waren, gesucht.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienregistereinträge, Studienprotokolle, statistischen Analysepläne (SAP, Statistical Analysis Plan), klinischen Studienberichte (CSR, Clinical Study Report) der identifizierten Studie INAVO120 sowie weiterer Analysen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA.

Das Verzerrungspotenzial (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene für die relevante Studie INAVO120 bewertet. Berichtet wird der im Protokoll präspezifizierte finale OS (Gesamtüberleben, Overall survival)-Datenschnitt vom 15.11.2024. Der erste Datenschnitt vom 29.09.2023 (OS-Interimsanalyse) wird ergänzend für die Endpunkte OS und Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-free survival) dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für beide Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Zunächst wurden die in der Studie verwendeten Endpunkte den verwendeten Zielgrößen zugeordnet (Operationalisierung). Die detaillierten Auswertungen wurden pro Endpunkt in gesonderten Abschnitten dargestellt. Zur

Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Subgruppenanalysen, Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen durchgeführt.

Das Studiendesign und die Durchführung der Studie wurden im Dossier nach den Vorgaben der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) beschrieben. Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurde die RCT INAVO120, in der Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant verglichen wird, herangezogen.

Die Studie INAVO120 ist eine global durchgeführte, multizentrische doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die den direkten Vergleich von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant bei Patienten mit einem *PIK3CA*-mutierten, HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs untersucht, die ein Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung erlitten haben.

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

Nach dem Screening wurden insgesamt 325 Patienten in 28 Ländern und 123 Studienzentren (darunter sechs Zentren in Deutschland) in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach viszeraler Erkrankung (ja/nein), endokriner Resistenz (primär oder sekundär gemäß der Leitlinie der European Society for Medical Oncology Advanced Breast Cancer 4 [ESMO ABC4]) und nach geographischer Region (Nordamerika/Westeuropa/Asien/Andere).

Inavolisib wird an den Tagen 1–28 eines 28-tägigen Zyklus in einer Anfangsdosis von 9 mg oral verabreicht; in der Kontrollgruppe erhalten die Patienten ein entsprechendes Placebo. Inavolisib bzw. Placebo wird in der Klinik an Tag 1 des Zyklus 1 und bei jedem nachfolgenden Zyklusbesuch verabreicht; an allen Tagen, an denen die Klinik nicht besucht wird, wird Inavolisib bzw. Placebo zu Hause eingenommen. Palbociclib wird an den Tagen 1-21 eines 28-tägigen Zyklus (21 Tage Einnahme; sieben Tage keine Einnahme) in einer Anfangsdosis von 125 mg oral verabreicht. Fulvestrant 500 mg wird in der Klinik als zwei intramuskuläre-Injektionen von je 250 mg an den Tagen 1 und 15 des Zyklus 1 verabreicht. In den nachfolgenden Zyklen erhalten die Patienten Fulvestrant 500 mg (zwei intramuskuläre-Injektionen zu je 250 mg) in der Klinik am Tag 1 jedes Zyklus oder etwa alle vier Wochen.

Der erste Patient wurde am 29. Januar 2020 und der letzte Patient am 14. September 2023 in die Studie aufgenommen. In den Inavolisib-Arm wurden 161 Patienten und in den Kontrollarm 164 Patienten randomisiert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie ist das PFS (nach Prüfarzt-Bewertung). Die präspezifizierte und als primäre Analyse geplante Datenanalyse für das PFS wurde gemäß Fallzahlplanung bei 195 PFS-Ereignissen am 29. September 2023 vollzogen. Eine Interimsanalyse für das OS wurde zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse durchgeführt. Eine finale OS-Analyse war nach etwa 153 OS-Ereignissen geplant und wurde zum Datenschnitt vom 15. November 2024 nach Erreichen von 154 OS-Ereignissen durchgeführt. Die finale OS-Analyse stellt die Auswertung mit dem höchsten Informationsgrad der vorliegenden Studie dar und wird daher als Hauptanalyse für die Nutzenbewertung herangezogen.

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier berichtet:

Für die Auswertung der Studie wurden zwei Analysepopulationen definiert: Full-Analysis-Set (FAS) und Safety-Analysis-Set (SAS).

Die **FAS-Population** ist die Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und der patientenberichteten Endpunkte und umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden. Gemäß dem Intention to treat (ITT)-Prinzip wurden die Patienten entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Demnach entspricht die FAS-Population der ITT-Population.

Die **SAS-Population** ist die Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Für die Auswertungen werden die Patienten entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert („as treated“). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Inavolisib erhielten, werden dem Inavolisib-Arm zugeordnet, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. So erhielt ein Patient, der dem Placebo-Arm zugeordnet wurde, irrtümlich mindestens eine Dosis Inavolisib und wurde daher für die Verträglichkeitsanalysen der **SAS-Population** des Inavolisib-Arms zugeordnet. Ein anderer Patient des Inavolisib-Arms wurde aus dem SAS ausgeschlossen, da keine Behandlung mit jeglichem Prüfpräparat erfolgte.

FAS-Population N = 325:

- Inavolisib-Arm: N = 161
- Kontrollarm: N = 164

SAS-Population N = 324:

- Inavolisib-Arm: N = 161
- Kontrollarm: N = 163

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

Die Randomisierung in der RCT INAVO120 erfolgte mittels Interactive Voice/Web Response System (IxRS), wodurch von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden kann. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft, da es sich bei der Studie INAVO120 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte kontrollierte klinische Studie handelt (siehe Anhang 4-F), in der auf Studienebene keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder Einflussfaktoren, die zu einer Verzerrung führen könnten, identifiziert wurden.

Gemäß der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) entspricht die Studie INAVO120 der Evidenzstufe Ib (6). Sie erlaubt insgesamt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant ableiten.

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Studie INAVO120 anhand der Analysen des finalen OS-Datenschnitt vom 15. November 2024 zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Morbidität, Mortalität, Verträglichkeit und Gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammengefasst.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Mortalität kann in klinischen Studien direkt durch den Endpunkt Gesamtüberleben gemessen werden. Das primäre Ziel in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Erhaltung der Lebensqualität.

Inavolisib wird für eine selektierte Patientenpopulation mit einer *PIK3CA*-Mutation und einer endokrinen Resistenz beim HR-positiven, HER2-negativen, metastasierten Brustkrebs, die sich durch eine schlechte Prognose auszeichnet, eingesetzt und führt zu:

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

Patienten dieser aktuell unzureichend therapierten Hochrisikopopulation profitieren in beträchtlichem Ausmaß von einer, in diesem Patientenkollektiv bislang nicht erreichten, Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine zielgerichtete Therapie mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant. Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Morbidität

Für die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es keine kurative Therapie und eine Heilung ist im palliativen Setting nicht mehr zu erwarten. Im Vordergrund der palliativen Therapie steht daher neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens eine möglichst deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der Verzögerung der Gabe einer Chemotherapie und damit der Erhalt des Gesundheitszustandes, der Symptomatik und der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität (7).

Progressionsfreies Überleben

Zum finalen OS-Datenschnitt zeigte sich in der Gesamtpopulation durch die Zugabe von Inavolisib:

- eine Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um mehr als die Hälfte (statistisch signifikante Risikoreduktion um 58 %; HR [95 %-KI]: 0,42 [0,32; 0,55]; p < 0,0001). Damit bestätigen sich die bereits zum ersten Datenschnitt beobachteten erheblichen Vorteile der Therapie mit Inavolisib.

- Das mediane PFS konnte im Inavolisib-Arm mehr als verdoppelt werden (Verlängerung um ca. 10 Monate; medianes PFS 17,2 Monate im Inavolisib-Arm und 7,3 Monate im Kontrollarm).

Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod

Die Hinauszögerung einer zytotoxischen Chemotherapie reduziert nicht nur das Risiko für Nebenwirkungen und psychosoziale Belastungen erheblich, sondern wird auch als direkt patientenrelevantes Therapieziel angesehen (8). Die Verlängerung der Zeit bis zur Chemotherapie ist bei der Behandlung von HR-positiven Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs ein zentraler Aspekt, da sie zahlreiche Vorteile für die Betroffenen, die bislang mit einer nebenwirkungsärmeren endokrinen Therapie behandelt wurden, bietet. Eine Chemotherapie wird von vielen Patienten als eine der schwerwiegendsten Erfahrungen während ihrer Erkrankung wahrgenommen, häufig sogar belastender als die eigentliche Krebsdiagnose (9–11). Patienten zeigen in diversen Studien eine deutlich erhöhte psychische, körperliche und emotionale Belastung durch die Chemotherapie, einhergehend mit einer Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten und der Arbeitsfähigkeit (siehe auch Abschnitt4.2.5.2). Die Hinauszögerung der Chemotherapie reduziert nicht nur das Risiko für potentiell irreversible Nebenwirkungen und psychosoziale Belastungen erheblich, sondern wird auch als direkt patientenrelevantes Therapieziel angesehen (8).

Dies trägt entscheidend zur Verbesserung der Lebensqualität bei (12). Gleichzeitig kann die Vermeidung der langfristigen Spätfolgen einer Chemotherapie, wie z.B. das Risiko für Zweitmalignome oder eine periphere Neuropathie, auch das Gesamtüberleben positiv beeinflussen.

Zusammenfassend stellt die Verzögerung einer oftmals nebenwirkungsreichen, belastenden Chemotherapie eine entscheidende Möglichkeit dar, die Lebensqualität von

Brustkrebspatienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu bewahren, Langzeitfolgen zu verhindern und ihre Behandlung patientenorientiert zu gestalten.

Die Analyse der Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod zeigte:

- einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Inavolisib-Arms: HR [95 %-KI]: 0,46 [0,34; 0,61]; p < 0,0001. Die Risikoreduktion unter Inavolisib betrug 54 %.
- Durch die Zugabe von Inavolisib konnte die mediane Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod mehr als verdoppelt werden (22,9 Monate im Inavolisib-Arm; 10,5 Monate im Kontrollarm).
- Im Median erhielten Patienten im Kontrollarm bereits nach etwa einem Jahr eine Chemotherapie, während Patienten im Inavolisib-Arm diese erst nach ungefähr 3 Jahren erhielten (12,6 Monate im Inavolisib-Arm; 35,6 Monate im Kontrollarm).

Zeit bis zum ersten Auftreten eines skelettalen Ereignisses (Skeletal-Related-Event, SRE)

Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom ist eine Lokalisierung der Metastasen im Skelett mit über 50 % am häufigsten (13). Der Endpunkt "Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis" ist für Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs von großer Relevanz, da ein SRE sowohl die Lebensqualität als auch das Gesamtüberleben beeinflusst.

Aufgrund der geringer Ereignisraten ist keine aussagekräftige Bewertung möglich. Zum Zeitpunkt des finalen OS-Datenschnitt vom 15.11.2024 zeigte die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE keinen statistischen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,41; 2,60]; p = 0,9555).

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik ergab sich für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil im Kontrollarm für die Symptomskalen „Diarrhoe“ (HR [95 %-KI]: 2,47 [1,75; 3,49]; p < 0,0001) sowie „Appetitlosigkeit“ (HR [95 %-KI]: 1,89 [1,39; 2,59]; p < 0,0001). Für alle weiteren Symptomskalen/Einzelitems konnten in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen gezeigt werden.

Der Nachteil in der Symptomskala „Diarrhoe“ wird bereits im Rahmen der Verträglichkeit berücksichtigt, da Diarrhoe auch als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (AESI) sowie als ausgewähltes UE (selected AE) definiert wurde. Im Studienbericht wurden ausgewählte UE (selected AE) definiert, die auf den UE von speziellem Interesse basieren, die aber auch das sich entwickelnde Wissen über Inavolisib und sein Sicherheitsprofil berücksichtigen. Da ausgewählte UE demnach, wie UE von speziellem Interesse, unerwünschte Ereignisse darstellen, die spezifisch für Inavolisib definiert wurden, ist auch hier ein vermehrtes Auftreten im Inavolisib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bereits in früheren Studienphasen beobachteten Sicherheitsprofil überein.

Unter den UE nach SOC und PT trat ebenfalls „verminderter Appetit“ auf womit Appetitverlust als Symptom ebenfalls bereits im Rahmen der Analysen zur Sicherheit bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des brustkrebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-BR23 zeigte nur bei dem Einzelitem Nebenwirkungen der systemischen Therapie einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil des Kontrollarms: HR [95 %-KI]: 1,53 [1,08; 2,16]; p = 0,0184. Dies wird ebenfalls bereits im Rahmen der Verträglichkeit abgebildet.

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

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Die persönliche Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands durch den Patienten selbst ist ein direktes Maß für die Morbidität. Die EQ-5D VAS stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustandes dar, welches den klinischen Verlauf der Erkrankung und das Gesamtüberleben wiederspiegelt (14–17).

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation. Der Gesundheitszustand wurde erhalten.

Fazit Morbidität:

Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant führt zu einer Verdopplung des medianen PFS und halbiert das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod. Die Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod konnte durch die Hinzunahme von Inavolisib signifikant hinausgezögert werden. Darüber hinaus erhielten Patienten im Inavolisib-Arm eine Chemotherapie im Median erst nach etwa 3 Jahren, im Gegensatz zu Patienten im Kontrollarm, die bereits nach ungefähr einem Jahr eine Chemotherapie benötigten. Vereinzelte beobachtete Vorteile in der Symptomatik zu Gunsten des Kontrollarms werden bereits in der Domäne „Verträglichkeit“ gewertet, sodass sich hieraus kein zusätzlicher Nachteil für Patienten unter Inavolisib ergibt. Gleichzeitig ist hervorzuheben, dass der subjektive Gesundheitszustand im Vergleich zum Kontrollarm aufrechterhalten wurde. Zusammengenommen wird für die Endpunkte zur Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Direkt von Patienten berichtete Veränderungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte.

Bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 über alle Funktionsskalen hinweg sowie für den globalen Gesundheitsstatus wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation festgestellt. Für den globalen Gesundheitsstatus zeigte sich jedoch ein Trend zugunsten von Inavolisib (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,57; 1,09]; p = 0,1270), unter Inavolisib konnte die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 5,7 Monate hinausgezögert werden.

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen/-items des EORTC QLQ-BR23 zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Für die Dimension „Sexuelle Aktivität“ zeigte sich jedoch unter Zugabe von Inavolisib ebenfalls ein positiver Trend (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,41; 1,00]; p = 0,0561).

Trotz der zusätzlichen Gabe von Inavolisib wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität somit insgesamt nicht verschlechtert, sondern aufrechterhalten. Allein dies ist aus Patientensicht bei einer Add-On Therapie bereits von großer Relevanz. Darüber hinaus zeigte sich in verschiedenen Dimensionen der Fragebögen EORTC QLQ -30 und EORTC QLQ-BR23 sogar ein positiver Trend zugunsten von Inavolisib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Verträglichkeit

Die Patienten der Zielpopulation befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse sollten stets differenziert vor dem Hintergrund der Krankheitssituation und der Behandlungsziele bewertet werden. Bei der systemischen Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs sind unerwünschte Ereignisse der Chance auf ein verlängertes Überleben bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität gegenüberzustellen. Neben der generell palliativen Therapiesituation fließen der hohe ungedeckte medizinische Bedarf und die schlechte Prognose der Patienten des Hochrisikokollektivs im Anwendungsgebiet von Inavolisib in die Bewertung ein.

Hier ist von großer Bedeutung, ob ein bekanntes UE durch prophylaktische Maßnahmen verhindert werden kann bzw. den im Therapiegebiet behandelnden Ärzten bereits vertraut, für sie gut behandelbar und somit handhabbar ist. Weiterhin ist entscheidend, ob ein UE einen transienten Charakter aufweist oder potentiell irreversible Schädigungen verursachen kann.

So sollte die finale Bewertung der Verträglichkeit unter Berücksichtigung der palliativen Situation, des besonderen Charakters des Hochrisikokollektivs, der Art der unerwünschten Ereignisse sowie der zu erwartenden Wirksamkeit des Arzneimittels vorgenommen werden.

Analysen zur generellen und spezifischen Verträglichkeit zeigten:

- Die Hinzunahme von Inavolisib führte zu keinem statistisch signifikanten Unterschied bei Patienten mit UE ≥ Grad 3 und Patienten mit SUE.

- Bei den UE jeglichen Grades, die ergänzend dargestellt sind, zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zu ihrem Auftreten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten des Kontrollarms. In beiden Armen waren über 80 % der Ereignisse reversibel bzw. zeigten sich rückläufig. Die überwiegende Mehrheit der UE jeglichen Grades war dabei leicht- bis mittelgradig (Grad 1-2).

- Bei 'Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE' zeigte sich ein Vorteil zugunsten des Kontrollarms. Die Abbruchrate war für eine Kombination aus drei Wirkstoffen jedoch relativ niedrig: 14 Patienten (8,7 %) brachen im Inavolisib-Arm die Therapie aufgrund eines UE ab. Hier ließ sich auf PT-Ebene kein Muster der UE erkennen, welche zum Therapieabbruch führten. Darüber hinaus sollten folgende Aspekte bei der Bewertung dieses Endpunkts berücksichtigt werden:

    - Die Patienten im Kontrollarm hatten aufgrund der sehr viel früheren Progression ihrer Erkrankung die Therapie aus diesem Grund bereits deutlich früher abgebrochen (medianes PFS 7,3 Monate), sodass ein Abbruch wegen eines UE dann ausgeschlossen war. Von den insgesamt 14 Patienten mit einem „Abbruch wegen UE" im Interventionsarm trat bei vier Patienten das Ereignis erst nach 7 Monaten, in den Monaten 9-12, und damit nach dem medianen PFS im Kontrollarm auf.

    - Generell ist in der therapeutischen Praxis – ganz besonders im Wissen über den beträchtlichen Überlebensvorteil – von einer niedrigeren Abbruchrate auszugehen als in der klinischen Prüfung. Zum einen gibt es gegenüber den streng vom Protokoll definierten Abbruchkriterien innerhalb der Studie in der Praxis mehr Freiheiten zu Anpassungen von Dosierung und Intervall und zum anderen können Prophylaxemaßnahmen früher und effektiver eingesetzt werden, da der Behandler – anders als in der verblindeten Situation der Phase III-Studie – weiß, mit welchen Wirkstoffen der Patient behandelt wird.

- In der spezifischen Verträglichkeit fanden sich, wie zu erwarten, Vorteile zugunsten des Kontrollarms bei folgenden UE von speziellem Interesse / ausgewählten UE „Diarrhoe ≥ Grad 3", „Hyperglykämie ≥ Grad 3", „Stomatitis oder Schleimhautentzündung ≥ Grad 3" (jeweils UE von speziellem Interesse) sowie bei „Diarrhoe", „Erbrechen", „Hyperglykämie", „okulare Toxizität", „Stomatitis oder Schleimhautentzündung" und „Thrombozytopenie" (jeweils ausgewähltes UE). Bei all diesen AESI/ausgewählten UE handelt es sich um Klasseneffekte der Inhibition auf der PI3K/AKT/mTOR-Signalachse; diese sind den behandelnden Ärzten bekannt und gut kontrollierbar.

- In der spezifischen Verträglichkeit zeigte sich ein Vorteil für den Inavolisib-Arm bei dem ausgewählten UE „Lymphopenie“. Da es sich um eine typische Nebenwirkung von Palbociclib handelt ist dieser statistische Vorteil aufgrund der identischen Medikation mit Palbociclib und Fulvestrant in beiden Studienarmen nicht plausibel und wird als nicht systematisch angesehen.

- Beim PT „Neutropenie“, dem häufigsten dokumentierten UE der Studie, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Dies unterstreicht die überwiegend gute Verträglichkeit von Inavolisib im Hinblick auf Myelosuppression, die bei anderen onkologischen Therapien oft therapielimitierend ist.

Zusammengefasst zeigten sich zwar mit der zusätzlichen Gabe von Inavolisib in verschiedenen Endpunkten der generellen und spezifischen Verträglichkeit statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Kontrollarms. Allerdings sind auch folgende Punkte bei der Einordnung des Sicherheitsprofils zu beachten:

- Aus früheren Studienphasen beobachtetes Sicherheitsprofil: Die beschriebenen Ereignisse der spezifischen Verträglichkeit sind für Inavolisib bekannt und in der aktuellen Investigator‘s Brochure (IB) (Version 9) als identifizierte und potentielle Risiken eingestuft. Folglich sind sie vorhersehbar und lassen sich zudem gut detektieren sowie überwachen. Es traten keine unerwarteten oder therapielimitierenden Signale auf.

- Bekannte UE mit guter Handhabbarkeit: Die aufgetretenen UE sind den behandelnden Ärzten aus ihrem Alltag vertraute, bereits allgemein bekannte und auch bei anderen Arzneimitteln weit verbreitete UE. Sie lassen sich daher durch bereits in der klinischen Routine bewährte Therapiemethoden effektiv behandeln.

- Geringer Schweregrad und hohe Reversibilität: Die aufgetretenen UE sind mehrheitlich leicht- bis mittelgradig, nicht-schwerwiegend sowie reversibel; für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der besonders patientenrelevanten schwerwiegenden und schweren UE (UE ≥ Grad 3) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Inavolisib-Arm und dem Kontrollarm festgestellt werden.

- Zeitliche Komponente und Therapiemanagement: Die UE der spezifischen Verträglichkeit traten überwiegend relativ zeitnah zu Beginn der Therapie mit Inavolisib auf und die Rate neuer Ereignisse nahm in den folgenden Monaten ab. Das Wissen um diese zeitliche Komponente macht es sowohl für den Arzt als auch den Patienten einfacher, ihnen mit einer Prophylaxe bzw. einem guten Therapiemanagement zu begegnen.

- Insgesamt niedrige Abbruchrate: Im Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen; ein solcher ist aber durch die Hinzugabe von Inavolisib zur Standardtherapie aus Palbociclib und Fulvestrant nicht weiter überraschend. Bemerkenswert ist dagegen, dass

die Abbruchrate aufgrund von UE im Inavolisib-Arm mit unter 9 % für eine palliative Erstliniensituation relativ niedrig ausfiel. Diese Beobachtung unterstreicht, dass die Prüfärzte und Patienten den Nutzen der Therapie mit Inavolisib den aufgetretenen (überwiegend gut kontrollierbaren) UE gegenüber als bedeutender erachteten.

- Effektive Prophylaxemaßnahmen: Mit Metformin für die „Hyperglykämie“ und Dexamethason-Mundspüllösung für die „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ bestehen bereits jetzt in der klinischen Routine einfach anwendbare, effektive und weit verbreitete Prophylaxen.

Unter Berücksichtigung dieser entscheidenden und für Patienten hoch relevanten Umstände bei der Einordnung des Sicherheitsprofils sowie vor dem Hintergrund, dass kein statistisch signifikanter Unterschied bei den schweren und schwerwiegenden UE zu sehen ist und der Tatsache, dass es sich bei Inavolisib um eine Add-On Therapie handelt, ergibt sich insgesamt **kein Zusatznutzen** in der Nutzendimension Verträglichkeit.

Subgruppen

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

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT INAVO120 (finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**

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

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

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell
c: Stratifizierter Log-Rank-Test
d Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wurde nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.
e: Validierte MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung
f: Validierte MID: 15 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung
g: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell
h: Unstratifizierter Log-Rank-Test

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patienten im Anwendungsgebiet von Inavolisib besteht ein hoher, bislang ungedeckter therapeutischer Bedarf. Aufgrund der klinisch bedeutsamen Risikofaktoren der endokrinen Resistenz und der *PIK3CA*-Mutation zeigen diese Patienten ein deutlich verkürztes Gesamtüberleben verglichen mit Patienten ohne diese Merkmale. Gleichzeitig erhalten bislang alle Patienten im HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, ungeachtet dieser begleitenden Risikofaktoren, die gleiche Standardtherapie. Mit Inavolisib steht nun für diese bislang unzureichend therapierten Patienten eine neue, sehr wirksame und hochspezifische, zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant wird bereits in den maßgebenden nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und gilt somit schon jetzt als neuer Therapiestandard für Patienten mit endokrin resistentem, *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Basierend auf der hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse kann für die randomisierte doppelblinde kontrollierte klinische Studie INAVO120 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zeigt folgende für die Patienten relevante, sowie statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile:

- Eine statistisch signifikante, deutliche Reduktion des Sterberisikos um 33 % bei einer Verlängerung des medianen Überlebens um 7 Monate von 27,0 Monaten im Kontrollarm auf 34,0 Monate im Inavolisib-Arm.

- Eine statistisch signifikante, deutliche Halbierung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes, sowie einer mehr als Verdopplung des medianen PFS von 7,3 Monaten auf 17,2 Monate. Allein das Aufhalten des Progresses ist in diesem Patientenkollektiv bereits klinisch bedeutend und ein patientenrelevanter Faktor.

- Eine statistisch signifikante und deutliche Verlängerung der Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod mit einer Risikoreduktion um mehr als die Hälfte. Im Median benötigten Patienten im Kontrollarm bereits nach etwa einem Jahr eine Chemotherapie, während Patienten im Inavolisib-Arm diese erst nach ungefähr drei Jahren erhielten. Die Notwendigkeit zur Chemotherapie ist ein Indikator für einen rasch progredienten und schweren Krankheitsverlauf und stellt eine gravierende körperliche und seelische Belastung für Patienten dar, da sie in der Regel mit schweren, potentiell irreversiblen Nebenwirkungen einhergeht. Inavolisib verlängert die Zeit bis zur Chemotherapie und führt somit zu einem erheblichen, direkt für den Patienten erlebbaren Vorteil. In der gleichen Zeit bleibt der subjektive Gesundheitszustand der Patienten unter Therapie mit Inavolisib erhalten.

- Mit der Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil wird ein entscheidendes Therapieziel in

dieser schwierigen Indikation erreicht. Aufgetretene Nebenwirkungen waren den behandelnden Ärzten bereits bekannt, antizipierbar und gut handhabbar. Sie wiesen einen größtenteils transienten Charakter auf und wurden somit von den Patienten vor dem Hintergrund der hohen Wirksamkeit toleriert. Durch in der Breite anwendbare und effektive Prophylaxemöglichkeiten lassen sich darüber hinaus Nebenwirkungen teilweise potentiell weiter reduzieren und ihr Schweregrad verringern.

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Inavolisib wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung erwachsener 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[2]).

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).

[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.

Die Zulassung erfolgte basierend auf den Daten der RCT INAVO120, in der Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (jeweils + LHRH-Agonist bei prä-/perimenopausalen Frauen sowie Männern) in der Behandlung von Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit endokriner Resistenz, verglichen wird. Patienten mit ER-negativem Brustkrebs, welche in der Studie eingeschlossen sind, sind vom obigen Anwendungsgebiet ausgeschlossen. Da sie lediglich unter 2 % der Gesamtstudienpopulation ausmachen, wird bei der Ergebnisdarstellung die Gesamtpopulation der Studie dargestellt und nicht auf eine Zulassungspopulation eingeschränkt. Zum Hormonrezeptorstatus werden jedoch Subgruppenanalysen gezeigt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie 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

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie hat am 11. April 2024 mit dem Gemeinsamen Bundesausausschuss 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 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 ergäbe 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:

Die **endokrinen Monotherapien** stellen 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 (siehe dazu auch das vorliegende Modul 3A, Abschnitt 3.1.). 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 von Modul 3A ausführlich 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 werden. Der Einsatz von endokrinen Monotherapien ist in dieser Situation nicht mehr adäquat, und sie sind aus Sicht von Roche daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.

Die Evidenzlage **zur palliativen Therapie von Männern** mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ist insgesamt begrenzt, und prospektiv randomisierte Studien fehlen bisher (2, 5). Die palliative Therapie des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses beim Mann sollte analog zur Behandlung der Frau nach den genannten nationalen und internationalen Leitlinien erfolgen. 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 (siehe dazu auch das vorliegende Modul 3A, Abschnitt 3.1.). 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.

Es ergibt sich folgende **Fragestellung** für die Nutzenbewertung:

Besteht für die Behandlung mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (Intervention) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (ZVT) (jeweils mit einem LHRH-Agonisten bei prä-/perimenopausalen Frauen sowie Männern) im zu bewertenden Anwendungsgebiet ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit?

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt basierend auf den Daten aus der RCT INAVO120, in der Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (jeweils + LHRH-Agonist bei prä-/perimenopausalen Frauen sowie Männern) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte verglichen wird. In der Studie INAVO120 wurden folgende LHRH-Agonisten eingesetzt: Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin. Die ZVT wurde aus Sicht von Roche somit adäquat umgesetzt.

Die vorliegende Aufarbeitung verfolgt das Ziel, die Fragestellung mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren. Die relevante Evidenz zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde durch die im folgenden Abschnitt beschriebenen Kriterien identifiziert und hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann

beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Patientenpopulation	E1	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*.	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten < 18 Jahre
Intervention	E2	Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (zugelassene Dosierung und Anwendung im Anwendungsgebiet)[a]	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung von Inavolisib
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	• Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder • Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder • Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder • Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant[b]	A3	Andere Interventionen

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien	A5	Alle Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatz-informationen Übersichtsartikel oder andere Sekundär-publikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
Sprache	E7	Keine Einschränkung		
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		

*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.
Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten mit ER-positivem Brustkrebs vorgenommen, sondern die Suche bezog sich zunächst auf Patienten mit HR-positivem Brustkrebs. Auch hinsichtlich der Dauer des rezidivfreien Intervalls nach (neo)adjuvanter Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor erfolgte zunächst keine Einschränkung. Sofern eine Studie alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Patienten verfügbar waren.
a: LHRH-Agonisten müssen mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung bei prä-/perimenopausalen Frauen eingesetzt werden. Für männliche Patienten wird eine LHRH-Agonisten-Therapie empfohlen, die mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studie beginnt. Zulässige Wirkstoffe sind Goserelin oder Leuprolid; Triptorelin ist ebenfalls akzeptabel.
b: Zusätzlich wurde auch nach den endokrinen Monotherapien, welche vom G-BA als zusätzliche ZVTen festgelegt worden waren, gesucht.

Patientenpopulation

Inavolisib wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung erwachsener 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[3]).

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 (1). Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten mit ER-positivem Brustkrebs vorgenommen, sondern zunächst nach Patienten mit HR-positivem Brustkrebs gesucht. Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten mit ER-positivem Brustkrebs vorgenommen, sondern die Suche bezog sich zunächst auf Patienten mit HR-positivem Brustkrebs. Auch hinsichtlich der Dauer des rezidivfreien Intervalls nach (neo)adjuvanter Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor erfolgte zunächst keine Einschränkung. Sofern eine Studie alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Patienten verfügbar waren.

Intervention

Einsatz des Wirkstoffs Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant entsprechend der zugelassenen Dosierung und Anwendung im vorliegenden Indikationsgebiet. Bei prä-/perimenopausalen Frauen und bei Männern ist die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten zu kombinieren. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Inavolisib bis zur Krankheitsprogression oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt durchzuführen (1).

Für die Nutzenbewertung wurden Studien betrachtet, in denen Inavolisib gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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] 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.

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie hat am 11. April 2024 mit dem Gemeinsamen Bundesausausschuss (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 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 ergäbe 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:

Die **endokrinen Monotherapien** stellen 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 (siehe dazu auch das vorliegende Modul 3A, Abschnitt 3.1.). 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 von Modul 3A ausführlich 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 werden. Der Einsatz von endokrinen Monotherapien ist in dieser Situation nicht mehr adäquat, und sie sind aus Sicht von Roche daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.

Die Evidenzlage **zur palliativen Therapie von Männern** mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ist insgesamt begrenzt, und prospektiv randomisierte Studien fehlen bisher (2, 5). Die palliative Therapie des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses beim Mann sollte analog zur Behandlung der Frau nach den genannten nationalen und internationalen Leitlinien erfolgen. 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 (siehe dazu auch das vorliegende Modul 3A, Abschnitt 3.1.). 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.

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einer Verbesserung des Gesundheitszustands, einer Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verlängerung des Überlebens, einer Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, 5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 5 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA und § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV daher auf patientenrelevante Zielgrößen in den folgenden Dimensionen Bezug genommen werden (6, 18, 19)

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

Für die Nutzenbewertung wurden nur Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem Endpunkt berichten, der diesen Kategorien entspricht. Eine detaillierte Begründung für die Wahl der betrachteten Endpunkte, deren Patientenrelevanz und Validität befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Für die Nutzenbewertung von Inavolisib soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Sobald die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz als gesichert identifiziert galt, wurden Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen aus der Bewertung ausgeschlossen.

RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO) (20, 21).

Publikationstyp

Voraussetzung für den Einschluss war die Verfügbarkeit von Vollpublikationen, Ergebnissen aus Studienregistern, Synopsen oder Studienberichten. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Sprache

Hinsichtlich der Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Studiendauer

Die Studiendauer stellt bei onkologischen Indikationen keine unabhängige Größe dar, weil sie vom Auftreten der Ereignisse abhängt. Daher erfolgt keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer.

Die Beantwortung der Fragestellung aus Abschnitt 4.2.1 erfolgt basierend auf den Daten aus der RCT INAVO120, in der Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (jeweils + LHRH-Agonist bei prä-/perimenopausalen Frauen sowie Männern) in der Behandlung von Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit endokriner Resistenz, unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte verglichen wird. In der Studie INAVO120 wurden folgende LHRH-Agonisten eingesetzt: Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin. Die ZVT wurde aus Sicht von Roche somit adäquat umgesetzt.

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 15.05.2025 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank CENTRAL „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, optimiert an die Syntax der jeweiligen Datenbank sowie an die Suchoberfläche, verwendet. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von Ovid® abgefragt, die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages.

Die Suchstrategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen jeweils aus den zwei Blöcken Intervention und Studientyp. In CENTRAL wurde nur nach der Intervention gesucht, eine Einschränkung auf den Studientyp wurde nicht vorgenommen.

Bei den Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden die Suchstrategien mittels aktueller validierter Filter auf RCT eingeschränkt (21).Weitere Einschränkungen (z. B. Sprache) wurden nicht vorgenommen. Die einzelnen Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die systematische Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 15.05.2025 den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov und EU-CTR durchgeführt. Auf eine Suche über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der

Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) wurde nach Veröffentlichung des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) Arbeitspapiers: „Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal“, verzichtet (22, 23). Zusätzlich wurde in CTIS gesucht. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche des jeweiligen Studienregisters, verwendet. Weitere Einschränkungen in den Datenbanken wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 dokumentiert, die Ergebnisse der Studienregistersuche in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Das Suchportal der EMA wurde am 19.05.2025 mittels der „Advanced search“ nach dem zu bewertenden Arzneimittel bei „Active substance name /INN“ durchsucht. Ergänzend wurde bei der Basissuche nach „Breast cancer“ gesucht. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

Am 31. August 2020 wurde das bisherige Arzneimittel-Informationssystem AMIS durch AMIce abgelöst. AMIce wurde am 19.05.2025 nach dem zu bewertenden Arzneimittel in den Feldern ‚Stoffname‘ und ‚Anwendungsgebiete‘ durchsucht. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Webseite des G-BA wurde am 15.05.2025 mittels des Suchfelds nach dem Wirkstoff durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffen gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Duplikate bereinigt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem ersten Schritt wurde die Relevanzbeurteilung anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel/Abstracts) bzw. der Studienregistereinträge durchgeführt. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-C1. Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, voneinander abweichende Bewertungen der beiden Reviewer wurden durch Diskussion geklärt. Für die Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern beurteilt (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D1).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und

zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studie INAVO120 erfolgte anhand der Studienprotokolle, der SAP und der klinischen Studienberichte in zwei Schritten: Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Person
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern gelöst. Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials sind tabellarisch in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zusammengefasst.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[5]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[6] bzw. STROBE-Statements[7] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie INAVO120 erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards.

Hierfür wurden die Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements dargestellt (siehe Anhang 4-E). Auf Basis der Angaben in Studienprotokoll, Analyseplan, Studienberichte inklusive eventueller Addenda und zusätzlicher Analysen wurden alle Informationen zum Studiendesign und zu den Ergebnissen extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie wurden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

[5] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[6] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[7] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Populationen

Inavolisib wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung erwachsener 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[8]).

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).

Die Zulassung erfolgte basierend auf den Daten der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, Randomized controlled trial) INAVO120, in der Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (jeweils + LHRH-Agonist bei prä-/perimenopausalen Frauen sowie Männern) in der Behandlung von Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit endokriner Resistenz, verglichen wird. Patienten mit ER-negativem Brustkrebs, welche in der Studie eingeschlossen sind, sind vom obigen Anwendungsgebiet ausgeschlossen. Da sie lediglich unter 2 % der Gesamtstudienpopulation ausmachen, wird bei der Ergebnisdarstellung die Gesamtpopulation der Studie dargestellt und nicht auf eine Zulassungspopulation eingeschränkt. Zum Hormonrezeptorstatus werden jedoch Subgruppenanalysen gezeigt.

Folgende Analysepopulationen wurden für die Studie INAVO120 im Protokoll definiert:

Full-Analysis-Set (FAS-Population)

Die FAS-Population ist die Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und der patientenberichteten Endpunkte und umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden. Gemäß dem Intention to treat (ITT)-Prinzip wurden die Patienten entsprechend ihrer

[8] 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.

Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Demnach entspricht die FAS-Population der ITT-Population.

Safety-Analysis-Set (SAS-Population)

Die SAS-Population ist die Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Für die Auswertungen werden die Patienten entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert („as treated"). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Inavolisib erhielten, werden dem Inavolisib-Arm zugeordnet (auch wenn dies fälschlicherweise geschah). Ein Patient, der dem Placebo-Arm zugeordnet wurde, erhielt irrtümlich mindestens eine Dosis Inavolisib und wurde daher für die Verträglichkeitsanalysen der **SAS-Population** des Inavolisib-Arms zugeordnet. Ein anderer Patient des Inavolisib-Arms wurde aus dem SAS ausgeschlossen, da keine Behandlung mit jeglichem Prüfpräparat erfolgte (zurückgezogene Einverständniserklärung).

FAS-Population N = 325:

- Inavolisib-Arm: N = 161
- Kontrollarm: N = 164

SAS-Population N = 324:[9]

- Inavolisib-Arm: N = 161
- Kontrollarm: N = 163

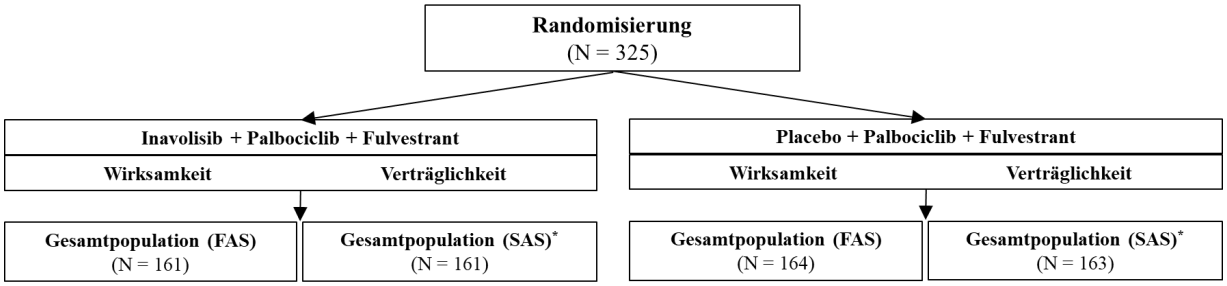


Abbildung 1: Übersicht über die Analysepopulationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit

* Ein Patient, der dem Placebo-Arm zugeordnet wurde, erhielt irrtümlich mindestens eine Dosis Inavolisib und wurde daher für die Verträglichkeitsanalysen der **SAS-Population** des Inavolisib-Arms zugeordnet. Ein anderer Patient des Inavolisib-Arms wurde aus dem SAS ausgeschlossen, da keine Behandlung mit jeglichem Prüfpräparat erfolgte (zurückgezogene Einverständniserklärung).

[9] Die SAS-Population wurde im Vergleich zum ersten Datenschnitt vom **29. September 2023** aktualisiert (zuvor 162 Patienten in beiden Armen), da die ursprüngliche Behandlung eines Patienten, der dem Placebo-Arm zugeordnet war, fälschlicherweise als Patient des Inavolisib-Arms dokumentiert worden war.

Patientencharakteristika

Die Beschreibung der Patientencharakteristika in der für die Bewertung relevanten Studie INAVO120 umfasst demographische Charakteristika wie Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit der Patienten sowie krankheitsspezifische Merkmale zur Erfassung der Krankheitsschwere.

Folgende therapierelevante Merkmale werden in den vorgesehenen Abschnitten dargestellt:

1. Demographische und allgemeine Charakteristika
   - Alter
   - Altersgruppe
   - Geschlecht
   - Ethnische Zugehörigkeit (Race)
   - Ethnizität (Ethnicity)
   - Geografische Region (IxRS)
   - Baseline ECOG-Status
   - Postmenopausaler Status bei Randomisierung
   - Baseline Nüchternglukosespiegel
   - Baseline HbA1c
2. Krankheitscharakteristika
   - Viszerale Erkrankung per eCRF
   - Viszerale Erkrankung per IxRS
   - Endokrine Resistenz per eCRF
   - Endokrine Resistenz per IxRS
   - Krankheitsstadium (AJCC Klassifikation) bei Erstdiagnose
   - Zeit seit Erstdiagnose (Tage)
   - Krankheitsstatus bei Studienbeginn
   - Anzahl befallener Organe pro Patient (erfasst durch Prüfarzt)
   - Anzahl befallener Organe pro Patient (erfasst durch Prüfarzt) als Kategorie
   - Lebermetastasen
   - Lungenmetastasen
   - ZNS-Metastasen
   - Knochenmetastasen

- Ausschließlich Knochenmetastasen
- Lymphknotenmetastasen
- Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie
- Vorherige (neo)adjuvante Therapie mit CDK 4/6-Inhibitor
- Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie
- Art der vorherigen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie
- HER2-Rezeptorstatus
- Hormonrezeptorstatus

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der aktuellen VerfO des G-BA (5. Abschnitt: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) sollen für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, welche entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden (6). Nachfolgend werden die im vorliegenden Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte bezüglich ihrer Operationalisierung und Patientenrelevanz sowie ihrer Validität beschrieben und bewertet.

Mortalität:

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Operationalisierung: Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache.

Zensierung: Für das Gesamtüberleben werden Patienten ohne Sterbedatum an dem Tag zensiert, an dem der Patient nachweislich zuletzt am Leben war. Bei Patienten, für die keine Daten nach Baseline verfügbar sind, wird das Gesamtüberleben zum Tag der Randomisierung zensiert.

Bewertung: Das Gesamtüberleben stellt eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar. Dies entspricht der Definition dieses Endpunkts in den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Definition EMA/FDA: ‚time from randomization to death from any cause') (24, 25).

Das Gesamtüberleben ist einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und eines der wichtigsten Ziele der Therapieansätze für die palliative Behandlung einer fortgeschrittenen onkologischen Erkrankung. Die eindeutige Definition und Dokumentation sowie die implizierte Risiko-/

Nutzen-Abwägung dieses Endpunktes führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als aussagekräftiger Endpunkt anerkannt wird (24–26).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS)

Operationalisierung: PFS ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression (PD, Progressive disease) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt. Krankheitsprogression wird durch den Prüfarzt auf Basis der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 bestimmt.

Zensierung: Patienten, bei denen keine dokumentierte Krankheitsprogression vorliegt und die nicht gestorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung durch den Prüfarzt zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Bewertung: Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Inavolisib umfasst Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung. Für diese Patienten existiert momentan keine kurative Therapie, und eine Heilung ist im palliativen Setting nicht mehr zu erwarten. Im Vordergrund der palliativen Therapie steht daher eine möglichst deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und damit der Erhalt des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität (7). Dadurch kann auch ein Erhalt der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden. Eine Krankheitsprogression ist immer ein einschneidendes Ereignis für einen Patienten und bedeutet eine psychische Belastung (27). Sie erfordert neben möglichen weiteren Operationen eine Umstellung der systemischen Therapie und belastet damit den Patienten durch weitere Nebenwirkungen und Folgekomplikationen zusätzlich. All dies ist unmittelbar patientenrelevant.

Die EMA bewertet ein verlängertes PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (25). Die Vorteile des Endpunktes PFS liegen gemäß der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) darin, dass dieser vor einem möglichen Überlebensvorteil bestimmt werden kann und in seiner Aussagekraft nicht durch antineoplastische Folgetherapien beeinträchtigt wird (24). Einen Progress der Erkrankung allein auf Basis der Krankheitssymptomatik festzustellen, wie es vom G-BA gefordert wird, und nicht wie in der Praxis üblich nach RECIST V1.1., würde durch das teilweise Vorliegen unspezifischer Symptome bei den Patienten mit Brustkrebs (je nach Metastasen-Lokalisation) zu einer nicht vertretbaren Verzögerung der Diagnose und des damit erforderlichen Therapiewechsels führen, mit möglicherweise gravierenden Auswirkungen für die Patienten.

So definiert die S3-Leitlinie der AWMF für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ausdrücklich die Bildgebung als Steuerungsmaßnahme einer systemischen Therapie im metastasierten Stadium (13). Daher wird die robuste Operationalisierung des Endpunktes PFS mittels bildgebender Verfahren und anhand der

standardisierten und etablierten RECIST-Kriterien im vorliegenden Fall als adäquat angesehen. Auch die DGHO sowie die AGO betrachten das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, der bei der Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (13, 28). Studien bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen zeigen zudem einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patienten (29–32). Damit wird die Patientenrelevanz von progressionsfreiem Überleben auch aus Patientenperspektive bestätigt (33).

Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod

Operationalisierung: Die Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und erster Chemotherapie nach Absetzen der Studienmedikation oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt.

Zensierung: Für die Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod werden Patienten ohne Sterbedatum oder Startdatum der Chemotherapie an dem Tag zensiert, an dem der Patient nachweislich zuletzt am Leben war. Patienten, für die keine Daten nach Baseline verfügbar sind, werden zum Tag der Randomisierung zensiert.

Bewertung: Die Verlängerung der Zeit bis zum Einsatz einer Chemotherapie stellt in der Behandlung von Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs ein wesentliches Therapieziel dar, da dies mit zahlreichen patientenrelevanten Vorteilen einhergeht. Ein zentraler Aspekt ist die psychische Belastung, da viele Patienten die Ankündigung und Durchführung einer Chemotherapie als eine der schwerwiegendsten Erfahrungen im Krankheitsverlauf empfinden, oft sogar als belastender als die ursprüngliche Diagnose. So berichtet die Deutsche Krebsgesellschaft, dass bereits die Ankündigung einer Chemotherapie bei vielen Patienten Stress und Ängste auslöst, da sie mit starken Nebenwirkungen verbunden sein kann (27). Eine deutsche Studie mit der Fragestellung nach psychisch belastenden Faktoren bei Brustkrebspatientinnen zeigt, dass über 67 % der befragten Brustkrebspatientinnen eine ohnehin deutlich erhöhte psychische Belastung aufweisen, wobei die Therapie mit einer Chemotherapie einen der Faktoren für die Zunahme derselben darstellt (9–11).

Vergleiche zwischen endokriner Therapie und Chemotherapie zeigen konsistent, dass Patienten unter Chemotherapie eine geringere Lebensqualität aufweisen und häufiger depressive Symptome entwickeln (32). Dies wird durch weitere Analysen bestätigt, die bei HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität, größere Zufriedenheit und weniger Nebenwirkungen unter endokriner Therapie im Vergleich zur Chemotherapie belegen (33). Auch eine Real-World-Studie zeigte eine höhere Belastung und häufigere Symptome wie Fatigue, Schlafstörungen und emotionale Belastung sowie stärkere Einschränkungen im Alltag bei Chemotherapiepatienten (9). Die gefühlte Belastung im Alltag ist bei Chemotherapiepatienten oft höher, manifestiert in den genannten Symptomen und stärkeren Einschränkungen. Häufige Krankenhausaufenthalte im Rahmen intravenöser Chemotherapien können zudem die Autonomie und Teilhabe der Patienten beeinträchtigen und das Gefühl der Abhängigkeit verstärken, was sich negativ auf die Lebensqualität auswirkt. Die aktuelle S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" betont, dass

supportive Maßnahmen darauf abzielen, die Lebensqualität zu verbessern und therapiebedingte Nebenwirkungen zu reduzieren (10, 11, 34).

Die Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie ist in der Regel bei einem symptomatischen Progress mit hohem Remissionsdruckangezeigt, d.h. dann, wenn die Prognose schlecht ist und eine hohe Symptombelastung vorliegt. Ein entscheidender Punkt dabei ist, dass die Aussicht auf eine Chemotherapie folglich oft als Signal eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums wahrgenommen wird, was die emotionale Belastung zusätzlich verstärkt. Die Notwendigkeit einer zytotoxischen Chemotherapie signalisiert den Patienten daher, dass ein schwereres und weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium erreicht ist und die vorhandenen Therapiemöglichkeiten stark limitiert sind (35).

Es lässt sich festhalten, dass die Hinauszögerung der Chemotherapie ein wichtiges Therapieziel darstellt (35), da sie das Potenzial birgt, das Risiko für Nebenwirkungen und psychosoziale Belastungen zu reduzieren und somit die Lebensqualität der Patientinnen zu erhalten (12). Darüber hinaus kann die Vermeidung von langfristigen und zumeist irreversiblen Spätfolgen der Chemotherapie, wie Zweitmalignomen, Fatigue-Syndrom, Kardio- und Neurotoxizität sowie psychischen Belastungen das Gesamtüberleben positiv beeinflussen und den Bedarf an Präventions- und Rehabilitationsmaßnahmen verringern (36, 37).

Der G-BA hat bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Mammakarzinom den Endpunkt Zeit bis zur ersten Chemotherapie kommentiert (36, 38, 39). Für Patienten die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, sieht der G-BA die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie als grundsätzlich relevant an. Der G-BA unterstreicht hierbei die Bedeutung des Hinauszögerns einer Chemotherapie als wichtiges Behandlungsziel, insbesondere im palliativen Kontext (36, 37).

Zusammenfassend stellt die Verzögerung einer oftmals nebenwirkungsreichen, belastenden Chemotherapie eine entscheidende Möglichkeit dar, die Lebensqualität von Brustkrebspatienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu bewahren, Langzeitfolgen zu verhindern und die Behandlung patientenorientiert zu gestalten. Die Hinauszögerung einer Chemotherapie ist daher ein zentrales Ziel in der palliativen Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Brustkrebses. Der Endpunkt Zeit bis zur Chemotherapie ist damit direkt patientenrelevant.

Zeit bis zum ersten Auftreten eines skelettalen Ereignisses (Skeletal-Related-Event, SRE)

Operationalisierung: Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines SRE. Ein SRE ist eine pathologische Fraktur, eine Strahlentherapie am Knochen, eine krebsbedingte Operation am Knochen oder eine Rückenmarkskompression.

Zensierung: Patienten, bei denen kein SRE aufgetreten ist, werden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Bewertung: Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom ist eine Lokalisierung der Metastasen im Skelett mit über 50% am häufigsten (13). Der Endpunkt "Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignisses" (SRE) ist für Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs von großer Relevanz, da ein SRE sowohl die Lebensqualität als auch das Gesamtüberleben beeinflusst. SREs, wie Knochenbrüche oder Wirbelkörperkompressionen, können erhebliche Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen verursachen; eine längere Zeit bis zum ersten SRE ist oft mit einer besseren Lebensqualität verbunden. Zudem zeigen Studien, dass eine Verzögerung dieser Ereignisse häufig mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert ist, da Patienten, die weniger skelettale Ereignisse erleben, häufig stabilere Krankheitsverläufe aufweisen.

Das Auftreten von SREs kann zudem Hinweise auf den Krankheitsfortschritt geben, was eine Anpassung der Therapie erforderlich machen kann. (40).

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Operationalisierung: Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der validierten Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) und EORTC QLQ-BR23 (Version 1.0) für die Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität und Symptomatik der Erkrankung herangezogen.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde durch die EORTC Quality of Life Group (QLG) speziell zur Erfassung patientenberichteter Ergebnisse (patient-reported outcomes, PRO) von Krebspatienten entwickelt und validiert (41). Er umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) sowie die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. Der EORTC QLQ-C30 bildet das Kernmodul des modularen EORTC-Fragebogensystems, das üblicherweise durch zusätzliche krankheits- und/oder behandlungsspezifische Fragebögen komplettiert wird (41).

Für die Erfassung spezifischer Aspekte von Lebensqualität und Symptomen bei Patienten mit Brustkrebs wird das Modul EORTC QLQ-BR23 eingesetzt. Dieser validierte Fragebogen beinhaltet insgesamt 23 Fragen aus den vier Dimensionen Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive sowie drei Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich) und das Item Belastung durch Haarausfall (42).

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wird von den Patienten zu Studienbeginn (d. h. am ersten Tag von Zyklus 1), am ersten Tag der Zyklen 2 und 3 und am ersten Tag jedes zweiten Zyklus ab Zyklus 5 (d. h., Zyklus 5, Zyklus 7 usw.) und bei der Visite zum Behandlungsabbruch ausgefüllt. Während der Nachbeobachtung (Post-treatment follow-up) wird der EORTC QLQ-

C30 in den ersten 2 Jahren alle 8 Wochen ausgefüllt, danach alle 12 Wochen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression.

Der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen wird von den Patienten zu Studienbeginn (d. h. am ersten Tag von Zyklus 1), am ersten Tag der Zyklen 5, 11 und 17 und danach alle 6 Zyklen (Zyklus 23, Zyklus 29 usw.) bis Zyklus 47 und bei der Visite zum Behandlungsabbruch ausgefüllt. Während der Nachbeobachtung (Post-treatment follow-up) wird der EORTC QLQ-BR23 in den ersten zwei Jahren alle acht Wochen ausgefüllt, danach alle zwölf Wochen bis zur Krankheitsprogression. Während dieser Zyklen wird der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen unmittelbar nach dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen ausgefüllt.

Die Patienten füllen die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt, vor Erhalt der Studienmedikation und bevor sie Informationen über ihren Krankheitszustand erhalten aus.

Beide Fragebögen werden gemäß des Scoring Manuals ausgewertet (43). Die Fragebögen beinhalten eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von ‚überhaupt nicht' bis ‚sehr' für die Funktions- und Symptomskalen und -items und eine 7-Punkt-Skala zur Erfassung der globalen Gesundheit und globalen Lebensqualität. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet und die Werte für Subskalen und Einzelitems werden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Für die Symptomskalen/-items entsprechen höhere Werte einer größeren und niedrigere Werte einer geringeren Ausprägung eines Symptoms (43). Als patientenindividuelle minimale Differenz (Minimal Important Difference, MID), ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, wird gemäß der publizierten Literatur und früheren Bewertungen des G-BA ein Wert von 10 Punkten benutzt (36, 44–49).

Die Ergebnisse der Symptomskalen und Items werden als TTE-Analysen (Zeit bis zur ersten unbestätigten Verschlechterung) dargestellt. Dabei liegt ein Ereignis einer klinisch relevanten Verschlechterung vor, wenn zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eines Patienten eine Verschlechterung um mindestens die MID (entsprechend einer Zunahme des Scores um 10 Punkte) gegenüber dem Ausgangswert besteht.

Für die Bewertung der Symptomatik in der Kategorie Morbidität werden die drei Symptomskalen "Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz" und fünf Einzel-Items "Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe" des Fragebogen EORTC QLQ-C30 und die drei Symptomskalen des brustkrebsspezifischen Moduls EORTC QLQ-BR23 „Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich" sowie das Item „Belastung durch Haarausfall" berücksichtigt. Das Item „finanzielle Schwierigkeiten" des EORTC QLQ-C30 wird der Vollständigkeit halber dargestellt, fließt jedoch nicht in die Bewertung ein, da es sich dabei nicht um ein klinisches Symptom handelt.

Zensierung: Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten, wurden zum letzten bekannten Beurteilungsdatum zensiert, falls eine Beurteilung nach Studienbeginn erfolgt war. Lag keine Beurteilung nach Studienbeginn vor, wurden die Patienten am Tag der Randomisierung zensiert.

Bewertung: Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung in der Symptomatik ist gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein patientenrelevanter Therapieeffekt und gilt auch gemäß IQWiG-Methodenpapier und G-BA-Verfahrensordnung als patientenrelevant (6, 18, 20). In der Kategorie Morbidität werden dabei patientenrelevante krankheitsspezifische Symptome als patientenrelevante Endpunkte angesehen (20). Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Gerade bei diesen Patienten ist es wichtig, eine Verschlechterung der Symptomatik zu vermeiden. Symptome sind in der Regel durch den Patienten subjektiv erfahrene Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die durch die Erkrankung selbst oder aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Diese therapiebedingten Nebenwirkungen spiegeln sich i.d.R. auch im Verträglichkeitsprofil wider und sind somit zusätzlich überlappend in der Endpunktkategorie ‚Verträglichkeit' über die vom Arzt beurteilten unerwünschten Ereignisse erfasst. Eine eindeutige Zuordnung in die Kategorie Morbidität oder in die Kategorie Verträglichkeit ist aufgrund dieser Überlappung mitunter nicht möglich. Da es sich jedoch um für den Patienten spürbare Ereignisse handelt, sind diese zweifelsfrei als patientenrelevant zu werten.

Die beiden zur Bewertung der Symptomatik verwendeten Messinstrumente sind validiert und wurden bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Mammakarzinom akzeptiert (36, 50–52). Veränderungen in der Symptomatik von mindestens zehn Punkten gelten als klinisch relevant (36, 46–49).

Schmerzansprechen mittels Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)

Operationalisierung: Der BPI-SF ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der Schmerzintensität (4 Skalen) und der Beeinträchtigung durch den Schmerz (7 Skalen). Der BPI-SF besteht aus 9 Fragen, die auf einer 11-Punkte-Skala bewertet werden (0 = kein Schmerz bzw. keine Beeinträchtigung; 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz bzw. vollständige Beeinträchtigung) (53).

Aufgrund der Erfassung des Schmerzes innerhalb einer Woche anstelle von innerhalb 24h wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Operationalisierung: Der EQ-5D ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung der präferenzbasierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das von der EuroQoL Group entwickelt wurde. Die EQ-5D VAS stellt eine visuelle Analogskala dar, anhand deren die Patienten ihren subjektiven Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala angeben können. Die Skala reicht von 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) Punkte. Der subjektive Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung des Wertes um 15 Punkte auf der visuellen Analogskala.

Der Fragebogen EQ-5D in der Version 5L wurde von den Patienten zu Studienbeginn (d. h. am ersten Tag von Zyklus 1), am ersten Tag der Zyklen 2 und 3 und am ersten Tag jedes zweiten Zyklus ab Zyklus 5 (d. h. Zyklus 5, Zyklus 7 usw.) und bei der Visite zum Behandlungsabbruch ausgefüllt. Während der Nachbeobachtung (Post-treatment follow-up) wird der EQ-5D in den ersten zwei Jahren alle acht Wochen ausgefüllt, danach alle zwölf Wochen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression.

Zensierung: Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten, wurden zum letzten bekannten Beurteilungsdatum zensiert, falls eine Beurteilung nach Studienbeginn erfolgt war. Lag keine Beurteilung nach Studienbeginn vor, wurden die Patienten am Tag der Randomisierung zensiert.

Bewertung: Die EQ-5D VAS stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustandes dar, welches den klinischen Verlauf der Erkrankung und das Gesamtüberleben wiederspiegelt (14–17) und daher in onkologischen Studien oft zum Einsatz kommt (54). Die persönliche Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands durch den Patienten selbst ist ein direktes Maß für die Morbidität. Die Veränderung des Gesundheitszustands stellt gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV einen patientenrelevanten Therapieeffekt dar (19). Das zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustands verwendete Messinstrument ist hinreichend validiert und wurde bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Mammakarzinom akzeptiert (55–57). Veränderungen des subjektiven Gesundheitszustands um mindestens 15 Punkte wurden als klinisch relevant betrachtet (20). Zu den Erhebungszeitpunkten siehe die entsprechenden Tabellen zur Operationalisierung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Operationalisierung: Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im vorliegenden Dossier die fünf Funktionsskalen ‚körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotio¬nale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion‘ und der globale Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie die vier Funktionsskalen bzw. -items ‚Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive‘ des brustkrebsspezifischen Moduls EORTC QLQ-BR23 herangezogen.

Wie bereits in der Operationalisierung der patientenberichteten Symptomatik unter der Kategorie Morbidität beschrieben wird der EORTC QLQ-C30-Fragebogen von den Patienten zu Studienbeginn (d. h. am ersten Tag von Zyklus 1), am ersten Tag der Zyklen 2 und 3 und am ersten Tag jedes zweiten Zyklus ab Zyklus 5 (d. h., Zyklus 5, Zyklus 7 usw.) und bei der Visite zum Behandlungsabbruch ausgefüllt. Während der Nachbeobachtung (Post-treatment follow-up) wird der EORTC QLQ-C30 in den ersten zwei Jahren alle acht Wochen ausgefüllt, danach alle zwölf Wochen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression.

Der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen wird von den Patienten zu Studienbeginn (d. h. am ersten Tag von Zyklus 1), am ersten Tag der Zyklen 5, 11 und 17 und danach alle 6 Zyklen (Zyklus

23, Zyklus 29 usw.) bis Zyklus 47 und bei der Visite zum Behandlungsabbruch ausgefüllt. Während der Nachbeobachtung (Post-treatment follow-up) wird der EORTC QLQ-BR23 in den ersten zwei Jahren alle acht Wochen ausgefüllt, danach alle zwölf Wochen bis zur Krankheitsprogression. Während dieser Zyklen wird der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen unmittelbar nach dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen ausgefüllt.

Die Patienten füllen die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt, vor Erhalt der Studienmedikation und bevor sie Informationen über ihren Krankheitszustand erhalten, aus.

Wie ebenfalls zuvor in der Operationalisierung der patientenberichteten Symptomatik unter der Kategorie Morbidität beschrieben werden beide Fragebögen gemäß dem gültigen Scoring-Manual ausgewertet. Die einzelnen Komponenten der Fragebögen werden separat ausgewertet und die Werte für Subskalen und Einzelitems jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Für die Funktionsskalen bzw. -items und die globale Lebensqualität repräsentieren höhere Werte eine bessere und niedrigere Werte eine schlechtere Funktion/Lebensqualität (43). Die Ergebnisse der Funktionsskalen und Items werden als TTE-Analysen (Zeit bis zur ersten unbestätigten Verschlechterung) dargestellt. Dabei wird ein Patient innerhalb einer Skala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die MID gegenüber dem Ausgangswert aufweist. Gemäß der publizierten Literatur und früherer Bewertungen des G-BA werden 10 Punkte als MID und damit als Schwellenwert für klinische Relevanz festgesetzt (36, 44–49).

Zensierung: Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten, wurden zum letzten bekannten Beurteilungsdatum zensiert, falls eine Beurteilung nach Studienbeginn erfolgt war. Lag keine Beurteilung nach Studienbeginn vor, wurden die Patienten am Tag der Randomisierung zensiert.

Bewertung: Die möglichst deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, und damit der Erhalt des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität, zählen beim lokal fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen. Sowohl die maligne fortgeschrittene Grunderkrankung als auch die onkologische Therapie können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In der palliativen Situation gilt es als Behandlungserfolg, wenn die Verschlechterung der Lebensqualität verhindert oder verzögert wird. Die direkt von Patienten berichtete Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gelten gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung als patientenrelevant (6, 18, 20).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung im optimalen Fall verbessert oder zumindest auf demselben Niveau erhalten werden (58). Die Lebensqualität soll in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst werden (20). Diese Anforderungen sind für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BR23 erfüllt. Beide Fragebögen gelten als durch zahlreiche Validierungsstudien sehr gut validierte Instrumente und zählen zusammen mit den entsprechenden Fragebögen der

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Gruppe zu den am häufigsten in onkologischen Studien eingesetzten und am weitesten entwickelten Instrumenten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebspatienten (59). Beide Fragebögen sowie die MID von 10 Punkten haben G-BA und IQWiG bereits in frühen Nutzenbewertungen beim Mammakarzinom akzeptiert (36, 50, 52, 55, 60).

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteilige oder unbeabsichtigte medizinische Ereignisse bei Patienten, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 27.1) kodiert (61). Die UE wurden nach Häufigkeit und ihrem Grad gemäß CTCAE des NCI, Version 5.0 dargestellt (62) und durch Time-to-event (TTE)-Analysen ausgewertet.

Für die Time-to-event (TTE)-Analysen wurde das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses in der jeweiligen Schweregradkategorie verwendet; auch dann, wenn dieses UE mehrfach mit verschiedenen Schweregraden berichtet wurde. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation aufgetreten waren. Daten von Patienten, die kein beobachtetes unerwünschtes Ereignis hatten, wurden mit dem Ende der minimalen Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse zensiert.

Die Operationalisierungen werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 detailliert beschrieben.

Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus den folgenden Analysen ab:

- Patienten mit (jeglichem) UE
- Patienten mit UE Grad ≥ 3
    - Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE

Die spezifische Verträglichkeit leitet sich aus den folgenden Endpunkten ab:

- Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI)

UE von speziellem Interesse wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation und auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten (63). Diese UE von speziellem Interesse stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse für die Einschätzung des Sicherheitsprofils der zu bewertenden Substanz essenziell ist. Die Definition der AESI wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. Sie werden durch Roche Standard AEGT, Systemorganklassen (SOC,

System Organ Class), standardisierte MedDRA-Abfragen (Queries) (SMQ) sowie zusätzlich durch speziell definierte Kriterien operationalisiert.

- Patienten mit ausgewählten UE (Selected AE)

Über die UE von speziellem Interesse hinausgehend wurden im Studienbericht (CSR) ausgewählte UE (selected AE) definiert, die auf den UE von speziellem Interesse basieren, die aber auch das sich entwickelnde Wissen über Inavolisib und sein Sicherheitsprofil berücksichtigen. Die Definition der ausgewählten UE wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. Sie werden durch Roche Standard AEGT, SOC, SMQ sowie zusätzlich durch speziell definierte Kriterien operationalisiert.

Zusätzliche Analysen: Für einen Teil der ausgewählten UE mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Studienarmen mit Vorteil für den Kontrollarm (Hyperglykämie, Diarrhoe, Erbrechen, Stomatitis oder Schleimhautentzündung, Thrombozytopenie und okuläre Toxizitäten) wurden über die regulären Auswertungen hinaus zusätzliche Analysen angefordert. Diese basieren auf der Operationalisierung der jeweiligen Ereignisse als „ausgewählte UE“ im Sinne der Definitionen in Modul 4A und ermöglichen eine vertiefte Betrachtung der medianen Zeit bis zum erstmaligen Auftreten sowie der zeitlichen Dynamik der Inzidenzraten (siehe dazu auch separater Anhang 4-G).

Bewertung: Nebenwirkungen sind nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV, IQWiG-Methodenpapier und G-BA patientenrelevante therapiebedingte Effekte (6, 18, 20). Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten belasten können.

Die Patienten der Zielpopulation befinden sich in einer palliativen Situation. Sie weisen entweder einen lokal fortgeschrittenen Brustkrebs oder bereits Fernmetastasen auf. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten bereits durch ihre Grunderkrankung beeinträchtigt sind. Daher ist es von großer Bedeutung, ihre zusätzliche Belastung durch die Therapie so klein wie möglich zu halten. Wenn, wie im Falle von Inavolisib im vorliegenden Anwendungsgebiet, die systemische Therapie um ein zusätzliches Medikament erweitert wird, ist dieses u.a. danach zu beurteilen, welche zusätzlichen unerwünschten Wirkungen es hervorruft, die den Patienten belasten könnten.

In der Kategorie ‚Verträglichkeit‘ sind in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen beispielsweise nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Demgegenüber ist bei unerwünschten Ereignissen höherer Schweregrade (z.B. ≥Grad 3 NCI-CTCAE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen sowie UE von speziellem Interesse (AESI) und ausgewählte UE unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten immer differenziert vor dem Hintergrund der Krankheitssituation bewertet werden. Bei der systemischen Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs sind sie der Chance auf ein längeres Überleben bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität gegenüberzustellen. Dabei sollten die Behandelbarkeit und Reversibilität von UEs in die Beurteilung mit einfließen.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-KI und p-Werte dargestellt.

Stratifizierung

Für die Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte zur FAS, wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Viszerale Erkrankung, Endokrine Resistenz und Geografische Region in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Für die Auswertungen für alle Verträglichkeitsendpunkte wurde dieselbe Methodik verwendet, allerdings wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen, da zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um auch hier die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event-Analysen

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt.

Die Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden. Im Studienbericht wurde die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten bestätigten Verschlechterung in einer Symptomskala verwendet, während für die Analysen im vorliegenden Dossier die unbestätigte Verschlechterung betrachtet wird.

Analyse patientenberichteter Endpunkte

Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, und EQ-5D VAS wurden die metrisch skalierten Subskalen mittels TTE-Analysen auf Basis von validierten oder etablierten Schwellenwerten (MID) dargestellt. Alle Analysen basieren auf dem Zeitraum von Randomisierung bis zu 12 Wochen im Follow-up nach Progression.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen wurden die Verträglichkeitsendpunkte mit der (oben beschriebenen) TTE-Analyse ausgewertet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Ereignis. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Die Inzidenzen für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwerekategorie verwendet wurde. Demgegenüber zählt der Studienbericht jedes Ereignis grundsätzlich nur in der höchsten Schwerekategorie.

Für einen Teil der o.g. ausgewählten UE, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt wurde, erfolgte zusätzlich eine deskriptive Darstellung der medianen Zeit bis zum erstmaligen Auftreten sowie der monatlichen Häufigkeit der UEs pro Patientenmonat über den Studienverlauf.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, wurden Tests auf Interaktionen (Likelihood Ratio Test) durchgeführt. Subgruppenkategorien wie „fehlend“ oder „unbekannt“ wurden für die Berechnung des p-Wertes ausgeschlossen. Für eine belastbare Analyse von möglichen Unterschieden der Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen muss eine ausreichend hohe Patientenzahl vorhanden sein. Daher wurden Subgruppen und entsprechend Tests auf Interaktion nur dann in den kombinatorischen Überlegungen berücksichtigt, wenn die Subgruppenkategorien über alle Studienarme hinweg jeweils mindestens zehn Patienten umfassen und jeweils mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[10] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[11] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[12, 10] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird deshalb auf die Darstellung und Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen verzichtet.

[10] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[11] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[12] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse in der Studie INAVO120 wurden ergänzende Analysen durchgeführt. Nachfolgend werden die ergänzenden Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben. Für die ergänzenden Analysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Analyse metrisch skalierter Endpunkte

Für die patientenberichteten Endpunkte wurden zusätzlich die mittlere Veränderung der Scores über die Zeit mittels Mixed Effect Model Repeated Measures (MMRM) untersucht. In das MMRM-Modell zur Schätzung der Effekte wurden die Variablen Behandlungsgruppe, Visiten, Wert zu Baseline als auch die Stratifikationsfaktoren Viszerale Erkrankung, Endokrine Resistenz und Geografische Region als fixe Effekte miteinbezogen. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um Korrelationen zwischen den Visiten eines Patienten zu berücksichtigen. Für diese Analyse wurden ausgehend von der Visite zu Baseline alle geplanten Visiten bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse miteinbezogen: Progression, Behandlungsabbruch, Studienabbruch oder Tod. Die Visite zum Zeitpunkt des Behandlungsendes wird in dem Modell ebenfalls berücksichtigt. Ungeplante Visiten sowie Visiten nach Auftreten einer Progression gehen nicht in das Modell ein.

Die fixen Effekte in dem Modell werden durch die restriced maximum likelihood (REML) Methode geschätzt. Im Fall, dass das Modell für einen Endpunkt nicht konvergiert, werden Visiten mit weniger als 15 % an Patienten (gepooled über beide Arme) für die Analyse ausgeschlossen. Falls durch diese Änderungen keine Konvergenz erreicht werden kann, wird eine compound symmetry Kovarianz Struktur statt einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet.

Ergebnisse der MMRM-Analysen und Mean Plots befinden sich im separaten Anhang 4-G.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die nach klinischem Studienprotokoll und SAP vorgesehenen Subgruppen werden im Rahmen der CONSORT-Tabelle detailliert beschrieben (siehe Anhang 4-E).

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen im Abschnitt „RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ dargestellt, bezogen auf patientenrelevante Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit beziehen sich auf alle UE, UE der NCI CTCAE Grad ≥ 3, UE Grad 5, SUE sowie zum Therapieabbruch aufgrund von UE.

Das Thema Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen wird im vorliegenden Dossier hinsichtlich folgender Aspekte betrachtet:

I. Untersuchte Subgruppen mit Rationale für deren Auswahl
II. Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten, Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen
III. Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die signifikante Interaktionstests liefern (konsistenter Effekt)

Untersuchte Subgruppen mit Rationale

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffekts von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im Vergleich zur ZVT zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier Subgruppen gemäß der aufgeführten Merkmale analysiert bzw. potenzielle Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erläutert. Als Subgruppenmerkmale werden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt zum anderen alle zusätzlich im Protokoll und SAP für Subgruppenanalysen der Gesamtpopulation der Studie präspezifizierten Variablen für demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevante Parameter. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach SGB V relevanten Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „geographische Region“ und „Krankheitsschwere“ (hier viszerale Erkrankung per eCRF) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht. Dem G-BA folgend wird eine Subgruppenanalyse hinsichtlich des biologischen Menopausenstatus (prä-/perimenopausal; postmenopausal) im Dossier dargestellt. Insgesamt wurden damit Subgruppen nach folgenden Kriterien gebildet und ausgewertet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Ethnische Zugehörigkeit (Asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, kaukasisch, unbekannt)
- Ethnizität (Spanisch oder lateinamerikanisch, Nicht-spanisch oder lateinamerikanisch hispanisch oder Latino, keine Angabe, unbekannt)
- Geographische Region (Asien, Nordamerika und Westeuropa, Weitere)
- ECOG-PS (0, 1, fehlend)
- Viszerale Erkrankung per eCRF (ja, nein)

- Endokrine Resistenz per eCRF (primär, sekundär, fehlend)
- Anzahl der Organe mit Metastasen (<3, ≥ 3)
- Lebermetastasen zu Baseline (ja, nein)
- Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie (ja, nein)
- Vorherige (neo)adjuvante Therapie mit CDK4/6 Inhibitor (ja, nein)
- Art der vorherigen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie (AI + Tamoxifen, AI, Tamoxifen, fehlend)
- Hormonrezeptorstatus (ER+/PR+, ER+/PR-, weitere)
- Menopausaler Status bei Randomisierung

Die im SAP präspezifizierte Subgruppe Altersgruppe 2 (< 65, ≥ 65 bis >75, ≥ 75) wird nicht berücksichtigt, da bei bestimmten Merkmalen sonst zu wenige Patienten enthalten sind.

SGB V Subgruppen

Alter

Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten. Laut EMA zählen Patienten ab 65 Jahren zur geriatrischen Population (64–67). Im Dossier der Studie INAVO120 werden alle Endpunkte anhand der präspezifizierten Altersgrenze von 65 Jahren in jüngere (< 65 Jahre) und ältere (≥ 65 Jahre) Patienten unterteilt.

Diese Altersgrenze ist auch von den Zulassungsbehörden anerkannt. Dies gilt insbesondere, da ältere Patienten aufgrund ihrer Komorbiditäten, möglicher Begleitmedikation und unter Umständen eingeschränkter Organfunktionen ein höheres Risiko haben, Nebenwirkungen zu entwickeln oder aber Nebenwirkungen zu zeigen, die möglicherweise in jüngeren Patientengruppen nicht oder in geringerer Häufigkeit beobachtet werden. Diese Trennpunkte werden im vorliegenden Dossier für alle Nutzendimensionen verwendet. Nichtsdestotrotz ist das biologische Alter ein komplexer Prozess, der von einer Vielzahl genetischer, umweltbedingter und Lebensstil-bedingter Faktoren beeinflusst wird. Das biologische Alter kann interindividuell stark variieren und entspricht damit nicht immer dem kalendarischen Alter. Daher ist das Alter nicht als alleiniges Kriterium, sondern im Gesamtkontext zu betrachten.

Geschlecht

Die Differenzierung erfolgt nach Geschlecht „männlich“ oder „weiblich“. Nach SGB V ist die das Geschlecht ein relevantes Subgruppenmerkmal im Hinblick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit (19) Männer erkranken jedoch selten an Brustkrebs. Ihr Anteil an den

registrierten Neuerkrankungsfällen liegt bei etwa 1 % (68). In der Studie INAVO120 betrug der Anteil männlicher Patienten 1,8 % (n = 6) (69, 70).

Geografische Region (anstelle von Zentrums- und Ländereffekten)

Im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte erfolgten keine Subgruppenanalysen, da die Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten in internationalen und multizentrischen Studien aus den folgenden Gründen nicht immer sinnvoll ist.

- Es liegen Mortalitätsstudien in der Onkologie vor, nach denen es keinen Anlass für die Annahme gibt, dass der Zentrumseffekt einen Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat (71).

- Es liegen Mortalitätsstudien in der Onkologie vor, nach denen es keinen Anlass für die Annahme gibt, dass der Zentrumseffekt einen Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat (71).

- Zentrumseffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden (71).

- Ländereffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, so dass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patienten vertreten sind (71).

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (71). Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein Pooling von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten (71). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der „International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use“ (ICH) E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind (71). Im vorliegenden Ergebnisbericht wurde ein Pooling auf Ebene der präspezifizierten geografischen Region „Nordamerika und Westeuropa“, „Asien“, „Weitere“ durchgeführt. Da ausschließlich kleine Zentren mit weniger als zehn Patienten in mindestens einem Studienarm beteiligt sind, wurde eine Regionsdefinition gewählt, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick

auf die Behandlungseffekte ist und so der Einfluss gegebenenfalls unterschiedlicher Versorgungssituationen untersuchbar wird.

Tabelle 4-4: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie INAVO120, **Gesamtpopulation (FAS),** in den Kategorien „gesamt“, „< 10 Patienten in mindestens einem Arm“ und „≥ 10 Patienten in beiden Armen“

Kategorie	**Zentrum**			**Länder**			**Regionen**		
Patienten je Arm	**n**	**%**	**% rando-misierter Patienten**	**n**	**%**	**% rando-misierter Patienten**	**n**	**%**	**% rando-misierter Patienten**
< 10	123	100	100	23	82,1	52,6	0	0,0	0,0
≥ 10	0	0,0	0,0	5	17,9	47,4	4	100	100
Gesamt	**123**	**100**	**100**	**28**	**100**	**100**	**4**	**100**	100

n: Anzahl

Zentren und Länder mit weniger als 10 Patienten in mindestens einem Studienarm wurden zur Kategorie „< 10 Patienten je Arm“ gerechnet. Zentren und Länder mit mindestens 10 Patienten in beiden Studienarmen wurden zur Kategorie „≥ 10 Patienten je Arm“ gerechnet.

Geografische Regionen: Asien, Nordamerika/Westeuropa, andere

Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede treffen zu können. Erst auf der Ebene „Länder“ hat ein größerer Anteil der Einheiten (d. h. Länder) mehr als zehn Patienten pro Behandlungsarm eingeschlossen. Ein Pooling unter der Ebene von Ländern ist zwar möglich, eine gesonderte Auswertung nach Zentrums- und Ländereffekten aufgrund der hohen Zentrenanzahl mit jeweils wenigen Patienten aber weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (Tabelle 4-4).

Die Studie INAVO120 wurde weltweit in den Regionen Westeuropa, Nordamerika, Asien und Südamerika durchgeführt. Generell zielt ein Studienprotokoll darauf ab, möglichst homogene Voraussetzungen für die Bewertung der Effektivität und Verträglichkeit einer neuen experimentellen Therapie zu gewährleisten. Dennoch können sich medizinische Standards in unterschiedlichen Ländern und Regionen der Welt aufgrund der lokalen Vorgehensweise unterscheiden.

Viszerale Erkrankung per eCRF (Krankheitsschwere)

Die Prognose beim mBC wird erheblich durch das Vorhandensein viszeraler Metastasen beeinflusst. Studien zeigen, dass Patienten mit viszeralen Metastasen im Allgemeinen niedrigere Überlebensraten aufweisen als solche mit lediglich Knochen- oder Lymphknotenmetastasen ohne viszerale Beteiligung (72). Diese Form der Metastasierung deutet oft auf einen aggressiveren Krankheitsverlauf hin, was die Behandlungsoptionen und die Therapieergebnisse negativ beeinflussen kann. Darüber hinaus variiert die Reaktion auf systemische Therapien bei diesen Patienten; während einige gut auf gezielte Therapien

ansprechen, können andere eine Resistenzentwicklung zeigen (40, 73–75). Viszerale Erkrankung per eCRF (Krankheitsschwere) war ein Stratifikationsfaktor der Studie INAVO120.

Weitere Subgruppen

Ethnische Zugehörigkeit (race) /Ethnizität (ethnicity)

Gemäß den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden ist ethnische Zugehörigkeit/Ethnizität bei multinationalen Studien ein zu berücksichtigender Aspekt, da sich ethnische Subgruppen in Bezug auf Metabolismus oder Ausscheidung von Arzneimitteln unterscheiden können (76, 77). Auch können sich ethnische Gruppen in Hinblick auf äußere Faktoren wie Umwelt oder Diät oder auch aus Kombinationen mehrerer dieser beschriebenen Differenzierungsmöglichkeiten unterscheiden. Für die Faktoren ethnische Zugehörigkeit bzw. Ethnizität werden die Subgruppen mit folgenden Kategorien ausgewertet: Ethnische Zugehörigkeit mit „asiatisch“, „kaukasisch“, „schwarz oder afroamerikanisch“ und „unbekannt“, Ethnizität mit „Spanisch oder lateinamerikanisch“, „Nicht-spanisch oder lateinamerikanisch, hispanisch oder Latino“, „keine Angabe“, „unbekannt“. Ethnische Zugehörigkeit sowie Ethnizität sind im SAP präspezifizierte Subgruppen für den primären Endpunkt PFS.

ECOG-PS

Der ECOG-PS beschreibt die symptombezogene Einschränkung der körperlichen Aktivität und der Fähigkeit zur Selbstversorgung bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Beim mBC gilt der ECOG-PS als wichtiger prognostischer Faktor. Patienten mit ECOG-PS 1 zeigen leichte Einschränkungen ihrer körperlichen Aktivitäten durch Krankheitszeichen, können aber leichtere Arbeiten bewältigen und zum Beispiel auch ambulant therapiert werden (78). Für den Faktor Krankheitsschwere wird die Subgruppe ECOG-PS mit folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „0“ und „1“. ECOG-PS ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für den primären Endpunkt PFS.

Endokrine Resistenz per eCRF

Die endokrine Therapie stellt die effektivste Behandlung beim HR-positivemHER2-negativem Brustkrebs dar. Die Entwicklung einer endokrinen Resistenz gilt als prognostisch ungünstig und spielt eine tragende Rolle in Bezug auf das schlechterer Überleben von Patienten mit HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs und Vorliegen einer *PIK3CA*-Mutation (79–85). Alle in die Studie INAVO120 eingeschlossenen Patienten waren endokrin resistent (Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung). Die endokrine Resistenz mit den beiden Kategorien „primäre Resistenz“ und „sekundäre Resistenz“ gemäß der Leitlinie der European Society for Medical Oncology Advanced Breast Cancer 4 [ESMO ABC4]) war ein Stratifikationsfaktor der Studie INAVO120.

Anzahl der Organe mit Metastasen

Die Anzahl der Organe, in die der mBC sich ausbreitet, hat einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten. Eine höhere Anzahl von befallenen Organen ist typischerweise mit

einer schlechteren Gesamtprognose und einem erhöhten Risiko für ein kürzeres Gesamtüberleben assoziiert. In der Langzeitstudie von Geiger et al. 2011 lebten z. B. Brustkrebspatientinnen, bei denen nur ein Organ von Metastasen betroffen war, im Median länger als Patientinnen, bei denen drei oder mehr Organe betroffen waren (60 Monate vs. 36 Monate) (86). Daher ist die Anzahl der Organe mit Metastasen ein wichtiger prognostischer Marker (73, 74). Die Subgruppe Anzahl der Organe mit Metastasen ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für den primären Endpunkt PFS.

Lebermetastasen zu Baseline

Das Vorhandensein von Lebermetastasen beim mBC hat eine signifikante negative Auswirkung auf die Prognose der Patienten. Patienten mit Lebermetastasen weisen in der Regel niedrigere Überlebensraten und somit ein verkürztes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten ohne hepatische Metastasen auf. Diese Form der Metastasierung deutet häufig auf einen aggressiveren Krankheitsverlauf hin, was zu einem erhöhten Risiko für systemische Progression und schlechteren Behandlungsergebnissen führt. Darüber hinaus kann das Ansprechen auf Therapien bei Patienten mit Lebermetastasen eingeschränkt sein (40, 73–75). Die Subgruppe Lebermetastasen zu Baseline ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für den primären Endpunkt PFS.

Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie

Eine vorangegangene (neo)adjuvante Chemotherapie wird als ungünstiger Prognosefaktor für Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angesehen (5, 87). Die Gabe vorheriger (neo)adjuvanter Chemotherapie (ja/nein) ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für den primären Endpunkt PFS.

Vorherige (neo)adjuvante Therapie mit CDK4/6-Inhibitor

Eine Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren in der frühen Krankheitsphase kann sich auf die Prognose auswirken (88, 89). Der Großteil der Patienten in der Studie INAVO120 erhielt keine vorherige (neo)adjuvante Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Die vorherige (neo)adjuvanten Therapie mit CDK4/6-Inhibitor ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für den primären Endpunkt PFS.

Art der vorherigen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie

Die vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie beeinflusst die Prognose von Patienten mit HR-positivem mBC. Die Entwicklung einer endokrinen Resistenz bei einer vorangegangenen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie spielt eine tragende Rolle in Bezug auf das schlechtere Überleben von Patienten mit HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs und Vorliegen einer *PIK3CA*-Mutation (79). Hinzukommt, dass wie oben ausgeführt die *PIK3CA*-Mutation beim HR-positiven, HER2-negativen, metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Brustkrebs mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Darüber hinaus ist die Mutation repräsentativ für eine Resistenzentwicklung unter der aktuellen endokrinen Standardbehandlung und die endokrine Resistenz als solche prognostisch ebenfalls ungünstig (79–85).

Die Art der vorherigen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für den primären Endpunkt PFS.

Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus ist ein Risikofaktor mit prognostischer und prädiktiver Relevanz beim Brustkrebs. Ein negativer Hormonrezeptorstatus (kein Nachweis des ER und des PgR) gilt als ungünstiger, ein positiver Hormonrezeptorstatus (Nachweis von ER und/oder PgR) als günstiger prognostischer Faktor beim metastasierten Brustkrebs (5, 13, 87). In der Studie INAVO120 wurden nur Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus eingeschlossen (HR+). Die Subgruppe Hormonrezeptorstatus war im SAP für den primären Endpunkt PFS anhand der Merkmale ER+/PR+, ER+/PR-, ER-/PR+ präspezifiziert.

Menopausaler Status bei Randomisierung

Bisher wurde in der Nutzenbewertung endokriner Therapien beim HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom die Bewertung des Zusatznutzens differenziert nach Menopausenstatus vorgenommen. Gemäß dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand ist für die Therapieentscheidung nicht relevant, ob die Patientin physiologisch, medikamentös oder operativ in die Menopause versetzt wurde. Eine prämenopausale Patientin, die eine ovarielle Suppression hat, ist im therapeutischen Sinne wie eine postmenopausale Patientin zu behandeln, wie es auch in Leitlinien international beschrieben wird (90, 91). In seiner aktuellen Bestimmung der ZVT für das HR-positive, HER2-negative metastasierte Mammakarzinom folgt der G-BA diesem Vorgehen und verzichtet auf eine Unterteilung der Population nach Menopausenstatus (3). In der vorliegenden Studie ist der Menopausenstatus eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für den primären Endpunkt PFS.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[13]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[14] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

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

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

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[15] und Rücker (2012)[16] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[17].

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[18, 19, 20]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

---

[15] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[16] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[17] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[18] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[19] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[20] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT möglich ist, wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleiches verzichtet. In die entsprechenden Abschnitte wird ‚nicht zutreffend' eingetragen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
INAVO120 NCT04191499	ja	ja	laufend	Beginn: 01/2020 Geplant bis 09/2030	Arm A: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant Arm B: Placebo + Palbociclib + Fulvestrant
INAVO121 NCT05646862	nein	ja	laufend	Beginn: 06/2023 Geplant bis 03/2029	Arm A: Inavolisib + Fulvestrant Arm B: Alpelisib + Fulvestrant
MORPHEUS-BREAST CANCER NCT04802759	nein	ja	laufend	Beginn: 06/2021 Geplant bis 11/2027	Für das AWG relevante Kohorte 3: Arm A: Giredestrant + Inavolisib + Palbociclib Arm B: Giredestrant + Inavolisib + Abemaciclib Arm C: Giredestrant + Inavolisib + Ribociclib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-5 haben den Stand zum 15.05.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
INAVO121 NCT05646862	Falsche Intervention
MORPHEUS-BREAST CANCER NCT04802759	Falsche Intervention

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

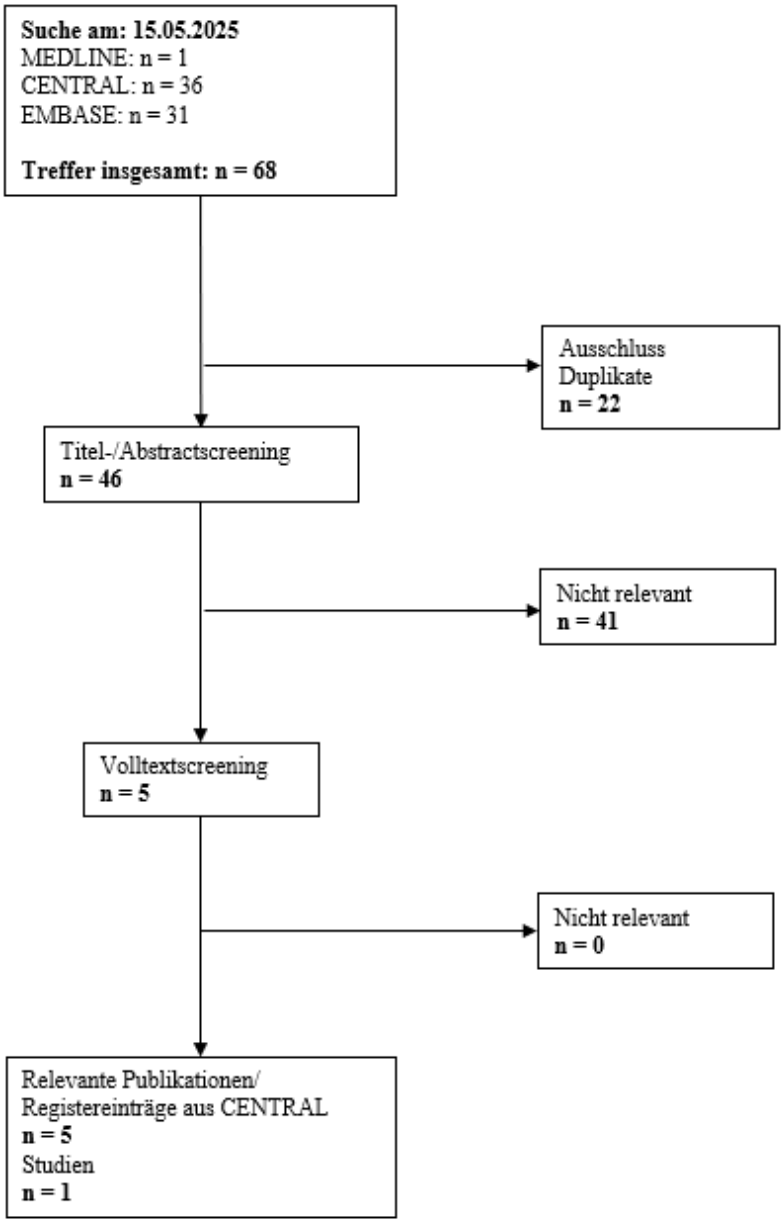


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im Anwendungsgebiet wurde am 15.05.2025 in allen beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Die Recherche erzielt insgesamt 68 Treffer. Nach Ausschluss von 22 Duplikaten wurden die verbliebenden 46 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abschnitt 4.2.3.5) unterzogen, in dem die gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden.

Nach Ausschluss der anhand Titel/Abstract als nicht relevant eingestuften Dokumente wurden fünf Artikel anhand der Volltexte beurteilt und alle fünf davon als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um die Registereinträge/Publikation zur Studie INAVO120 (92–96).

Nach der Studiensuche wurden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) der Studie INAVO120 publiziert (97).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
INAVO120	Clinicaltrials.gov (98) EU-CTR (99)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Informationen in der Tabelle 4-7 haben den Stand zum 15.05.2025 (Clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS).

Die Recherche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS wurde am 15.05.2025 durchgeführt.

Letztendlich konnte über die Studienregistersuche eine relevante Studie identifiziert werden. Dabei handelt es sich um die Zulassungsstudie INAVO120 (98, 99).

Über das Suchportal der EMA oder über die Datenbank AMIce konnten bei der Suche am 19.05.2025 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
INAVO120	Nicht zutreffend.	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in der Tabelle 4-8 haben den Stand zum 15.05.2025.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA am 15.05.2025 ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevante Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie INAVO120.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert, zusätzlich zur ZVT						
INAVO120	ja	ja	nein	ja (69, 70)	ja (92–95, 98, 99)	ja (96, 97)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
INAVO120	RCT, Phase III, doppelblind, Placebo-kontrolliert	Erwachsene Patienten mit *PIK3CA* -mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung.	**Gesamtpopulation** 325 Patienten Inavolisib+ Palbociclib+ Fulvestrant (n = 161) Placebo+ Palbociclib+ Fulvestrant (n = 164)	Laufend Beginn: Januar 2020 Geplant bis: September 2030 *First-patient in (FPI):* 29. Januar 2020 *Last patient in (LPI)* 14. September 2023 1. Datenschnitt: 29. September 2023 (Primäranalyse PFS, Interimsanalyse OS) **2. Datenschnitt: 15. November 2024 (finaler OS-Datenschnitt)**	Multizentrisch: 123 Zentren in 28 Ländern Argentinien (3), Australien (6), Belgien (1), Brasilien (1), China (12), Dänemark (1), Deutschland (6), Frankreich (5), Georgien (2), Griechenland (3), Hong Kong (1), Italien (5), Kanada (5), Korea (11), Malaysia (3), Neuseeland (1), Polen (3), Portugal (2), Russland (8), Singapur (2), Spanien (11), Taiwan (5), Thailand (4), Türkei (5), Ukraine (3), Ungarn (3), USA (9), Vereinigtes Königreich (2)	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) (Prüfarzt-basiert) Sekundäre Endpunkte: - Gesamtüberleben (OS) - Objektive Ansprechrate (ORR) - Bestes Gesamtansprechen (BOR) - Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) - Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate) PRO: - BPI-SF (Stärkster Schmerz) - EORTC QLQ-C30 - EORTC QLQ-BR23 - EQ-5D VAS Verträglichkeitsendpunkte Exploratorische Endpunkte - Zeit bis zum Ende der nächsten Behandlung (PFS2) - Zeit bis zum ersten Auftreten eines skelettalen Ereignis (SRE)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
INAVO120	• Inavolisib: 9 mg Tablette, einmal tägliche orale Einnahme an den Tagen 1-28 eines jeden 28-tägigen Zyklus, beginnend am Tag 1 des Zyklus 1 • Palbociclib: 125 mg Kapsel oder -Tablette, einmal täglich orale Einnahme an den Tagen 1-21 eines jeden 28-tägigen Zyklus, beginnend an Tag 1 des Zyklus 1 • Fulvestrant: 500 mg verabreicht durch intramuskuläre Injektion an den Tagen 1 und 15 des Zyklus 1 und dann am Tag 1 jedes folgenden 28-tägigen Zyklus oder etwa alle 4 Wochen. Die Behandlung erfolgte bis zur durch den Prüfarzt festgestellten Progression der Erkrankung, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligung durch den Patienten oder Beendigung der Studie	• Placebo: Tablette, einmal tägliche orale Einnahme an den Tagen 1-28 eines jeden 28-tägigen Zyklus, beginnend am Tag 1 des Zyklus 1 • Palbociclib: 125 mg Kapsel oder -Tablette, einmal täglich orale Einnahme an den Tagen 1-21 eines jeden 28-tägigen Zyklus, beginnend an Tag 1 des Zyklus 1 • Fulvestrant: 500 mg verabreicht durch intramuskuläre Injektion an den Tagen 1 und 15 des Zyklus 1 und dann am Tag 1 jedes folgenden 28-tägigen Zyklus oder etwa alle 4 Wochen. Die Behandlung erfolgte bis zur durch den Prüfarzt festgestellten Progression der Erkrankung, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligung durch den Patienten oder Beendigung der Studie	Nicht-Prüfpräparate: LHRH-Agonisten LHRH-Agonisten müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Studienbehandlung bei prä-/perimenopausalen Frauen eingesetzt werden. Für männliche Patienten wird eine LHRH-Agonisten-Therapie empfohlen, die mindestens zwei Wochen vor Beginn der Studie beginnt. Zulässige Wirkstoffe sind Goserelin oder Leuprolid; Triptorelin ist ebenfalls akzeptabel. Patienten, die bereits einen dieser drei Wirkstoffe einnehmen, können diesen ohne Wechsel beibehalten Dexamethason-Mundspülung Falls lokal verfügbar, wird eine zusammengesetzte alkoholfreie Mundspülung mit Dexamethason (0,5 mg in 5 ml) zur Prophylaxe oder Behandlung von Stomatitis/Mukositis empfohlen Metformin Patienten, bei denen eine Hyperglykämie auftritt, benötigen möglicherweise eine antihyperglykämische Therapie. Das bevorzugte erste Mittel ist Metformin. Nach dem Ermessen des Prüfarztes und sofern die lokalen Vorschriften dies zulassen, kann bei Patienten mit hohem Hyperglykämierisiko am Tag 1 des Zyklus 1 prophylaktisch mit Metformin begonnen werden.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten aus der randomisierten, kontrollierten Studie INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**

INAVO120	**Inavolisib+Palbociclib +Fulvestrant** **N = 161**	**Placebo+Palbociclib +Fulvestrant** **N = 164**	**Total** **N = 325**
Alter (Jahre)			
n	161	164	325
Mittelwert (SD)	53,8 (10,9)	54,1 (11,2)	54 (11,1)
Median	53	54,5	54
Min - Max	27 - 77	29 - 79	27 - 79
Altersgruppen (Anzahl [%])			
n	161	164	325
< 65	136 (84,5 %)	130 (79,3 %)	266 (81,8 %)
≥ 65	25 (15,5 %)	34 (20,7 %)	59 (18,2 %)
Geschlecht (Anzahl [%])			
n	161	164	325
weiblich	156 (96,9 %)	163 (99,4 %)	319 (98,2 %)
männlich	5 (3,1 %)	1 (0,6 %)	6 (1,8 %)
Ethnische Zugehörigkeit (Race, Anzahl [%])			
n	161	164	325
Asiatisch	61 (37,9 %)	63 (38,4 %)	124 (38,2%)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
Unbekannt	5 (3,1 %)	3 (1,8 %)	8 (2,5 %)
Kaukasisch	94 (58,4 %)	97 (59,1 %)	191 (58,8 %)
Ethnizität (Ethnicity, Anzahl [%])			
n	161	164	325
Spanisch oder lateinamerikanisch	10 (6,2 %)	10 (6,1%)	20 (6,2 %)
Nicht-spanisch oder lateinamerikanisch Hispanisch oder Latino	145 (90,1 %)	149 (90,9 %)	294 (90,5 %)
Keine Angabe	2 (1,2 %)	3 (1,8 %)	5 (1,5 %)
unbekannt	4 (2,5 %)	2 (1,2 %)	6 (1,8 %)
Geographische Region per IxRS (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Asien	58 (36,0 %)	62 (37,8 %)	120 (36,9 %)
Nordamerika/ Westeuropa	62 (38,5 %)	63 (38,4 %)	125 (38,5 %)
andere	41 (25,5 %)	39 (23,8 %)	80 (24,6 %)
Baseline ECOG-Status (Anzahl [%])			
n	161	164	325
0	100 (62,1 %)	106 (64,6 %)	206 (63,4 %)
1	60 (37,3 %)	58 (35,4 %)	118 (36,3%)
fehlt	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)

INAVO120	Inavolisib+Palbociclib +Fulvestrant N = 161	Placebo+Palbociclib +Fulvestrant N = 164	Total N = 325
Postmenopausaler Status bei Randomisierung (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Nicht Postmenopausal	52 (32,3 %)	52 (31,7 %)	104 (32,0 %)
Postmenopausal	104 (64,6 %)	111 (67,7 %)	215 (66,2 %)
Fehlt[a]	5 (3,1 %)	1 (0,6 %)	6 (1,8 %)
Baseline Nüchternglukosespiegel (mg/dL) (Anzahl [%])			
n	161	164	325
< 100	110 (68,3 %)	121 (73,8 %)	231 (71,1 %)
≥ 100 bis < 126	45 (28,0 %)	34 (20,7 %)	79 (24,3 %)
≥ 126	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
fehlt	5 (3,1 %)	7 (4,3 %)	12 (3,7 %)
Baseline HbA1c (%) (Anzahl [%])			
n	161	164	325
< 5,7 %	143 (88,8 %)	143 (87,2 %)	286 (88,0 %)
≥ 5,7% bis <6,5 %	16 (9,9 %)	20 (12,2 %)	36 (11,1 %)
≥ 6,5 %	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
fehlt	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,6 %)
Viszerale Erkrankung per eCRF (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Nein	29 (18,0 %)	36 (22,0 %)	65 (20,0 %)
Ja	132 (82,0 %)	128 (78,0 %)	260 (80,0 %)
Viszerale Erkrankung per IxRS (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Nein	34 (21,1 %)	38 (23,2 %)	72 (22,2 %)
Ja	127 (78,9 %)	126 (76,8 %)	253 (77,8 %)
Endokrine Resistenz per eCRF (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Primäre Resistenz	54 (33,5 %)	58 (35,4 %)	112 (34,5 %)
Sekundäre Resistenz	107 (66,5 %)	105 (64,0 %)	212 (65,2 %)
fehlt	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Endokrine Resistenz per IxRS (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Primäre Resistenz	57 (35,4 %)	59 (36,0 %)	116 (35,7 %)
Sekundäre Resistenz	104 (64,6 %)	105 (64,0 %)	209 (64,3 %)
Krankheitsstadium (AJCC Klassifikation) bei Erstdiagnose (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Tumorstadium I	19 (11,8 %)	18 (11,0 %)	37 (11,4 %)
Tumorstadium IIA	32 (19,9 %)	38 (23,2 %)	70 (21,5 %)
Tumorstadium IIB	35 (21,7 %)	34 (20,7 %)	69 (21,2 %)
Tumorstadium IIIA	36 (22,4 %)	35 (21,3 %)	71 (21,8 %)
Tumorstadium IIIB	12 (7,5 %)	13 (7,9 %)	25 (7,7 %)

INAVO120	Inavolisib+Palbociclib +Fulvestrant N = 161	Placebo+Palbociclib +Fulvestrant N = 164	Total N = 325
Tumorstadium IIIC	17 (10,6 %)	20 (12,2 %)	37 (11,4 %)
Tumorstadium IV[b]	7 (4,3 %)	5 (3,0 %)	12 (3,7 %)
fehlt	3 (1,9 %)	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
Zeit seit Erstdiagnose (Tage)			
n	159	160	319
Mittelwert (SD)	1.773,1 (1.316,4)	1.607 (1.053,6)	1.689,8 (1.192,9)
Median	1.512	1.431,5	1.450
Min - Max	177 – 10.319	41 – 6.005	41 – 10.319
Krankheitsstatus bei Studienbeginn			
n	161	164	325
Lokal fortgeschritten	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
Metastasiert	160 (99,4 %)	162 (98,8 %)	322 (99,1 %)
Anzahl befallener Organe pro Patient (erfasst durch Prüfarzt) als Kategorie (Anzahl [%])			
n	161	164	325
1	21 (13,0 %)	32 (19,5 %)	53 (16,3 %)
2	58 (36,0 %)	46 (28,0 %)	104 (32,0 %)
≥ 3	82 (50,9 %)	86 (52,4 %)	168 (51,7 %)
Lebermetastasen (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Nein	84 (52,2 %)	73 (44,5 %)	157 (48,3 %)
Ja	77 (47,8 %)	91 (55,5 %)	168 (51,7 %)
Lungenmetastasen (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Nein	95 (59,0 %)	98 (59,8 %)	193 (59,4 %)
Ja	66 (41,0 %)	66 (40,2 %)	132 (40,6 %)
ZNS-Metastasen (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Nein	161 (100,0 %)	162 (98,8 %)	323 (99,4 %)
Ja	0 (0,0 %)	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Knochenmetastasen (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Nein	53 (32,9 %)	70 (42,7 %)	123 (37,8 %)
Ja	108 (67,1 %)	94 (57,3 %)	202 (62,2 %)
Ausschließlich Knochenmetastasen (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Nein	156 (96,9 %)	158 (96,3 %)	314 (96,6 %)
Ja	5 (3,1 %)	6 (3,7 %)	11 (3,4 %)
Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Nein	29 (18,0 %)	27 (16,5 %)	56 (17,2 %)
Ja	132 (82,0 %)	137 (83,5 %)	269 (82,8 %)

INAVO120	Inavolisib+Palbociclib +Fulvestrant N = 161	Placebo+Palbociclib +Fulvestrant N = 164	Total N = 325
Vorherige (neo)adjuvante Therapie mit CDK 4/6 Inhibitor (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Nein	159 (98,8 %)	163 (99,4 %)	322 (99,1 %)
Ja	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)	3 (0,9 %)
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (Anzahl [%])			
n	161	164	325
Nein[c]	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
Ja	160 (99,4 %)	163 (99,4 %)	323 (99,4 %)
Art der vorherigen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie (Anzahl [%])			
n	160	163	325
Aromataseinhibitor und Tamoxifen	18 (11,2 %)	19 (11,6 %)	37 (11,4 %)
Nur Aromataseinibitor	60 (37,3 %)	71 (43,3 %)	131 (40,3 %)
Nur Tamoxifen	82 (50,9 %)	73 (44,5 %)	155 (47,7 %)
HER2-Rezeptorstatus (Anzahl [%])			
n	161	164	325
HER2 negativ	161 (100,0 %)	164 (100,0 %)	325 (100,0 %)
Hormonrezeptorstatus (Anzahl [%])			
n	161	164	325
ER und PR positiv	113 (70,2 %)	113 (68,9 %)	226 (69,5 %)
ER positiv und PR negativ	45 (28 %)	45 (27,4 %)	90 (27,7 %)
andere[d]	3 (1,9 %)	6 (3,7 %)	9 (2,8 %)

a: Männer

b: Neun Patienten erhielten eine primäre Operation sowie eine nachfolgende endokrine Therapie (folglich keine Erstdiagnose im Stadium IV (M1), Einschlusskriterien erfüllt), drei Patienten mit tatsächlicher M1-Diagnose (100).

c: Ein Patient mit fehlender und ein Patient mit unzureichend dokumentierter endokriner Vortherapie (100).

d: Sechs Patienten mit ER-negativem/ PR-positivem Tumor (3 pro Arm) (101)

n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse

Studienabbrecher und Behandlungsabbrecher werden in Anhang 4-E beschrieben.

Quellen: (70, 100, 101)

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

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

INAVO120

Studiendesign

Die Studie INAVO120 ist eine global durchgeführte multizentrische doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die den direkten Vergleich von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant bei Patienten mit einem *PIK3CA*-mutierten, HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs untersucht, die ein Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung erlitten haben.

Während des optionalen Vorab-Screenings wurden insgesamt 1.836 Patienten gescreent. Von diesen Patienten wurden 1.246 Patienten aus dem Vorscreening ausgeschlossen, da sie entweder keine nachweisbare *PIK3CA*-Mutation aufwiesen oder sich aus anderen Gründen nicht für das Screening qualifizierten. Insgesamt wurden dann 590 Patienten für die Aufnahme in die Studie gescreent, davon wurden 265 Patienten aufgrund der Angaben im IxRS ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 325 Patienten in 28 Ländern und 123 Studienzentren (darunter sechs Zentren in Deutschland) in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach viszeraler Erkrankung (ja/nein), endokrine Resistenz (primär oder sekundär gemäß der Leitlinie der European Society for Medical Oncology Advanced Breast Cancer 4 [ESMO ABC4]) und geographischer Region (Nordamerika/Westeuropa/Asien/Andere) (69).

Der erste Patient wurde am 29. Januar 2020 und der letzte Patient am 14. September 2023 in die Studie aufgenommen. In den Inavolisib-Arm wurden 161 Patienten und in den Kontrollarm 164 Patienten randomisiert.

Die Studie besteht aus einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen, einer Behandlungsphase, einer Nachbeobachtungsphase (die eine 30-tägige Sicherheitsnachbeobachtung, für alle Patienten und gegebenenfalls eine Nachbeobachtung der Hyperglykämie und/oder eine Nachbeobachtung der Tumorbeurteilung mit PRO-Erhebung umfasst) und einer Überlebensnachbeobachtungsphase.

Die Studienbehandlung kann so lange fortgesetzt werden, bis der Prüfarzt eine Krankheitsprogression feststellt, eine inakzeptable Toxizität auftritt, der Patient seine Einwilligung zurückzieht oder bis zur Beendigung der Studie. Nach dem Abbruch der Studienbehandlung werden die Patienten 30 Tage lang nach der letzten Studienbehandlung auf ihre Sicherheit hin beobachtet (30-tägige Sicherheitsnachbeobachtung, einschließlich einer

Nachuntersuchung an Tag 30) oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.

Patienten, die während des Behandlungszeitraums der Studie eine antihyperglykämische Therapie zur Behandlung von Hyperglykämie einnehmen, und Patienten, bei denen am Ende der 30-tägigen Sicherheitsnachbeobachtung noch Hyperglykämie-Ereignisse auftreten, werden monatlich zusätzlichen Sicherheitsbeobachtungen („Hyperglykämie-Nachbeobachtung nach der Behandlung“) unterzogen, bis ihr Nüchternblutzucker auf den Ausgangswert zurückgegangen ist, bis zum vollständigen Absetzen der blutzuckersenkenden Medikamente oder bis etwa drei Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung, auch wenn der Patient nach Absetzen der Studienbehandlung eine neue Krebstherapie beginnt.

Darüber hinaus werden bei Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als der Krankheitsprogression oder dem Tod abbrechen, in den ersten zwei Jahren nach der Randomisierung weiterhin alle acht Wochen (± 7 Tage) und danach alle zwölf Wochen (± 7 Tage) Tumorbeurteilungen durchgeführt und zu diesen Zeitpunkten PRO-Fragebögen ausgefüllt („Nachbeobachtung der Tumorbeurteilung mit PRO-Erhebung“), bis zum dokumentierten Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.

Alle Patienten gehen anschließend bis zum Tod, dem Widerruf der Einverständniserklärung, Loss-to-Follow-up oder bis zum Abbruch der Studie durch den Sponsor in die Überlebensnachbeobachtungsphase über.

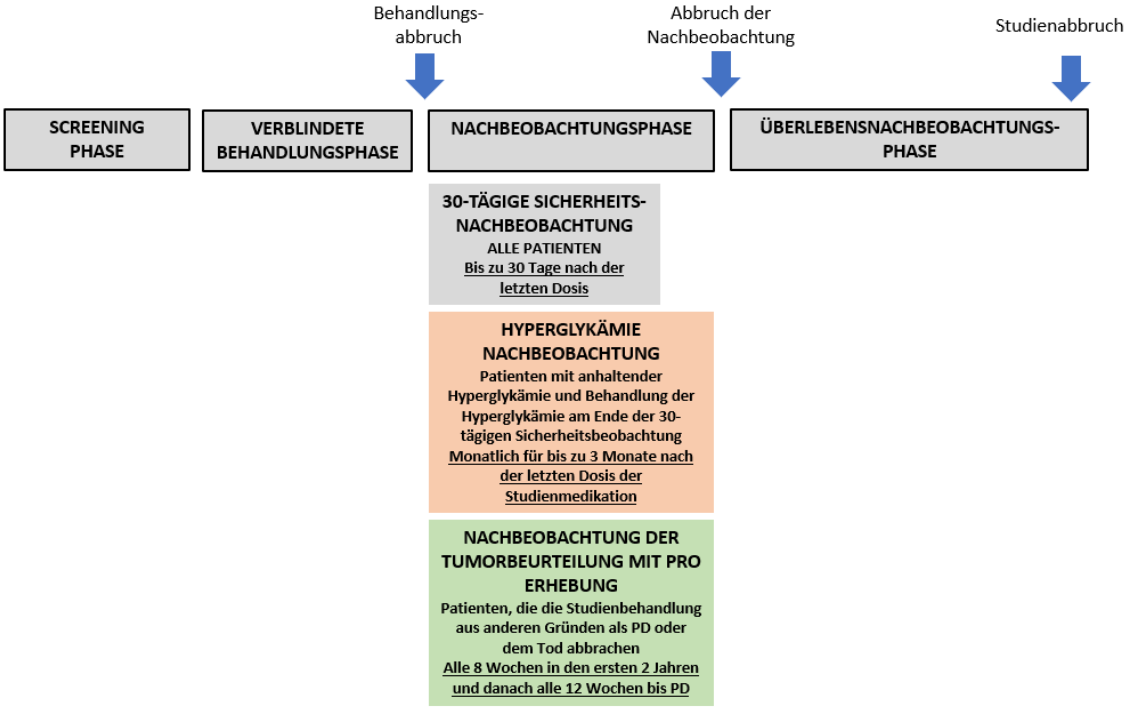


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Studienphasen der Studie INAVO120

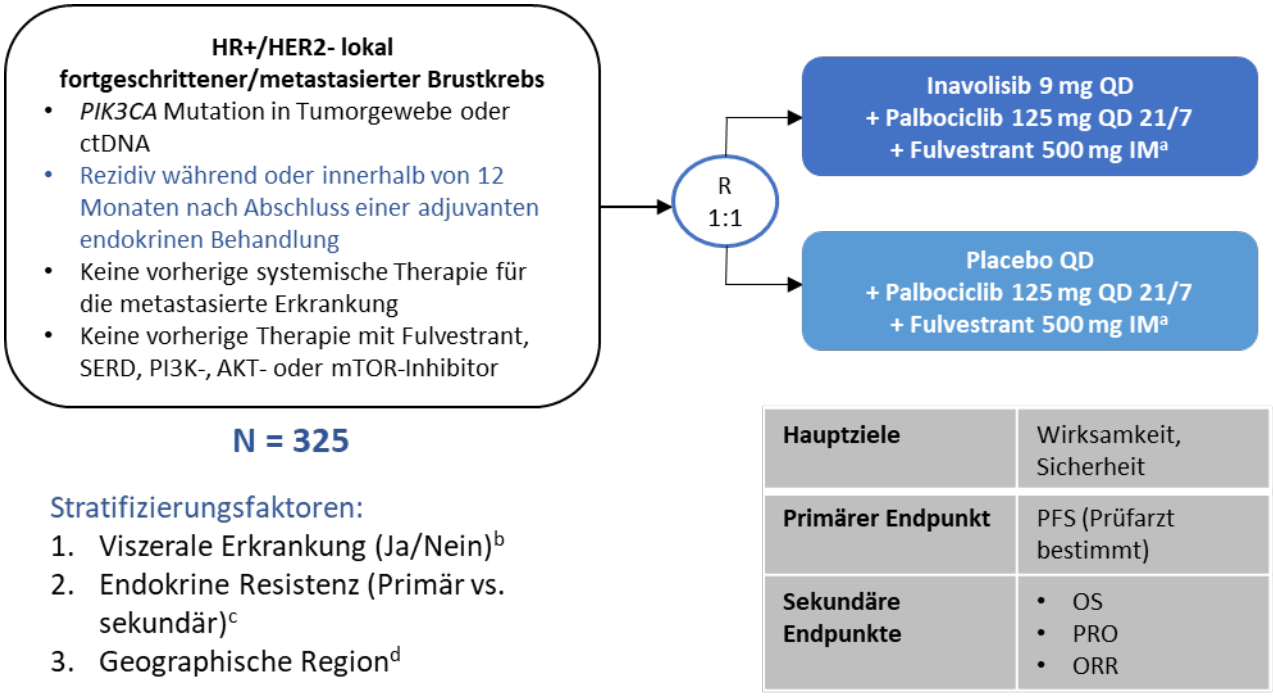


Abbildung 4: Studiendesign der Studie INAVO120

[a] Fulvestrant wird an den Tagen 1 und 15 des Zyklus 1 und dann am Tag 1 jedes folgenden 28-tägigen Zyklus oder etwa alle 4 Wochen verabreicht.

[b] „Viszeral“ (Ja/Nein) bezieht sich auf die Beteiligung von Lunge, Leber, Gehirn, Pleura und Peritoneum

[c] Primäre endokrine Resistenz ist definiert als Rezidiv während der ersten 2 Jahre der adjuvanten endokrinen Therapie. Sekundäre endokrine Resistenz ist definiert als Rezidiv während der adjuvanten endokrinen Therapie, aber nach den ersten 2 Jahren oder Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie (Leitlinie der European Society for Medical Oncology Advanced Breast Cancer 4 [ESMO ABC4], (74)).

[d] Geographische Region ist nach den folgenden Standorten stratifiziert: i) Nordamerika/Westeuropa, ii) Asien/Pazifik, iii) Andere

Studienmedikation

Inavolisib und Placebo

Inavolisib wird an den Tagen 1–28 eines 28-tägigen Zyklus in einer Anfangsdosis von 9 mg oral verabreicht; in der Kontrollgruppe erhalten die Patienten ein entsprechendes Placebo. Inavolisib bzw. Placebo wird in der Klinik an Tag 1 des Zyklus 1 und bei jedem nachfolgenden Zyklusbesuch verabreicht; an allen Tagen, an denen die Klinik nicht besucht wird, wird Inavolisib bzw. Placebo zu Hause eingenommen. Inavolisib bzw. Placebo sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden, ohne Rücksicht auf den Zeitpunkt der Einnahme von Nahrung. Wird eine Dosis ausgelassen (d. h. nicht innerhalb von neun Stunden nach der geplanten Einnahmezeit eingenommen), sollte der Patient die Einnahme mit der nächsten geplanten Dosis fortsetzen. Verpasste oder erbrochene Dosen werden nicht nachgeholt.

Palbociclib

Palbociclib wird an den Tagen 1-21 eines 28-tägigen Zyklus (21 Tage Einnahme; 7 Tage keine Einnahme) in einer Anfangsdosis von 125 mg oral verabreicht. Palbociclib wird in der Klinik an Tag 1 des Zyklus 1 und an jedem folgenden Zyklusbesuch verabreicht; an allen Tagen, an denen die Klinik nicht besucht wird, wird Palbociclib zu Hause eingenommen. Palbociclib sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, zusammen mit Nahrung, eingenommen werden, um die Variabilität der Palbociclib-Exposition zwischen den Patienten zu verringern. Wird eine Dosis ausgelassen (d. h. nicht innerhalb von neun Stunden nach der geplanten Einnahmezeit eingenommen), sollte der Patient die Einnahme mit der nächsten geplanten Dosis fortsetzen. Verpasste oder erbrochene Dosen werden nicht nachgeholt.

Fulvestrant

Fulvestrant 500 mg wird in der Klinik als zwei intramuskuläre-Injektionen von je 250 mg an den Tagen 1 und 15 des Zyklus 1 verabreicht. In den nachfolgenden Zyklen erhalten die Patienten Fulvestrant 500 mg (zwei intramuskuläre-Injektionen zu je 250 mg) in der Klinik am Tag 1 jedes Zyklus oder etwa alle vier Wochen. Fulvestrant sollte vor den oralen Medikamenten Inavolisib bzw. Placebo und Palbociclib bei allen Klinikbesuchen verabreicht werden. Die Höhe der Fulvestrant-Dosis kann nicht verändert werden.

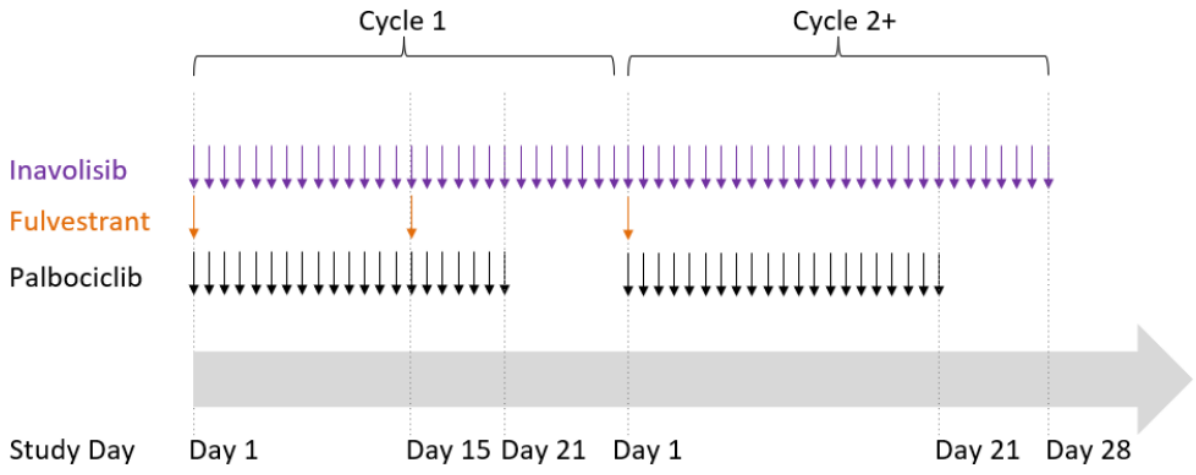


Abbildung 5: Dosierungsschema für Inavolisib, Palbociclib und Fulvestrant

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. LHRH-Agonisten müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Studienbehandlung bei prä-/perimenopausalen Frauen eingesetzt werden. Für männliche Patienten wird eine LHRH-Agonisten-Therapie empfohlen, die mindestens zwei Wochen vor Beginn der Studie beginnt. Zulässige Wirkstoffe sind Goserelin oder Leuprolid; Triptorelin ist ebenfalls akzeptabel. Patienten, die bereits einen dieser drei Wirkstoffe einnehmen, können diesen ohne Wechsel beibehalten.

Studienziel und Endpunkte

Das primäre Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant bei Patienten mit einem *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung, anhand des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben, basierend auf der Tumorbewertung durch den Prüfarzt.

Sekundäre Endpunkte der Studie sind:

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS) mittels BICR
- Objektive Ansprechrate (ORR)
- Bestes Gesamtansprechen (BOR)
- Dauer des objektiven Ansprechens (DOR)
- Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate)
- Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Moduls EORTC QLQ-BR23
- Subjektiver Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D 5L
- Stärkster Schmerz anhand des BPI-SF

Explorative Endpunkte der Studie sind:

- Zeit bis zum ersten Auftreten eines skelettalen Ereignis (SRE)
- Zeit bis zum Ende der nächsten Behandlung (PFS2)

Ein weiteres Ziel der Studie ist die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit.

In einer 2023 durchgeführten G-BA Beratung zur Initialtherapie von Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wurde der Endpunkt „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“ als werttragender Endpunkt durch den G-BA hervorgehoben. Aus diesem Grund erfolgt in der vorliegenden Studie die Erhebung eben dieses Endpunkts als post hoc-Analyse (37).

Datenanalysen

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie ist das PFS. Die präspezifizierte und als primäre Analyse geplante Datenanalyse für das PFS wurde gemäß Fallzahlplanung nach Eintreten von 195 PFS-Ereignissen am 29. September 2023 vollzogen. Eine Interimsanalyse für das OS wurde zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse durchgeführt. Eine finale OS-Analyse war nach etwa 153 OS-Ereignissen geplant und wurde zum Datenschnitt vom 15. November 2024 nach Erreichen von 154 OS-Ereignissen durchgeführt. Die finale OS-Analyse stellt die Auswertung mit dem höchsten Informationsgrad der vorliegenden Studie dar und wird daher als Hauptanalyse für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse zum ersten Datenschnitt (OS-Interimsanalyse, Primäranalyse PFS) für die Endpunkte OS und PFS werden ergänzend dargestellt.

Analysepopulationen

Für die Auswertung der Studie wurden zwei Analysepopulationen definiert: Full-Analysis-Set (FAS) und Safety-Analysis-Set (SAS).

Full-Analysis-Set (FAS-Population)

Die FAS-Population ist die Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und der patientenberichteten Endpunkte und umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden. Gemäß dem Intention to treat (ITT)-Prinzip wurden die Patienten entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Demnach entspricht die FAS-Population der ITT-Population.

Safety-Analysis-Set (SAS-Population)

Die SAS-Population ist die Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Für die Auswertungen werden die Patienten entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert („as treated“). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Inavolisib erhielten, werden dem Inavolisib-Arm zugeordnet, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Ein Patient, der dem Placebo-Arm zugeordnet wurde, erhielt irrtümlich mindestens eine Dosis Inavolisib und wurde daher für die Verträglichkeitsanalysen der **SAS-Population** des Inavolisib-Arms zugeordnet. Ein anderer Patient des Inavolisib-Arms wurde aus dem SAS ausgeschlossen, da keine Behandlung mit jeglichem Prüfpräparat erfolgte.

FAS-Population N = 325:

- Inavolisib-Arm: N = 161
- Kontrollarm: N = 164

SAS-Population N = 324:[21]

- Inavolisib-Arm: N = 161
- Kontrollarm: N = 163

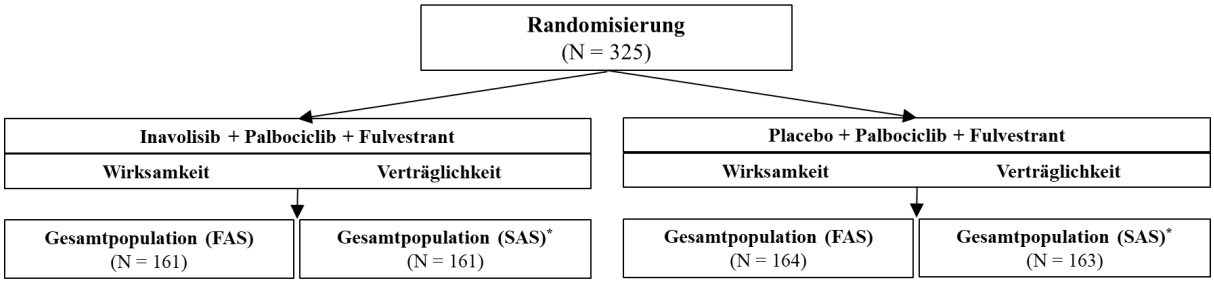


Abbildung 6: Übersicht über die Analysepopulationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit

* Ein Patient, der dem Placebo-Arm zugeordnet wurde, erhielt irrtümlich mindestens eine Dosis Inavolisib und wurde daher für die Verträglichkeitsanalysen der **SAS-Population** des Inavolisib-Arms zugeordnet. Ein anderer Patient des Inavolisib-Arms wurde aus der SAS ausgeschlossen, da keine Behandlung mit jeglichem Prüfpräparat erfolgte (zurückgezogene Einverständniserklärung).

Charakterisierung der Studienpopulation

Die Patienten der Gesamtpopulation in der Studie INAVO120 waren in beiden Studienarmen fast ausschließlich Frauen (96,9 % im Inavolisib-Arm vs. 99,4 % im Kontrollarm) und wiesen ein medianes Alter von ca. 54 Jahren (Spanne: 27 – 79 Jahre) auf. Die meisten Patienten waren unter 65 Jahre alt (84,5 % im Inavolisib-Arm vs. 79,3 % im Kontrollarm). Die Patienten waren zu mehr als der Hälfte kaukasischer Herkunft (58,4 % im Inavolisib-Arm vs. 59,1 % im Kontrollarm). Etwa ein Drittel aller Patienten kam aus Nordamerika/Westeuropa (38,5 %), ein weiteres Drittel aus Asien (36,9 %). Das übrige Drittel stammte aus anderen Regionen (24,6 %). 32,0 % der Patienten waren prä/perimenopausal und 66,2 % postmenopausal. 63,4 % der Patienten hatten einen ECOG-PS von 0 (62,1 % im Inavolisib-Arm und 64,6 % im Kontrollarm).

Die mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung betrug 1.450 Tage (Spanne: 41 – 10.319 Tage). Bei Studieneinschluss befanden sich fast alle Patienten in einem metastasierten Stadium (Stadium IV) (99,4 % im Inavolisib-Arm und 98,8 % im Kontrollarm). Alle eingeschlossenen Patienten wiesen eine endokrine Resistenz auf, davon zeigte sich bei mehr als der Hälfte der Patienten (64,6 % im Inavolisib-Arm und 64,0 % im Kontrollarm) eine sekundäre endokrine Resistenz, bei 35,7 % eine primäre endokrine Resistenz (35,4 % im Inavolisib-Arm und 36,0 % im Kontrollarm). Ein Großteil der Patienten (78,99 % im

[21] Die SAS-Population wurde im Vergleich zum ersten Datenschnitt vom **29. September 2023** aktualisiert (zuvor 162 Patienten in beiden Armen), da die ursprüngliche Behandlung eines Patienten, der dem Placebo-Arm zugeordnet war, fälschlicherweise als Patient des Inavolisib-Arms dokumentiert worden war.

Inavolisib-Arm und 76,8 % im Kontrollarm) wies eine viszerale Erkrankung auf (d. h. eine Beteiligung der inneren Organe wie der Lunge, Leber, Gehirn, Pleura und Peritoneum).

Insgesamt waren die Patienten hinsichtlich der demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika innerhalb der beiden Studienarme vergleichbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie INAVO120 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien bewertet.

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die hauptsächlich Frauen betrifft. Der Anteil von Männern unter den neu diagnostizierten Brustkrebserkrankungen liegt bei etwa 1 % (68). Aufgrund der Seltenheit von Brustkrebs bei Männern wurden in der Studie INAVO120 mit 98,2 % fast ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen. Die Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten entspricht damit der Versorgungsrealität in Deutschland.

Mit einem durchschnittlichen Alter von 54 Jahren (Median: 54 Jahre; Min-Max: 27-79 Jahre) sind die Patienten der Studie INAVO120 etwas jünger als Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs in Deutschland allgemein, deren Alter im Durchschnitt bei 62,4 Jahren liegt (102). Aus einer Auswertung der MMF GmbH wird jedoch ersichtlich, dass Patienten mit endokrin resistentem Tumor, analog des hier vorliegenden Anwendungsgebiets im Durchschnitt jünger sind (103), was den vergleichsweise aggressiven Charakter des endokrin resistenten Mammakarzinoms mit *PIK3CA*-Mutation unterstreicht.

In der Studie INAVO120 waren insgesamt 58,8 % der Patienten Kaukasier. Fast 40 % der Patienten kam aus Nordamerika und Westeuropa, sodass sich die Studienergebnisse in Bezug auf Alter, Ethnie und geographische Region sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

In der Studie INAVO120 waren 32,6 % der Frauen prä/perimenopausal und 67,4 % postmenopausal. In Ermangelung von Daten aus dem deutschen Versorgungskontext wurden in Annäherung Daten aus der US-amerikanischen Flatiron Health Datenbank speziell für endokrin resistente Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem metastasierten Brustkrebs in der Erstlinientherapie betrachtet. Die Daten zeigen eine ähnliche Verteilung mit 33,3 % prä-/perimenopausalen Frauen und 66,7 % postmenopausalen Frauen (104).

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde in der Studie INAVO120 anhand des ECOG-PS erfasst. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 oder 1 (63,4 % bzw. 36,3 %) auf. Dies deckt sich gut mit den Erhebungen des deutschen PRAEGNANT Registers, das für die Patienten mit bekanntem ECOG-PS bei HR-positivem, HER2-negativem metastasierten Brustkrebs in der Erstlinientherapie, bei 53,7 % der Patienten

einen ECOG-PS 0 und bei 36,7 % der Patienten einem ECOG-PS 1 ausweist (alle Therapien zusammengerechnet) (105).

Ca. 80 % der Patienten in der Studie INAVO120 wiesen viszerale Metastasen auf, was im Vergleich zu einer prospektiven Kohortenstudie in einem repräsentativen deutschen Register (TMK) bei Patienten mit HR-positivem, HER-negativem Brustkrebs in Erstlinientherapie (unabhängig der endokrinen Resistenz) etwas höher ist (64,6 % ohne unbekannte) (106). Auch dies bestätigt die Einstufung des endokrin resistenten Mammakarzinoms mit *PIK3CA*-Mutation als Hochrisiko-Erkrankung.

Zusammenfassend ist die Studienpopulation der Studie INAVO120 sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter, Ethnie und Menopausenstatus als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-Status und Metastasierung hinreichend vergleichbar zum deutschen Versorgungskontext von Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung. Die geringfügigen Abweichungen sind durch die Selektion eines Hochrisikokollektivs bedingt, welches in der Studie INAVO120 untersucht wird.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
INAVO120	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie INAVO120 ist eine global durchgeführte multizentrische doppelblinde randomisierte placebo-kontrollierte Phase III Studie. Die Randomisierung der Patienten

erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Inavolisib-Arm und den Kontrollarm. Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein IxRS. Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Sowohl Studienärzte und Patienten als auch Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Auf Gesamtstudienebene darf die Verblindung der Ärzte und Patienten bis zur finalen OS-Analyse nur bei Sicherheitsbedenken, die während der Studienbehandlung auftreten, durch ein unabhängiges Datenkoordinationszentrum (Independent Data Coordinating Center, IDCC) aufgehoben werden. Dies erfolgte nicht. Das gezielte Entblinden einzelner Patienten bedarf immer einer Absicherung durch den medizinischen Monitor außer bei medizinischen Notfällen.

Der Abgleich der Studienberichte mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es wurden keine sonstigen potenziell verzerrenden Aspekte der Studie INAVO120 identifiziert. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dimension	**Endpunkt**	**Studie**
		INAVO120
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)	ja
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja
	Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod	ja*
	Zeit bis zum ersten Auftreten eines skelettalen Ereignis (SRE)	ja
	Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23	ja
	Stärkster Schmerz mittels BPI-SF	ja**
	Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23	ja
Verträglichkeit	Generelle Verträglichkeit	ja
	Spezifische Verträglichkeit	ja

*Post hoc-Analyse, basierend auf einer 2023 durchgeführten G-BA Beratung (37)

**Aufgrund der Nachbeobachtungszeit von einer Woche wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, siehe dazu separater Anhang 4-G.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

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

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

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

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
INAVO120	**Gesamtüberleben (OS)** Das Gesamtüberleben ist der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Erhebungszeitpunkte Der Überlebensstatus wird zu jeder Visite und während des Survival Follow-ups alle drei Monate per Telefonanruf oder Klinikbesuch bis zum Tod, dem Widerruf der Einverständniserklärung, Loss-to-Follow-up oder dem Abbruch der Studie durch den Sponsor erfasst, je nachdem, was zuerst eintritt. Zensierung Für das Gesamtüberleben werden Patienten ohne Sterbedatum an dem Tag zensiert, an dem der Patient nachweislich zuletzt am Leben war. Patienten, für die keine Daten nach Baseline verfügbar sind, wird das Gesamtüberleben zum Tag der Randomisierung zensiert. Analyse Die Analysen beruhen auf der Gesamtpopulation der Studie INAVO120. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgt gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für die durchgeführten TTE-Analysen zur Gesamtpopulation wurden Viszerale Erkrankung, Endokrine Resistenz und Geografische Region als Stratifizierungsfaktoren verwendet. TTE-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Für die Datenauswertung wurde der finale OS-Datenschnitt vom 15. November 2024 berücksichtigt. Aus Transparenzgründen wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (29. September 2023) ergänzend dargestellt.

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
INAVO120	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

INAVO120 Endpunkt	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Effektschätzer HR [95 %-KI][b]; p-Wert[c]**
Gesamtüberleben			
1. Datenschnitt	42/161 (26,1%) n. e. [27,3; n. e.]	55/164 (33,5%) 31,1 [22,3; n. e.]	0,64 [0,43; 0,97]; **0,0338**
2. Datenschnitt (finale OS-Analyse)	72/161 (44,7%)[d] 34,0 [28,4; 44,8]	82/164 (50,0%) 27,0 [22,8; 38,7]	0,67 [0,48; 0,94]; **0,0190**

1. Datenschnitt: 29.09.2023

2. Datenschnitt: 15.11.2024

a: Kaplan-Meier-Schätzer

b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Viszerale Erkrankungen, Endokrine Resistenz und Geografische Region

c: Stratifizierter Log-Rank-Test

d: Zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse war für einen Patienten das Sterbedatum nicht dokumentiert, sodass der Patient zum letzten dokumentierten Zeitpunkt seines Überlebens zensiert wurde (392 Tage nach Randomisierung) (70)

%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht

In der Gesamtpopulation waren zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts am 29.09.2023 97 Todesfälle aufgetreten (42 im Inavolisib-Arm [26,1 %] und 55 im Kontrollarm [33,5 %]). Unter der Therapie mit Inavolisib wurde bereits zum 1. Datenschnitt das Sterberisiko statistisch signifikant um 36 % gegenüber der ZVT reduziert (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,43; 0,97]; p = 0,0338). Das mediane OS wurde im Inavolisib-Arm noch nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug das mediane OS 31,1 Monate (siehe Tabelle 4-17).

Zum Zeitpunkt des finalen OS-Datenschnitts am 15.11.2024 waren 154 Todesfälle in der Gesamtpopulation der Studie aufgetreten (72 im Inavolisib-Arm [44,7 %] und 82 im Kontrollarm [50,0 %]). Durch die Therapie mit Inavolisib wurde das Sterberisiko statistisch signifikant um 33 % gegenüber dem Therapiestandard im Kontrollarm reduziert (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,48; 0,94]; p = 0,0190). Das mediane OS konnte unter Inavolisib um sieben Monate verlängert werden und betrug im Inavolisib-Arm 34,0 Monate gegenüber 27,0 Monaten im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-17). Damit spiegelt sich der bereits zum ersten Datenschnitt beobachtete statistisch signifikante Überlebensvorteil der Inavolisib-Therapie im Vergleich zur ZVT auch im zweiten Datenschnitt wider. Nach 24 Monaten waren im Inavolisib-Arm noch 66 % der Patienten am Leben, im Kontrollarm 56 % (siehe separater Anhang 4-G).

Abbildung 7 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben zum finalen OS-Datenschnitt (2. Datenschnitt) in der Gesamtpopulation und eine bereits frühe deutliche Trennung der Kurven.

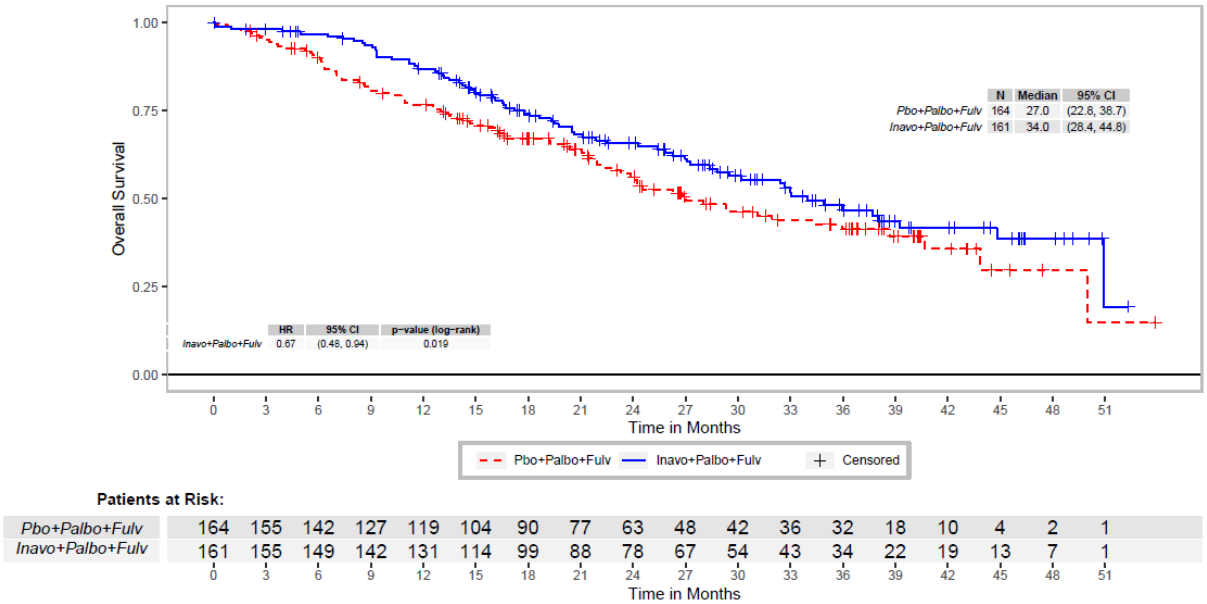


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation, finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024.

Im Inavolisib-Arm erhielten zum Zeitpunkt des finalen OS-Datenschnitts 51,6 % der Patienten nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie, im Kontrollarm waren es 66,5 % der Patienten. Diese Unterschiede lassen sich durch den bereits zuvor beschriebenen Überlebensvorteil im Inavolisib-Arm erklären. Die geringere Zahl an Folgetherapien deutet darauf hin, dass Patienten unter Inavolisib länger ohne Krankheitsprogression verblieben und die Zeit bis zu einer weiteren systemischen Therapie verlängert wurde. Dies wird auch durch die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Inavolisib gestützt. Am häufigsten wurden als direkte antineoplastische Folgetherapien Chemotherapien (55,4 % gegenüber 72,5 %) sowie antihormonelle Therapien (31,3 % gegenüber 28,4 %) verabreicht (siehe Tabelle 4-18; separater Anhang 4-G).

Tabelle 4-18: Antineoplastische Folgetherapien, die in der RCT INAVO120 nach Abbruch der Studienmedikation verabreicht wurden, Gesamtpopulation

INAVO120 2. Datenschnitt vom 15.11.2024	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant (N = 161)**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (N = 164)**
Patient mit Folgetherapie (Zweitlinie) nach Abbruch der Studienmedikation– n (%), davon	83 (51,6 %)	109 (66,5 %)
Chemotherapie – n (%)	46 (55,4 %)	79 (72,5 %)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat – n (%)	1 (1,2 %)	1 (0,9 %)
Antihormonelle Therapie – n (%)	26 (31,3 %)	31 (28,4 %)
PI3K-Inhibitor – n (%)	5 (6,0 %)	11 (10,1 %)
mTOR-Inhibitor – n (%)	8 (9,6 %)	10 (9,2 %)
CDK4/6-Inhibitor – n (%)	8 (9,6 %)	5 (4,6 %)
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten		

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

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der ZVT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
INAVO120	**Progressionsfreies Überleben (PFS)** Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben, basierend auf der Tumorbewertung durch den Prüfarzt. PFS ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression (PD) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt. Krankheitsprogression wird durch den Prüfarzt, auf Basis der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 bestimmt. Zensierung Patienten, bei denen keine dokumentierte Krankheitsprogression vorliegt, oder die nicht versterben, werden zum Zeitpunkt der letzter Tumorbewertung durch den Prüfarzt zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Erhebungszeitpunkte Tumorbeurteilungen werden bei Screening, alle acht Wochen (± 7 Tage) innerhalb der ersten zwei Jahre nach Randomisierung und danach alle zwölf Wochen unabhängig von einer Dosisverzögerung, einer Behandlungsunterbrechung oder einem vorzeitigen Behandlungsabbruch bis zur Krankheitsprogression (gemäß den RECIST v1.1-Kriterien) durchgeführt. Bei Patienten, die die Studienbehandlung aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression oder dem Tod abbrechen, werden die Tumorbeurteilungen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder bis zur Einleitung einer neuen Krebstherapie fortgesetzt, je nachdem, was zuerst eintritt. Analyse Die Analysen beruhen auf der Gesamtpopulation der Studie INAVO120. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgt gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für die durchgeführten TTE-Analysen zur Gesamtpopulation wurden Viszerale Erkrankung, Endokrine Resistenz und Geografische Region als Stratifizierungsfaktoren verwendet. TTE-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Für die Datenauswertung wurde der finale OS-Datenschnitt vom 15. November 2024 berücksichtigt. Aus Transparenzgründen wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (29. September 2023) ergänzend dargestellt.

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
INAVO120	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert, beruht auf objektiven Parametern und wurde doppelblind erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (Prüfarzt-basiert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

INAVO120 Endpunkt	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Effektschätzer HR [95 %-KI][b], p-Wert[c]**
PFS (Prüfarzt-basiert)			
1. Datenschnitt	82/161 (50,9%) 15,0 [11,3; 20,5]	113/164 (68,9%) 7,3 [5,6; 9,3]	0,43 [0,32; 0,59]; **< 0,0001**
2. Datenschnitt (finale OS-Analyse)	103/161 (64,0%) 17,2 [11,6; 22,2]	141/164 (86,0%) 7,3 [5,9; 9,2]	0,42 [0,32; 0,55]; **< 0,0001**

1. Datenschnitt: 29.09.2023
2. Datenschnitt: 15.11.2024
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Viszerale Erkrankungen, Endokrine Resistenz und Geografische Region
c: Stratifizierter Log-Rank-Test
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten

In der Gesamtpopulation zeigte sich bereits zum ersten Datenschnitt am 29.09.2023 durch die Zugabe von Inavolisib eine statistisch signifikante Reduktion der Krankheitsprogression oder des Todes um 57 % (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,32; 0,59]; p < 0,0001). Das mediane PFS konnte unter Inavolisib deutlich um 7,7 Monate verlängert werden (15,0 Monate im Inavolisib-Arm und 7,3 Monate im Kontrollarm) (siehe Tabelle 4-21). Das Ergebnis wurde durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (BICR; Blinded Independent Central Review) bestätigt (siehe separater Anhang 4-G).

Zum **finalen OS-Datenschnitt** vom 15.11.2024 zeigte sich in der Gesamtpopulation durch die Zugabe von Inavolisib ebenso eine mehr als Halbierung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes (statistisch signifikante Risikoreduktion um 58 %; HR [95 %-KI]: 0,42 [0,32; 0,55]; p < 0,0001). Das mediane PFS konnte im Inavolisib-Arm mehr als verdoppelt werden (Verlängerung um ca. 10 Monate; medianes PFS von 17,2 Monate im Inavolisib-Arm und 7,3 Monate im Kontrollarm, siehe Tabelle 4-21).

Die KM-Kurve der Gesamtpopulation zeigt eine frühe, deutliche Trennung der Kurven (siehe Abbildung 8).

Die zusätzliche Therapie mit Inavolisib zeigte auch ein statistisch signifikant höheres Ansprechen (62,7 % der Patienten mit Ansprechen im Inavolisib- und 28,0 % der Patienten im Ansprechen im Kontrollarm, p < 0,0001). Auch die Dauer des Ansprechens war unter

Inavolisib gegenüber des Kontrollarms statistisch signifikant und deutlich verlängert (19,2 Monate vs. 11,1 Monate; HR [95 %KI]: 0,60 [0,37; 0,97], siehe separater Anhang 4-G).

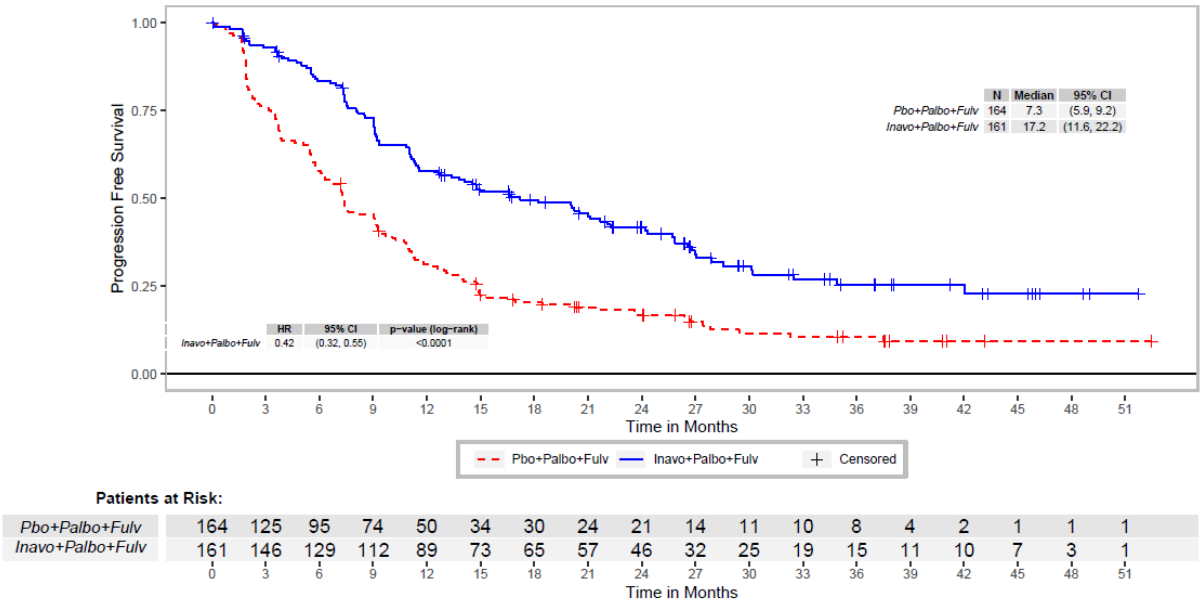


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für das PFS aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation, finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024.

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

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der ZVT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“

Studie	Operationalisierung
INAVO120	**Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod** Bei dem Endpunkt „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“, handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Komponenten der Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und erster Chemotherapie nachfolgend der Studienmedikation oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt. Deshalb werden neben den Ergebnissen des Gesamtendpunkts noch die Ergebnisse „Zeit bis zur Chemotherapie“ und „Zeit bis zum Tod“ dargestellt: • Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der Chemotherapie • Zeit von der Randomisierung bis zum Tod Eine Listung der Chemotherapien, die für den Endpunkt definiert wurden, findet sich im separaten Anhang 4-G. Zensierung Für die Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod werden Patienten ohne Sterbedatum, die keine Chemotherapie nach der Studienmedikation erhalten haben, an dem Tag zensiert, an dem der Patient nachweislich zuletzt am Leben war. Patienten, für die keine Daten nach Baseline verfügbar sind, werden zum Tag der Randomisierung zensiert. Erhebungszeitpunkte Tod: Der Überlebensstatus wird zu jeder Visite und während des Survival Follow-ups alle drei Monate per Telefonanruf oder Klinikbesuch bis zum Tod, dem Widerruf der Einverständniserklärung Loss-to-Follow-up oder dem Abbruch der Studie durch den Sponsor erfasst, je nachdem, was zuerst eintritt Chemotherapie: Nach Abbruch der Studienbehandlung wurden alle Patienten hinsichtlich nachfolgender Tumortherapien weiterbeobachtet. Die Erhebung erfolgte im Rahmen des Post-Treatment- und Survival-Follow-ups etwa alle drei Monate per Telefonanruf und/oder Klinikbesuch bis zum Tod, Verlust des Follow-ups, Widerruf der Einverständniserklärung oder Studienabbruch durch den Sponsor – je nachdem, was zuerst eintrat. Analyse Die Analysen beruhen auf der Gesamtpopulation der Studie INAVO120. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgt gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für die durchgeführten TTE-Analysen zur Gesamtpopulation wurden Viszerale Erkrankung, Endokrine Resistenz und Geografische Region als Stratifizierungsfaktoren verwendet. TTE-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Für die Datenauswertung wurde der finale OS-Datenschnitt vom 15. November 2024 berücksichtigt.

Studie	Operationalisierung
	Gesamtüberleben ab Zweitlinie Das Gesamtüberleben ab Zweitlinie wird für die Patienten untersucht, die eine Chemotherapie in der Zweitlinie erhalten haben sowie für die Patienten, die eine alternative Therapie erhalten haben und ist definiert als die Zeit zwischen Start der Zweitlinientherapie und Tod durch jegliche Ursache. Erhebungszeitpunkte Der Überlebensstatus wird zu jeder Visite und während des Survival Follow-ups alle drei Monate per Telefonanruf oder Klinikbesuch bis zum Tod, dem Widerruf der Einverständniserklärung, Loss-to-Follow-up oder dem Abbruch der Studie durch den Sponsor erfasst, je nachdem, was zuerst eintritt. Zensierung Für das Gesamtüberleben werden Patienten ohne Sterbedatum an dem Tag zensiert, an dem der Patient nachweislich zuletzt am Leben war. Patienten, für die keine Daten nach Baseline verfügbar sind, wird das Gesamtüberleben zum Tag der Randomisierung zensiert. Analyse Die Analysen beruhen auf einer Teilpopulation der Gesamtpopulation der Studie INAVO120, die bereits mit einer Zweitlinientherapie begonnen haben. Dabei wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: „Patienten, die eine Chemotherapie in der Zweitlinie erhalten haben“ und „Patienten, die keine Chemotherapie in der Zweitlinie erhalten haben“. Eine Listung der Chemotherapien findet sich im separaten Anhang 4-G. Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Für die Datenauswertung wurde der finale OS-Datenschnitt vom 15. November 2024 berücksichtigt.

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INAVO120	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert, beruht auf objektiven Parametern und wurde doppelblind erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

INAVO120 Endpunkt	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Effektschätzer HR [95 %-KI][b], p-Wert[c]**
Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod			
2. Datenschnitt (finale OS-Analyse): 15.11.2024			
Gesamtpopulation	94/161 (58,4%) 22,9 [16,7; 31,5]	123/164 (75,0%) 10,5 [8,5; 12,6]	0,46 [0,34; 0,61]; **< 0,0001**
Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts*			
Zeit bis zur Chemotherapie			
Gesamtpopulation	64/161 (39,8%) 35,6 [25,4; n. e.]	94/164 (57,3%) 12,6 [10,4; 16,1]	0,43 [0,30; 0,60]; **< 0,0001**
Zeit bis zum Tod			
Gesamtpopulation	30/161 (18,6%) n. e. [37,7; n. e.]	29/164 (17,7%) 43,9 [29,3; n. e.]	0,56 [0,32; 0,97] **0,0368**

* In den Endpunkt einfließende Ereignisse aus den Einzelkomponenten: „Zeit bis zur Chemotherapie“ und „Zeit bis zum Tod“ (siehe Operationalisierung)

a: Kaplan-Meier-Schätzer

b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Viszerale Erkrankungen, Endokrine Resistenz und Geografische Region

c: Stratifizierter Log-Rank-Test

%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht

Bei der Gesamtpopulation zeigte die Analyse der Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Inavolisib-Arms: HR [95 %-KI]: 0,46 [0,34; 0,61]; p < 0,0001. Die Risikoreduktion unter Inavolisib betrug 54 %. Durch die Zugabe von Inavolisib konnte die mediane Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod mehr als verdoppelt werden (22,9 Monate im Inavolisib-Arm; 10,5 Monate im Kontrollarm).

Die Analyse der Zeit bis zur Chemotherapie (Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts) zeigte eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Gabe einer Chemotherapie zugunsten des Inavolisib-Arms: HR: [95 %-KI]: 0,43 [0,30; 0,60]; p < 0,001. Im Kontrollarm hatten zum Zeitpunkt des finalen OS-Datenschnitt bereits mehr als die Hälfte der Patienten eine Chemotherapie begonnen (57 %). Im Inavolisib-Arm waren es nur 40 % der Patienten (siehe Tabelle 4-24). Im Median erhielten Patienten im Kontrollarm bereits nach etwa einem Jahr eine Chemotherapie, während Patienten im Inavolisib-Arm diese erst nach ungefähr 3 Jahren erhielten (12,6 Monate im Inavolisib-Arm; 35,6 Monate im Kontrollarm).

Die Analyse der Zeit bis zum Tod (Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts) zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Inavolisib (HR:

[95 %-KI]: 0,56 [0,32; 0,97]; p = 0,0368). Der Median war im Inavolisib-Arm zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht erreicht, im Kontrollarm betrug er 43,9 Monate.

Im separaten Anhang 4-G sind die ersten nachfolgenden Chemotherapien nach Beendigung der Studienbehandlung dokumentiert. Dabei zeigt sich, dass Capecitabin, gefolgt von Paclitaxel die am häufigsten verabreichte Chemotherapie darstellt.

Der Kaplan-Meier-Plot für den kombinierten Endpunkt: „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“ zeigt eine frühe, sehr deutliche Trennung der Kurven (siehe Abbildung 9). Die Kaplan-Meier-Plots für die Einzelkomponenten: „Zeit bis zur Chemotherapie“ und „Zeit bis zum Tod“ befinden sich im separaten Anhang 4-G.

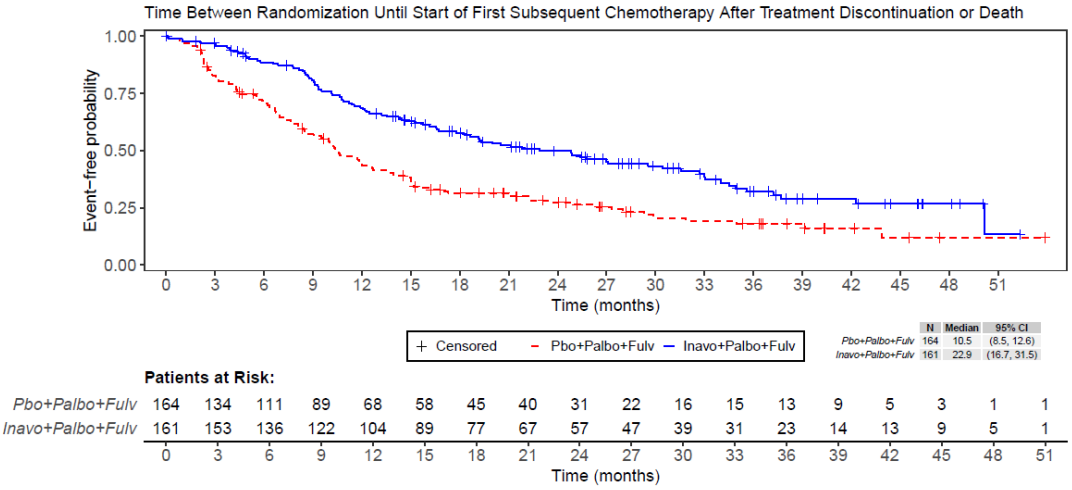


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“ aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation, finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024.

Der Endpunkt Zeit bis Chemotherapie oder Tod ist direkt für den Patienten erlebbar und somit patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In früheren Verfahren im HR+, HER2- Brustkrebs äußerte sich auch der G-BA positiv zur Patientenrelevanz des vorliegenden Endpunktes (107). Generell wurden im Weiteren einige Vorbedingungen zur Akzeptanz des Endpunktes durch den G-BA genannt, die folgend kurz erläutert werden. Der Hauptauslöser für eine Folgetherapie ist im Allgemeinen der Progress der Erkrankung. Die Behandlungsentscheidung für eine zytotoxische Chemotherapie wird darüber hinaus bei schnellem Progress unter der vorherigen Therapie, besonderem Remissionsdruck und drohendem Organausfall getroffen. Im Einklang dazu konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass ein höherer Anteil an Patienten, welche als Folgetherapie einer Chemotherapie bedurften, zum Zeitpunkt der Progression eine neue viszerale Metastasierung als einen Hinweis auf einen hohen Remissionsdruck aufwiesen (siehe separater Anhang 4-G). Wie zuvor beschrieben benötigte ein Patient im Kontrollarm bereits nach etwa einem Jahr eine zytotoxische Chemotherapie, während diese für einen

Patienten im Interventionsarm erst nach ungefähr drei Jahren indiziert war. Dieser Vorteil spiegelt sich auch deutlich in einem anderen patientenrelevanten Endpunkt, dem Gesamtüberleben, wider. Es konnte eine deutliche, frühe Trennung der Kurven und ein medianer OS-Vorteil von 7,1 Monaten bei Patienten, die keine Chemotherapie als Folgetherapie bekamen, gezeigt werden (Chemotherapie in der Zweitlinie 12,5 Monate [10,7; 17,6]; Keine Chemotherapie in der Zweitlinie 19,6 Monate [12,9; 24,6]; Abbildung 10, separater Anhang 4-G). Um einer weiteren Vorbedingung des G-BA nachzukommen, sind im separaten Anhang 4-G die ersten Postprogressionstherapien nach Beendigung der Studienbehandlung dokumentiert. Zusammenfassend unterstreichen diese zusätzlichen Analysen die Aussagekraft und Robustheit der vorliegenden Daten im Endpunkt Zeit bis Chemotherapie oder Tod und erlauben somit die Ableitung eines Zusatznutzens.

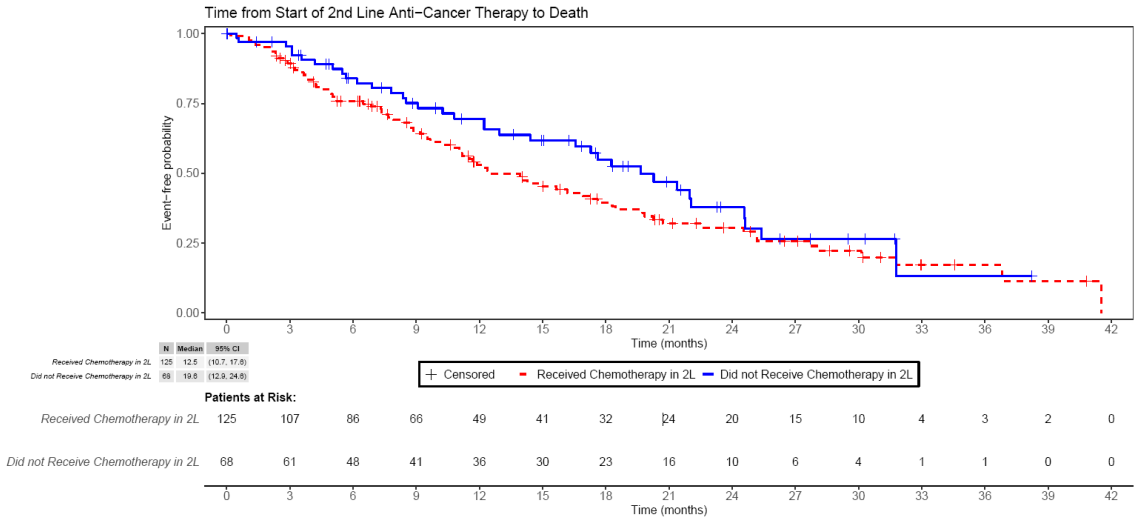


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot der Zeit vom Beginn der Zweitlinientherapie bis zum Tod aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten die Zweitlinientherapie erhielten, finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024.

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

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der ZVT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zum ersten Auftreten eines skelettalen Ereignisses (SRE) – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE“

Studie	Operationalisierung
INAVO120	**Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE** Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines skelettalen Ereignisses (SRE) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines SRE. Ein SRE ist eine pathologische Fraktur, eine Strahlentherapie am Knochen, eine krebsbedingte Operation am Knochen oder eine Rückenmarkskompression. Zensierung Patienten, bei denen kein SRE aufgetreten ist, werden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert Erhebungszeitpunkte Tumorbeurteilungen werden bei Screening, alle acht Wochen (± 7 Tage) innerhalb der ersten zwei Jahre nach Randomisierung und danach alle zwölf Wochen unabhängig von einer Dosisverzögerung, einer Behandlungsunterbrechung oder einem vorzeitigen Behandlungsabbruch bis zur Krankheitsprogression (gemäß den RECIST v1.1-Kriterien) durchgeführt. Bei Patienten, die die Studienbehandlung aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression oder dem Tod abbrechen, werden die Tumorbeurteilungen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder bis zur Einleitung einer neuen Krebstherapie fortgesetzt, je nachdem, was zuerst eintritt. Analyse Die Analysen beruhen auf der Gesamtpopulation der Studie INAVO120. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgt gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für die durchgeführten TTE-Analysen zur Gesamtpopulation wurden Viszerale Erkrankung, Endokrine Resistenz und Geografische Region als Stratifizierungsfaktoren verwendet. TTE-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Für die Datenauswertung wurde der finale OS-Datenschnitt vom 15. November 2024 berücksichtigt.

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
INAVO120	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert, beruht auf objektiven Parametern und wurde doppelblind erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

INAVO120 Endpunkt	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant n/N (%) Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Effektschätzer HR [95 %-KI][b], p-Wert[c]**
Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE			
2. Datenschnitt (finale OS-Analyse): 15.11.2024			
Gesamtpopulation	9/161 (5,6%) n. e. [n. e.; n. e.]	9/164 (5,5%) n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,41: 2,60] 0,9555

a: Kaplan-Meier-Schätzer

b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Viszerale Erkrankungen, Endokrine Resistenz und Geografische Region

c: Stratifizierter Log-Rank-Test

%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht

Zum Zeitpunkt des finalen OS-Datenschnitt vom 15.11.2024 zeigte die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE keinen statistischen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,41: 2,60]; p = 0,9555). Aufgrund der geringen Ereignisraten ist keine aussagekräftige Bewertung möglich (siehe Tabelle 4-27).

Der Kaplan-Meier-Plot der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE ist in Abbildung 11 dargestellt.

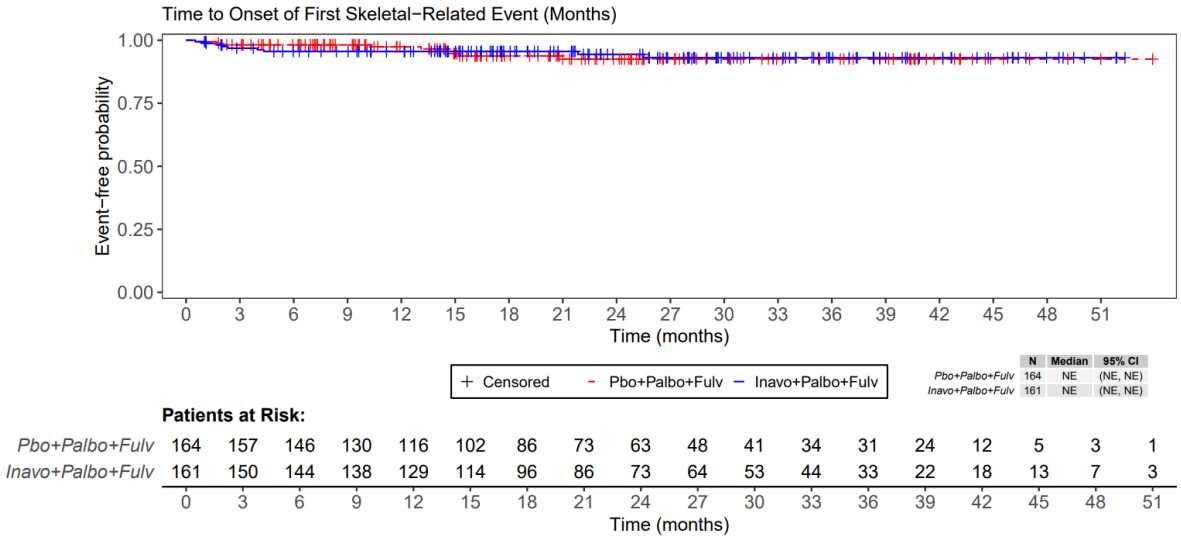


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis“ aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation, finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024.

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

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der ZVT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.1 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23“

Studie	Operationalisierung
INAVO120	Patientenberichtete Endpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30/BR23 waren sekundäre Endpunkte in der Studie. Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30/BR23 wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um 10 Punkte (Zunahme) in einer Symptomskala. **EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)** Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/ globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung (41). Für die Symptomskalen und -items beinhalten die Fragebögen eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von ‚überhaupt nicht' bis ‚sehr'. Die Auswertung erfolgte gemäß dem Scoring Manual des Fragebogens (43). Die Zahlenwerte des Fragebogens wurden jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Waren für eine Multi-Item Skala mehr als 50 % der zugehörigen Items vorhanden, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet. Waren weniger als 50 % der Items vorhanden, wurde die entsprechende Skala als fehlend klassifiziert. Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms. Die folgenden Symptomskalen/ -items werden unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt: • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerz • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitlosigkeit • Verstopfung • Diarrhoe Das Item ‚Finanzielle Schwierigkeiten' wird zwar dargestellt, da es sich dabei aber nicht um ein klinisches Symptom handelt, wird es nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen. Ein Patient wurde als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die MID (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) (46, 47). Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.4.

Studie	Operationalisierung
	EORTC QLQ-BR23 (Version 1.0) Der EORTC QLQ-BR23 ist ein Brustkrebs-spezifisches Modul des EORTC QLQ-C30 und umfasst 23 Fragen aus den vier Dimensionen Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive, sowie drei Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich) und ein Item (Belastung durch Haarausfall) (42). Für die Symptomskalen und das Item Belastung durch Haarausfall beinhalten die Fragebögen eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von ‚überhaupt nicht' bis ‚sehr'. Die Auswertung erfolgte gemäß dem Scoring Manual des Fragebogens (43). Die Zahlenwerte des Fragebogens wurden jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Waren für eine Multi-Item Skala mehr als 50 % der zugehörigen Items vorhanden, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet. Waren weniger als 50 % der Items vorhanden, wurde die entsprechende Skala als fehlend klassifiziert. Die Frage zur Belastung durch Haarausfall wurde nur beantwortet, wenn der Patient Haarausfall hatte. Für Symptomskalen/ -items bedeuten höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms. Die folgenden Symptomskalen/ -items werden unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt: • Nebenwirkungen der systemischen Therapie • Symptome im Brustbereich • Symptome im Armbereich • Belastung durch Haarausfall Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) aufwies (48, 49). Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.4. Erhebungszeitpunkte Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wird von den Patienten zu Studienbeginn (d. h. am ersten Tag von Zyklus 1), am ersten Tag der Zyklen 2 und 3 und am ersten Tag jedes zweiten Zyklus ab Zyklus 5 (d. h. Zyklus 5, Zyklus 7 usw.), bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der Visite zum 30 Day Safety Follow-up ausgefüllt. Bei Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Progress dauerhaft abbrechen, wird der EORTC QLQ-C30 entsprechend dem Zeitplan für die Tumorbeurteilungen bis Progress erhoben (in den ersten zwei Jahren alle acht Wochen, danach alle zwölf Wochen). Nach Progress sollte eine zusätzliche Erhebung im Survival Follow-up erfolgen (z.B. nach ca. 3 Monaten). Der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen wird von den Patienten zu Studienbeginn (d. h. am ersten Tag von Zyklus 1), am ersten Tag der Zyklen 5, 11 und 17 und danach alle sechs Zyklen (Zyklus 23, Zyklus 29 usw.) bis Zyklus 47, bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der Visite zum 30 Day Safety Follow-up ausgefüllt. Bei Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Progress dauerhaft abbrechen, wird der EORTC QLQ-BR23 entsprechend dem Zeitplan für die Tumorbeurteilungen bis Progress erhoben (in den ersten zwei Jahren alle acht Wochen, danach alle zwölf Wochen). Nach Progress sollte eine zusätzliche Erhebung im Survival Follow-up erfolgen (z.B. nach ca. 3 Monaten). Der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen wird unmittelbar nach dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen ausgefüllt. Die Patienten füllen die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt, vor Erhalt der Studienmedikation und bevor sie Informationen über ihren Krankheitszustand erhalten, aus. Zensierung Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten, wurden zum letzten bekannten Beurteilungsdatum zensiert, falls eine Beurteilung nach Studienbeginn erfolgt war. Lag keine Beurteilung nach Studienbeginn vor, wurden die Patienten am Tag der Randomisierung zensiert.

Studie	Operationalisierung
	Analyse Die Analysen beruhen auf der Gesamtpopulation der Studie INAVO120. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgt gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation umfasst alle Patienten der Gesamtpopulation, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als auch ein Wert zu Baseline vorlag. Für die durchgeführten TTE-Analysen zur Gesamtpopulation wurden Viszerale Erkrankung, Endokrine Resistenz und Geografische Region als Stratifizierungsfaktoren verwendet. Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 wurden die metrisch skalierten Subskalen mittels TTE-Analysen auf Basis von validierten oder etablierten Schwellenwerten (MID) dargestellt. Für die Datenauswertung wurde der finale OS-Datenschnitt vom 15. November 2024 berücksichtigt.

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INAVO120	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Endpunkte zur patientenberichteten Symptomatik wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 erfasst. Die Patienten, die die Fragebögen ausgefüllt haben, waren verblindet, die Auswertung erfolgte ebenfalls verblindet. Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt, vor Erhalt der Studienmedikation und bevor sie Informationen über ihren Krankheitszustand erhielten, aus. Die Rücklaufquoten der beiden Fragebögen für die Gesamtpopulation waren wie folgt:

- EORTC QLQ-C30 Symptomatik: Die Rücklaufquote lag im Inavolisib-Arm bis einschließlich Zyklus 43 bzw. im Kontrollarm bis einschließlich Zyklus 37 bei über 70 % (siehe separater Anhang 4-G).
- EORTC QLQ-BR23 Symptomatik: Für „Belastung durch Haarausfall“ lag die Rücklaufquote in beiden Armen dauerhaft unter 70 %, da nur Patienten mit Haarausfall die Frage beantworten konnten. Für die verbleibenden Symptomskalen „Symptome im Brustbereich“, „Symptome im Armbereich“ und „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ lag die Rücklaufquote im Inavolisib-Arm bis einschließlich Zyklus 47 bzw. im Kontrollarm bis einschließlich Zyklus 35 bei über 70 % (siehe separater Anhang 4-G).

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur Verschlechterung, Gesamtpopulation

INAVO120 Endpunkt	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Effektschätzer HR [95 %-KI][b], p-Wert[c]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30[d]			
2. Datenschnitt (finale OS-Analyse): 15.11.2024			
Fatigue	108/161 (67,1%) 2,1 [1,9; 3,8]	103/164 (62,8%) 3,7 [2,0; 5,2]	1,10 [0,83; 1,45]; 0,5739
Übelkeit und Erbrechen	83/161 (51,6%) 11,8 [5,7; 19,6]	70/164 (42,7%) 11,8 [8,9; 15,7]	1,02 [0,73; 1,42]; 0,9136
Schmerz	84/161 (52,2%) 9,4 [5,7; 18,7]	82/164 (50,0%) 7,5 [4,4; 12,0]	0,95 [0,70; 1,30]; 0,7135
Dyspnoe	74/161 (46,0%) 13,3 [8,3; 24,6]	70/164 (42,7%) 10,9 [7,3; 15,7]	0,89 [0,63; 1,25]; 0,4775
Schlaflosigkeit	77/161 (47,8%) 14,0 [11,0; 19,2]	62/164 (37,8%) 16,6 [9,5; 26,5]	1,16 [0,82; 1,63]; 0,4136
Appetitlosigkeit	105/161 (65,2%) 3,7 [1,9; 5,6]	70/164 (42,7%) 11,8 [7,5; 16,6]	1,89 [1,39; 2,59]; **< 0,0001**
Obstipation	63/161 (39,1%) 18,4 [9,5; n. e.]	70/164 (42,7%) 12,4 [7,6; 21,2]	0,77 [0,54; 1,09]; 0,1481
Diarrhoe	100/161 (62,1%) 3,8 [3,7; 6,7]	52/164 (31,7%) 17,0 [11,8; n. e.]	2,47 [1,75; 3,49]; **< 0,0001**
Finanzielle Schwierigkeiten[e]	54/161 (33,5%) 28,1 [18,7; n. e.]	46/164 (28,0%) 27,4 [16,4; n. e.]	1,08 [0,71; 1,62]; 0,7198

a: Kaplan-Meier-Schätzer

b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Viszerale Erkrankungen, Endokrine Resistenz und Geografische Region

c: Stratifizierter Log-Rank-Test

d: Validierte MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung

e: Das Item ‚Finanzielle Schwierigkeiten‘ wird zwar dargestellt, da es sich dabei aber nicht um ein klinisches Symptom handelt, wird es nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen.

%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, konnten in der Gesamtpopulation für den Großteil der Symptomskalen/Einzelitems keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen gezeigt werden. Für die Symptome Appetitverlust und Diarrhoe zeigten sich für die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile im Kontrollarm: Appetitlosigkeit: HR [95 %-KI]: 1,89 [1,39; 2,59]; $p < 0,0001$. Diarrhoe: HR [95 %-KI]: 2,47 [1,75; 3,49]; $p < 0,0001$ (siehe Tabelle 4-30).

Die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik mittels EORTC QLQ-BR23“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur Verschlechterung, Gesamtpopulation

INAVO120 Endpunkt	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Effektschätzer HR [95 %-KI][b], p-Wert[c]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23[d]			
2. Datenschnitt (finale OS-Analyse): 15.11.2024			
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	91/161 (56,5%) 10,0 [7,4; 11,9]	60/164 (36,6%) 11,8 [9,2; 20,4]	1,53 [1,08; 2,16]; **0,0184**
Symptome im Brustbereich	39/161 (24,2%) n. e. [26,0; n. e.]	28/164 (17,1%) n. e. [22,4; n. e.]	0,81 [0,48; 1,37]; 0,4393
Symptome im Armbereich	75/161 (46,6%) 11,9 [9,7; 21,7]	63/164 (38,4%) 11,9 [9,5; 16,1]	0,92 [0,64; 1,31]; 0,6115
Belastung durch Haarausfall	21/161 (13%) 9,6 [7,9; 11,8]	11/164 (6,7%) n. e [6,6; n. e]	1,91 [0,83; 4,42]; 0,1242

a: Kaplan-Meier-Schätzer

b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Viszerale Erkrankungen, Endokrine Resistenz und Geografische Region

c: Stratifizierter Log-Rank-Test

d: Validierte MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung

%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht

Bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelitems des EORTC QLQ-BR23 Fragebogens konnten in der Gesamtpopulation für den Großteil der Symptomskalen/Einzelitems keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen gezeigt werden. Bei dem Einzelitem Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Kontrollarm: HR [95 %-KI]: 1,53 [1,08; 2,16]; p = 0,0184 (siehe Tabelle 4-31).

Die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

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

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der ZVT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.2 Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
INAVO120	Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EQ-5D waren sekundäre Endpunkte in der Studie. Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung des Wertes um 15 Punkte auf der visuellen Analogskala. **EQ-5D VAS** Der EQ-5D ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung der präferenzbasierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das von der EuroQoL Group entwickelt wurde. Die EQ-5D VAS stellt eine visuelle Analogskala dar, anhand deren die Patienten ihren subjektiven Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala angeben können. Die Skala reicht von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) Punkte. Der subjektive Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung (Zunahme) des Wertes um 15 Punkte auf der visuellen Analogskala. Erhebungszeitpunkte Der Fragebogen EQ-5D in der Version 5L wurde von den Patienten zu Studienbeginn (d. h. am ersten Tag von Zyklus 1), am ersten Tag der Zyklen 2 und 3 und am ersten Tag jedes zweiten Zyklus ab Zyklus 5 (d. h., Zyklus 5, Zyklus 7 usw.), bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der Visite zum 30 Day Safety Follow-up ausgefüllt. Bei Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Progress dauerhaft abbrechen, wird der EQ-5D entsprechend dem Zeitplan für die Tumorbeurteilungen bis Progress erhoben (in den ersten zwei Jahren alle acht Wochen, danach alle zwölf Wochen). Nach Progress sollte eine zusätzliche Erhebung im Survival Follow-up erfolgen (z.B. nach ca. 3 Monaten). Die Patienten füllen den Fragebogen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt, vor Erhalt der Studienmedikation und bevor sie Informationen über ihren Krankheitszustand erhalten, aus. Zensierung Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten, wurden zum letzten bekannten Beurteilungsdatum zensiert, falls eine Beurteilung nach Studienbeginn erfolgt war. Lag keine Beurteilung nach Studienbeginn vor, wurden die Patienten am Tag der Randomisierung zensiert. Analyse Die Analysen beruhen auf der Gesamtpopulation der Studie INAVO120. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgt gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation umfasst alle Patienten der Gesamtpopulation, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als auch ein Wert zu Baseline vorlag. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte aufwies. Für die durchgeführten TTE-Analysen zur Gesamtpopulation wurden Viszerale Erkrankung, Endokrine Resistenz und Geografische Region als Stratifizierungsfaktoren verwendet.

Studie	Operationalisierung
	Für die Analyse des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D VAS wurden die metrisch skalierten Subskalen mittels TTE-Analysen auf Basis von validierten oder etablierten Schwellenwerten (MID) dargestellt. Für die Datenauswertung wurde der finale OS-Datenschnitt vom 15. November 2024 berücksichtigt.

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INAVO120	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Der Endpunkt zum subjektiven Gesundheitszustand wurde mittels der EQ-5D VAS erfasst. Die Patienten, die die Skala ausgefüllt haben, waren verblindet, die Auswertung erfolgte ebenfalls verblindet. Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt, vor Erhalt der Studienmedikation und bevor sie Informationen über ihren Krankheitszustand erhalten, aus. Die Rücklaufquote lag im Inavolisib-Arm bis einschließlich Zyklus 43 bzw. im Kontrollarm bis einschließlich Zyklus 37 bei über 70 % (siehe separater Anhang 4-G).

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur Verschlechterung, Gesamtpopulation

INAVO120 **Endpunkt**	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Effektschätzer HR [95 %-KI][b], p-Wert[c]**
Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS[d]			
2. Datenschnitt (finale OS-Analyse): 15.11.2024			
Gesamtpopulation	67/161 (41,6%) 20,3 [11,5: 37,6]	58/164 (35,4%) 23,6 [13,1; n. e.]	0,95 [0,66; 1,38]; 0,7865
a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Viszerale Erkrankungen, Endokrine Resistenz und Geografische Region c: Stratifizierter Log-Rank-Test d: Validierte MID: 15 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung %: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht			

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation. Der Gesundheitszustand wurde erhalten.

Die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

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

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der ZVT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23“

Studie	Operationalisierung
INAVO120	Patientenberichtete Endpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30/BR23 waren sekundäre Endpunkte in der Studie. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30/BR23 wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung (Abnahme) um 10 Punkte in einer Skala. **EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)** Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung (41). Die Fragebögen beinhalten eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von ‚überhaupt nicht' bis ‚sehr' für die Funktionsskalen und eine 7-Punkt-Skala zur Erfassung der globalen Gesundheit und globalen Lebensqualität. Die Auswertung erfolgte gemäß dem Scoring Manual des Fragebogens (43). Die Zahlenwerte des Fragebogens wurden jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Waren für eine Multi-Item Skala mehr als 50 % der zugehörigen Items vorhanden, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet. Waren weniger als 50 % der Items vorhanden, wurde die entsprechende Skala als fehlend klassifiziert. Für die Funktionsskalen und die globale Lebensqualität repräsentieren höhere Werte eine bessere und niedrigere Werte eine schlechtere Funktion/Lebensqualität. Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie ”gesundheitsbezogene Lebensqualität” dargestellt: • Globaler Gesundheitsstatus • Körperliche Funktion • Rollenfunktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion Ein Patient wurde als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die MID (Abnahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) aufwies (46, 47). Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich 4.2.5.4.

Studie	Operationalisierung
	EORTC QLQ-BR23 (Version 1) Der EORTC QLQ-BR23 ist ein Brustkrebs-spezifisches Modul des EORTC QLQ-C30 und umfasst 23 Fragen aus den vier Dimensionen Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive sowie drei Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich) und ein Item (Belastung durch Haarausfall) (42). Die Fragebögen beinhalten eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von ‚überhaupt nicht' bis ‚sehr' für die Funktionsskalen und -items. Die Auswertung erfolgte gemäß dem Scoring Manual des Fragebogens (43). Die Zahlenwerte des Fragebogens wurden jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Waren für eine Multi-Item Skala mehr als 50 % der zugehörigen Items vorhanden, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet. Waren weniger als 50 % der Items vorhanden, wurde die entsprechende Skala als fehlend klassifiziert. Die Frage zu Freude an Sex wurde nur beantwortet, wenn der Patient sexuell aktiv war. Für die Funktionsskalen bzw -items repräsentieren höhere Werte eine bessere und niedrigere Werte eine schlechtere Funktion/Lebensqualität. Die folgenden Funktionsskalen/ -items werden hier unter der Endpunktkategorie ‚gesundheitsbezogene Lebensqualität' dargestellt: • Körperbild • Sexuelle Aktivität • Freude an Sex • Zukunftsperspektive Ein Patient wurde als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die MID (Abnahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) aufwies (36, 48, 49). Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.4 Erhebungszeitpunkte Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wird von den Patienten zu Studienbeginn (d. h. am ersten Tag von Zyklus 1), am ersten Tag der Zyklen 2 und 3 und am ersten Tag jedes zweiten Zyklus ab Zyklus 5 (d. h., Zyklus 5, Zyklus 7 usw.), bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der Visite zum 30 Day Safety Follow-up ausgefüllt. Bei Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Progress dauerhaft abbrechen, wird der EORTC QLQ-C30 entsprechend dem Zeitplan für die Tumorbeurteilungen bis Progress erhoben (in den ersten zwei Jahren alle acht Wochen, danach alle zwölf Wochen). Nach Progress sollte eine zusätzliche Erhebung im Survival Follow-up erfolgen (z.B. nach ca. 3 Monaten). Der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen wird von den Patienten zu Studienbeginn (d. h. am ersten Tag von Zyklus 1), am ersten Tag der Zyklen 5, 11 und 17 und danach alle sechs Zyklen (Zyklus 23, Zyklus 29 usw.) bis Zyklus 47, bei der Visite zum Behandlungsabbruch und bei der Visite zum 30 Day Safety Follow-up ausgefüllt. Bei Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Progress dauerhaft abbrechen, wird der EORTC QLQ-BR23 entsprechend dem Zeitplan für die Tumorbeurteilungen bis Progress erhoben (in den ersten zwei Jahren alle acht Wochen, danach alle zwölf Wochen). Der EORTC QLQ-BR23 wird unmittelbar nach dem EORTC QLQ-C30 ausgefüllt. Nach Progress sollte eine zusätzliche Erhebung im Survival Follow-up erfolgen (z.B. nach ca. 3 Monaten). Die Patienten füllen die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt, vor Erhalt der Studienmedikation und bevor sie Informationen über ihren Krankheitszustand erhalten, aus. Zensierung Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert hatten, wurden zum letzten bekannten Beurteilungsdatum zensiert, falls eine Beurteilung nach Studienbeginn erfolgt war. Lag keine Beurteilung nach Studienbeginn vor, wurden die Patienten am Tag der Randomisierung zensiert.

Studie	Operationalisierung
	Analyse Die Analysen beruhen auf der Gesamtpopulation der Studie INAVO120. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgt gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysepopulation umfasst alle Patienten der Gesamtpopulation, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als auch ein Wert zu Baseline vorlag. Für die durchgeführten TTE-Analysen zur Gesamtpopulation wurden Viszerale Erkrankung, Endokrine Resistenz und Geografische Region als Stratifizierungsfaktoren verwendet. Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 wurden die metrisch skalierten Subskalen mittels TTE-Analysen auf Basis von validierten oder etablierten Schwellenwerten (MID) dargestellt. Für die Datenauswertung wurde der finale OS-Datenschnitt vom 15. November 2024 berücksichtigt.

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INAVO120	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Endpunkte zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 erfasst. Die Patienten, die die Fragebögen ausgefüllt haben, waren verblindet, die Auswertung erfolgte ebenfalls verblindet. Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt, vor Erhalt der Studienmedikation und bevor sie Informationen über ihren Krankheitszustand erhalten, aus.

Die Rücklaufquoten der beiden Fragebögen waren wie folgt:

- EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen: Die Rücklaufquote lag im Inavolisib-Arm bis einschließlich Zyklus 43 bzw. im Kontrollarm bis einschließlich Zyklus 37 bei über 70 %, (siehe separater Anhang 4-G).

- EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen: Für „Freude an Sex“ lag die Rücklaufquote in beiden Armen dauerhaft unter 70 %, da die Frage nur beantwortet wurde, wenn der Patient sexuell aktiv war. Für die verbleibenden Symptomskalen „Körperbild“, „Sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“ lag die Rücklaufquote im Inavolisib-Arm bis einschließlich Zyklus 47 bzw. im Kontrollarm bis einschließlich Zyklus 35 bei über 70 %. (siehe separater Anhang 4-G).

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur Verschlechterung, Gesamtpopulation

INAVO120 Endpunkt	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Effektschätzer HR [95 %-KI][b], p-Wert[c]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30[d]			
2. Datenschnitt (finale OS-Analyse): 15.11.2024			
Globaler Gesundheitsstatus	82/161 (50,9%) 13,1 [5,9; 22,3]	85/164 (51,8%) 7,4 [5,6; 10,6]	0,79 [0,57; 1,09]; 0,1270
Körperliche Funktion	84/161 (52,2%) 8,0 [3,8; 18,4]	73/164 (44,5%) 9,5 [7,4; 17,8]	1,13 [0,81; 1,56]; 0,4907
Rollenfunktion	92/161 (57,1%) 6,0 [3,7; 11,9]	84/164 (51,2%) 5,8 [3,9; 11,3]	1,00 [0,73; 1,37]; 0,9291
Emotionale Funktion	69/161 (42,9%) 15,0 [11,7; 35,5]	66/164 (40,2%) 12,9 [7,5; 27,4]	0,91 [0,63; 1,31]; 0,5959
Kognitive Funktion	98/161 (60,9%) 7,9 [5,5; 9,4]	85/164 (51,8%) 7,5 [5,6; 9,5]	1,10 [0,81; 1,50]; 0,5083
Soziale Funktion	97/161 (60,2%) 6,0 [3,7; 9,5]	78/164 (47,6%) 9,2 [4,4; 19,4]	1,22 [0,89; 1,66]; 0,2205

a: Kaplan-Meier-Schätzer

b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Viszerale Erkrankungen, Endokrine Resistenz und Geografische Region

c: Stratifizierter Log-Rank-Test

d: Validierte MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung

%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten

Bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation festgestellt. Die Lebensqualität wurde erhalten. Bei Betrachtung des globalen Gesundheitsstatus zeigte sich ein positiver Trend. Unter Inavolisib konnte die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 5,7 Monate hinausgezögert werden.

Die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur Verschlechterung, Gesamtpopulation

INAVO120 Endpunkt	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)** **Median in Monaten [95 %-KI][a]:**	**Effektschätzer HR [95 %-KI][b], p-Wert[c]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23[d]			
2. Datenschnitt (finale OS-Analyse): 15.11.2024			
Körperbild	63/161 (39,1%) 20,3 [14,8; 25,9]	49/164 (29,9%) 17,3 [14,8; 24,2]	0,98 [0,66; 1,45]; 0,9065
Sexuelle Aktivität	41/161 (25,5%) n. e.[n. e; n. e]	43/164 (26,2%) 34,5 [15,0; n. e.]	0,64 [0,41; 1,00]; 0,0561
Freude an Sex	13/161 (8,1%) 20,5 [4,3; n. e.]	5/164 (3,0%) n. e. [12,2; n. e.]	2,76 [0,54; 14,18]; 0,2264
Zukunftsperspektive	40/161 (24,8%) 37,5 [26,0; n. e.]	29/164 (17,7%) n. e. [18,5, n. e.]	0,86 [0,52; 1,42]; 0,5371

a: Kaplan-Meier-Schätzer

b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Viszerale Erkrankungen, Endokrine Resistenz und Geografische Region

c: Stratifizierter Log-Rank-Test

d: Validierte MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung

%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht

Bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23 Fragebogens wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen der Gesamtpopulation festgestellt. Für die Dimension „Sexuelle Aktivität“ zeigte sich jedoch unter Zugabe von Inavolisib ein positiver Trend (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,41; 1,00]; p = 0,0561).

Die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23 sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

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

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der ZVT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeitsendpunkte – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte

Studie	Operationalisierung
INAVO120	**Generelle Verträglichkeit** Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE) Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sämtliche UE, die während der Studie nach Einleitung der Studienmedikation (Inavolisib/ Placebo, Palbociclib, Fulvestrant) sowie bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer anderen Anti-Tumor Therapie, je nachdem was zuerst der Fall war, auftraten, wurden im elektronischen Prüfbogen (eCRF, electronic case report form) dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Versionen 26.1 (primary CSR von Februar 2024), 27.1 (Update CSR von April 2025)) klassifiziert. Sämtliche UE wurden hinsichtlich ihres Verlaufs nachverfolgt, bis sie entweder vollkommen zurückgebildet oder als stabil durch den Prüfarzt eingeschätzt wurden, der Patient nicht mehr nachverfolgt werden konnte („lost to follow-up“) oder der Patient die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrief. Im vorliegenden Dossier wird davon ausgegangen, dass ein Patient sich von einem UE erholt hat, wenn das UE laut Prüfarzt als „recovered“ oder „recovered with sequelae“ angegeben wurde. Die Angaben im Dossier zum Ausgang der berichteten UE beziehen sich auf die Gesamtanzahl der jeweils berichteten UE. Alle UE wurden durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), dem Schweregrad nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad (Version 5.0) und der Kausalität eingestuft. Ab dem Zeitpunkt, an dem die unterschriebene Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie vorlag, bis zur erstmaligen Anwendung der Studienmedikation, sollten nur SUE, die durch eine im Protokoll geforderte Intervention (z.B. invasive Eingriffe wie Biopsien, Unterbrechung / Beendigung von Medikation) verursacht worden waren, berichtet und innerhalb von 24h über ein Formular an den Sponsor per E-Mail oder Fax gesendet werden. SUE waren zudem auch über die oben erwähnte Berichtsperiode (Einleitung der Studienmedikaton bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) hinaus an den Sponsor zu berichten, falls ihnen ein Zusammenhang mit der vorangegangenen Behandlung mit der Studienmedikation zugeschrieben wurde. Großer Wert sollte daraufgelegt werden, dass alle SUE, die als in Verbindung mit der Studienmedikation oder dem Studienprozedere stehend eingeschätzt worden waren, nachverfolgt wurden bis ihr finales Outcome dargestellt werden konnte. Zusätzlich waren alle Todesfälle, unabhängig von ihrer Ursache, über die reguläre Berichtsperiode hinaus zu dokumentieren. Alle Ereignisse, die dem zu erwartenden Krankheitsverlauf des Mammakarzinoms entsprachen, wurden nicht als UE gewertet. Bestand Unsicherheit darüber, ob ein Ereignis aufgrund der Progression der Grunderkrankung auftrat, wurde dieses Ereignis durch den Prüfarzt als UE gewertet. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vorbestehende Erkrankungen wurden nur dann als UE gemeldet, wenn sie sich während der Studie verschlechterten. Folgende Hauptkategorien der UE wurden analysiert: • Patienten mit UE • Patienten mit UE ≥ Grad 3 • Patienten mit UE Grad 5 • Patienten mit SUE

Studie	Operationalisierung
	Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden ICH-Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllte: o tödlich, o lebensbedrohlich, o einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, o zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend, o eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, o medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern SUE waren innerhalb von 24h, nachdem der Prüfarzt von ihnen erfahren hatte, an den Sponsor zu melden. Dies galt in gleicher Weise auch für neue signifikante Follow-Up Informationen. Ein Ereignis, das zu einer Hospitalisierung oder einer Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führte, sollte in folgenden Fällen nicht als UE/SUE gemeldet werden: • Hospitalisierung zur Kurzzeitpflege (respite care) • eine Hospitalisierung, die laut Protokoll geplant war (z.B. Biopsie, Gabe der Studienmedikation, Durchführung einer Effektivitätsbeurteilung im Rahmen der Studie) • eine Hospitalisierung, die aufgrund einer Vorerkrankung schon vor der Studie geplant war, oder wenn während der Studie aufgrund des erwartbaren Fortschreitens der zugrunde liegenden Tumorerkrankung ein elektiver Eingriff notwendig wurde; in beiden Situationen durfte beim Patienten kein unerwünschtes Ereignis aufgetreten sein • eine Hospitalisierung aufgrund des Fortschreitens der zugrunde liegenden Tumorerkrankung Wenn ein Krankenhausaufenthalt erforderlich war, da ambulante medizinische Hilfe außerhalb der Öffnungszeiten von ambulanten medizinischen Einrichtungen in Anspruch genommen werden musste, sollte diese Hospitalisierung als UE, nicht als SUE, gemeldet werden. Todesfälle, die durch den Prüfarzt als ausschließlich mit der Progression der zugrundeliegenden Tumorerkrankung in Verbindung stehend beurteilt wurden, sollten nicht als SUE gemeldet werden. Falls eine Schwangerschaft während der Studie oder bis zu 60 Tage danach auftrat, war diese über ein Schwangerschaftsmeldeformular (nicht per eCRF) innerhalb von 24h an den Sponsor zu melden. Nach Abbruch der Studienmedikation sollte die Schwangerschaft, wenn möglich, bis zu ihrem Ende nachverfolgt werden. Mit der Schwangerschaft assoziierte SUE waren im eCRF zu dokumentieren. • Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE Für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden Behandlungsabbrüche jeglicher Studienmedikation (Inavolisib/ Placebo, Palbociclib, Fulvestrant) erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten, unabhängig davon, ob vom Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation berichtet wurde. **Spezifische Verträglichkeit** Patienten mit einem UE von speziellem Interesse (AESI) UE von speziellem Interesse sind UE der Prüfmedikation (Inavolisib), die auf Basis toxikologischer Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert wurden. Sie stellen identifizierte bzw. potentielle Risiken dar und mussten innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor gemeldet werden. Dies galt auch für neue signifikante Follow-up Informationen. Großer Wert sollte daraufgelegt werden, dass alle UE von speziellem Interesse nachverfolgt wurden bis ihr finales Outcome dargestellt werden konnte. Die Definition der UE von speziellem Interesse wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. UE von speziellem Interesse werden durch Roche Standard Adverse Event Group Terms (AEGT), Systemorganklassen (SOC, System Organ Class), standardisierte MedDRA-Abfragen (Queries)

Studie	Operationalisierung
	(SMQ) sowie zusätzlich durch speziell definierte Kriterien operationalisiert. Eine tabellarische Beschreibung der Operationalisierung der UE von speziellem Interesse findet sich im separaten Anhang 4-G. Folgende UE von speziellem Interesse wurden analysiert: • Hyperglykämie ≥ Grad 3 • Ausschlag ≥ Grad 3 • Diarrhoe ≥ Grad 3 • Pneumonitis ≥ Grad 2 • Kolitis oder Enterokolitis ≥ Grad 2 • Stomatitis oder Schleimhautentzündung ≥ Grad 3 • Erhöhung von AST (Aspartat-Aminotransferase) oder ALT (Alanin-Aminotransferase) ≥ Grad 3 • Fälle von möglicher Arzneimittel-induzierter Leberschädigung (DILI, Drug induced liver injury); diese schließen eine Erhöhung von AST (Aspartat-Aminotransferase) oder ALT (Alanin-Aminotransferase) in Verbindung mit einem erhöhten Bilirubin-Wert oder einer klinischen Gelbsucht entsprechend Hy's Law ein • Verdachtsfall der Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation (STIAMP) <u>Patienten mit einem ausgewählten UE (selected AE)</u> Über die UE von speziellem Interesse hinausgehend wurden im Studienbericht (CSR) ausgewählte UE (selected AE) definiert, die auf den UE von speziellem Interesse basieren, die aber auch das sich entwickelnde Wissen über Inavolisib und sein Sicherheitsprofil berücksichtigen. Die Definition der ausgewählten UE wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. Sie werden durch Roche Standard AEGT, Systemorganklassen (SOC, System Organ Class), standardisierte MedDRA-Abfragen (Queries) (SMQ) sowie zusätzlich durch speziell definierte Kriterien operationalisiert. Eine tabellarische Beschreibung der Operationalisierung der ausgewählten UE findet sich in Modul 4-G. Folgende ausgewählte UE wurden analysiert: • Hyperglykämie • Diarrhoe • Übelkeit • Erbrechen • Kolitis • Stomatitis oder Schleimhautentzündung • Ausschlag • Augenerkrankungen • Pneumonitis / interstitielle Lungenerkrankung • Neutropenie • Thrombozytopenie • Erhöhung von AST (Aspartat-Aminotransferase) oder ALT (Alanin-Aminotransferase) • Lymphopenie • Anämie Für einen Teil der ausgewählten UE mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen beiden Studienarmen mit Vorteil für den Kontrollarm (Hyperglykämie, Diarrhoe, Erbrechen, Stomatitis oder Schleimhautentzündung, Thrombozytopenie und okuläre Toxizitäten) wurden über die regulären Auswertungen hinaus zusätzliche Analysen durchgeführt. Für Patienten mit ausgewählten UE, wurde die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des ausgewählten UE dargestellt. Zudem wurde die monatliche Häufigkeit der UEs pro Patientenmonat über den Studienverlauf berichtet (siehe auch separater Anhang 4-G).

Studie	Operationalisierung
	Zensierung: Patienten ohne ein jeweiliges UE wurden zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse zensiert, falls sie zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren, oder zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt, an dem der Patient nachweislich am Leben war, bei Beginn einer neuen Krebstherapie, zum Datum des Widerrufs der Einverständniserklärung bzw. zum Zeitpunkt des Todes. In den Analysen zu UE, SUE, UE von speziellem Interesse und ausgewählten UE wurden Patienten ohne Ereignis zum frühesten der folgenden Zeitpunkte zensiert: zum Datum des Datenabschlusses, bei Studienabbruch (z. B. aufgrund von Rückzug der Einwilligung), bei Tod, bei Verlust des Follow-up, bei Beginn einer neuen Krebstherapie, sowie 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. 90 Tage nach der letzten Dosis im Falle eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses oder eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse – je nachdem, welcher Zeitpunkt früher eintrat. Analyse: Die Analysen zur Verträglichkeit beruhen auf dem Safety-Analysis-Set (SAS-Population). Diese SAS-Population schloss alle Patienten ein, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten hatten. Patienten wurden abhängig davon, ob bei Ihnen Inavolisib tatsächlich angewendet worden war, folgenden beiden Studienarmen zugeordnet: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Inavolisib erhalten hatten, wurden zum Inavolisib-Arm gezählt, alle anderen Patienten zum Kontrollarm („as treated“). Für die vorliegenden Daten wurden insgesamt 325 Patienten in die ITT-Population randomisiert (161 Patienten in den Inavolisib-Arm und 164 Patienten in den Kontrollarm). Von den 161 Patienten, die in den Inavolisib-Arm eingeschlossen worden waren, erhielt ein Patient keine Studienmedikation, da er sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie vor Beginn der Studienmedikation widerrufen hatte. Darüber hinaus musste ein Patient des Kontrollarms für die Analysen zur Verträglichkeit dem Inavolisib-Arm zugerechnet werden, da er fälschlicherweise mindestens eine Dosis Inavolisib erhalten hatte. Somit setzt sich die SAS-Population aus 161 Patienten im Inavolisib-Arm und 163 Patienten im Kontrollarm zusammen. Auf Grund der unterschiedlichen Behandlungsdauer der beiden Studienarme wurden die Verträglichkeitsparameter durch Time-to-Event-Analysen (Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum erstmaligen Auftreten eines UE) mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Die UE werden nach Inzidenz komparativ in beiden Behandlungsarmen dargestellt. Die vollständigen Auswertungen der Verträglichkeit nach SOC/PT finden sich im separatem Anhang 4-G. Datenschnitt: Die Auswertungen zur Verträglichkeit beruhen auf dem finalen OS-Datenschnitt vom 15. November 2024.

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INAVO120	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden adäquat operationalisiert und doppelblind erhoben. Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung (108). Die UE wurden entsprechend der MedDRA Version 27.1 kodiert (61). Die Einstufung des Schweregrades erfolgte durch die Prüfärzte gemäß NCI CTCAE (Version 5.0). Die Analysen der Endpunkte zur Bewertung der Verträglichkeit wurden für die SAS-Population durchgeführt, sie umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Für die Auswertungen werden die Patienten entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert („as treated“). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Inavolisib erhielten, werden dem Inavolisib-Arm zugeordnet (auch wenn dies fälschlicherweise geschah). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Verträglichkeitsendpunkte als niedrig eingestuft.

In der Studie INAVO120 wurden alle Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit endokriner Resistenz mit der Standardtherapie aus Palbociclib und Fulvestrant behandelt. Patienten, die in den Inavolisib-Arm randomisiert worden waren, erhielten zusätzlich dazu den Wirkstoff Inavolisib.

Daher ist a priori davon auszugehen, dass bei Patienten des Inavolisib-Arms, die als Add-On Inavolisib bekamen, mehr unerwünschte Ereignisse auftraten als bei Patienten des Kontrollarms ohne das Add-On Inavolisib.

Vor diesem Hintergrund sind bei der Bewertung der Daten zur Verträglichkeit eine mögliche höhere Zahl unerwünschter Ereignisse mit Vorteilen bei der Wirksamkeit in Kontext zu setzen, die für die Patienten äußerst relevant sind (OS, PFS, Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod).

4.3.1.3.1.4.1 Generelle Verträglichkeit – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für die Verträglichkeitsendpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Endpunkte zur generellen Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

INAVO120 **Endpunkt**	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)**	**Effektschätzer** **HR [95 %-KI][a], p-Wert[b]**
2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024			
Patienten mit UE (ergänzend)	*161/161 (100 %)*	*163/163 (100 %)*	*1,41 [1,13; 1,75]* ***0,0010***
Patienten mit UE ≥ Grad 3	148/161 (91,9 %)	140/163 (85,9 %)	1,14 [0,90; 1,44] 0,2755
Patienten mit UE Grad 5	6/161 (3,7 %)	2/163 (1,2 %)	2,33 [0,47; 11,72] 0,2892
Patienten mit SUE	44/161 (27,3 %)	22/163 (13,5 %)	1,64 [0,98; 2,74] 0,0579
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	14/161 (8,7 %)	1/163 (0,6 %)	12,72 [1,67; 96,95] **0,0015**

a: Unstratifizierte Analyse

b: Log-Rank-Test

%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten;

Im folgenden Abschnitt zur generellen Verträglichkeit werden statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Studienarmen, sowie aufgrund ihrer klinischen Relevanz alle UE Grad 5 beschrieben.

Bei den UE jeglichen Grades, die hier nur der Vollständigkeit halber ergänzend aufgeführt werden, zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zu ihrem erstmaligen Auftreten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen zugunsten des Kontrollarms (HR [95 %-KI]: 1,41 [1,13; 1,75]; p = 0,0010). In beiden Studienarmen waren über 80 % der Ereignisse reversibel (s.o. Operationalisierung Verträglichkeit: recovered/resolved und recovered/resolved with sequelae), bzw. zeigten sich rückläufig (Inavolisib–Arm: 82,4 % bzw. 3,5 %; Kontrollarm: 82,2 % bzw. 2,5 %). Die überwiegende Mehrheit der UE jeglichen Grades konnte den Graden 1-2 (Inavolisib–Arm: 83,5 %; Kontrollarm 80,6 %) zugeordnet werden, war also leicht- bis mittelgradig.

Im Inavolisib-Arm wurden UE aus der System Organ Class (SOC) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ am häufigsten berichtet, hier waren 81,4 % der Patienten betroffen vs.

52,1 % im Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 2,21 [1,68; 2,91]; p < 0,0001). Als Haupttreiber fanden sich im Inavolisib-Arm der Preferred Term (PT) „Diarrhoe“ (Inavolisib-Arm: 52,2 %, Kontrollarm: 16,0 %; HR [95 %-KI]: 3,72 [2,40; 5,79]; p < 0,0001) und im Kontrollarm der PT „Übelkeit“ (Inavolisib-Arm: 29,2 %, Kontrollarm 19,6 %; (HR [95 %-KI]: 1,32 [0,84; 2,08]; p = 0,2356). Im Kontrollarm konnten UE am häufigsten der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zugeordnet werden. Hier waren mehr Patienten im Kontrollarm (73,6 %) als im Inavolisib-Arm (70,8 %) betroffen (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,61; 1,03]; p = 0,0592). Haupttreiber in beiden Studienarmen war der PT „Neutropenie“ (Inavolisib-Arm: 56,5 %, Kontrollarm: 54,6 %; HR [95 %-KI]: 0,97 [0,72; 1,30]; p = 0,8225) (siehe Anhang 4-G).

Bei den UE Grad 5 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen, was die Zeit bis zu ihrem Auftreten betraf. Insgesamt traten acht UE Grad 5 auf. Dabei handelte es sich im Inavolisib-Arm um folgende sechs Ereignisse (jeweils PT genannt mit zugehöriger SOC als Fußnote): „akutes Koronarsyndrom“[22], „Tod ohne nähere Angabe“[23], „Covid-19“[24], „zerebrale Blutung“[25], „apoplektischer Insult“[25] sowie „gastrointestinale Blutung“[26]. Im Kontrollarm kam es zu folgenden zwei UE Grad 5: „Herzstillstand“[22] und „Covid-19 Pneumonie“[24]. Keines der beschriebenen UE Grad 5 wurde durch den Prüfarzt als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt, kein PT wurde zweimal genannt, ein Muster konnte demnach hier nicht erkannt werden.

Darüber hinaus zeigte sich hinsichtlich des Risikos, die Behandlung mit der Studienmedikation während der Studie aufgrund eines UE abbrechen zu müssen, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms (HR [95 %-KI]: 12,72 [1,67; 96,95]; p = 0,0015), da es hier im Kontrollarm nur zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UE kam (berichteter PT „erhöhtes Blutkreatinin“[27]), bei dem Placebo beendet wurde. Doch auch im Inavolisib-Arm wurden bei nur 8,7 % (14 Patienten) insgesamt 16 Therapieabbruchgründe aufgrund eines UE beschrieben.

Bis auf den PT „Neutropenie“, der zweimal als Abbruchgrund dokumentiert wurde, wurden hier nur singuläre PT genannt, die im Folgenden aufgezählt werden mit der jeweiligen SOC als Fußnote: „Magenulkus“[26], „Darmperforation“[26], „erhöhte Alaninaminotransferase“[27], „erniedrigte Neutrophilenzahl“[27], „Hyperglykämie“[28], „Diabetes mellitus Typ 2“[28], „Knochenschmerzen“[29], „muskuloskelettale Schmerzen“[29], „Übergangszellkarzinom“[30],

[22] SOC „Herzerkrankungen“
[23] SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“
[24] SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
[25] SOC „Erkrankungen des Nervensystems“
[26] SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“
[27] SOC „Untersuchungen“
[28] SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“
[29] SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“
[30] SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“

„akute Nierenschädigung“[31], „erniedrigtes Gewicht“[27], „Neutropenie“[32], „Stomatitis“[26], „Analabszess“[33], „Hautulkus“[34]). Ein Haupttreiber bzw. Muster konnte bei den PT nicht erkannt werden. Von den insgesamt 14 Patienten mit einem „Abbruch wegen UE“ im Interventionsarm trat bei vier Patienten das Ereignis erst nach 7 Monaten, in den Monaten 9-12, auf (siehe separater Anhang 4-G).

Insgesamt wurde im Inavolisib-Arm bei fünf Patienten (3,1 %) die Therapie mit jeglicher Studienmedikation aufgrund UE beendet. Genauer nach den einzelnen Therapiekomponenten aufgesplittet zeigte sich, dass Inavolisib bei 11 Patienten (6,8%) dauerhaft abgesetzt wurde, Palbociclib bei 10 Patienten (6,2 %) und Fulvestrant bei 6 Patienten (3,7 %).

Der zweimal bei den insgesamt 16 Therapieabbruchgründen genannte PT „Neutropenie“ war das am häufigsten dokumentierte UE in der INAVO120. Er wurde im Inavolisib-Arm bei 56,5 % der Patienten und im Kontrollarm bei 54,6 % der Patienten berichtet. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,72; 1,30]; p = 0,8225) (109). Die Neutropenie gilt als eine der häufigsten Nebenwirkungen von Palbociclib. Da diesbezüglich kein Unterschied zwischen beiden Studienarmen bestand, lässt sich vermuten, dass ein Großteil der aufgetretenen Neutropenien daher am ehesten auf den Wirkstoff Palbociclib zurückzuführen ist. Dies gilt auch für die klinisch relevanten febrilen Neutropenien, die in beiden Studienarmen in vergleichbarer Häufigkeit selten auftraten (Inavolisib-Arm: 3,1 %; Kontrollarm: 0,6 %; HR [95 %-KI]: 3,86 [0,45; 33,40]; p = 0,1878).

Auch wenn bei den Therapieabbrüchen aufgrund UE ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen bestand, sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass insgesamt die Rate dieser Therapieabbrüche mit 8,7 % für ein Therapieschema aus drei Wirkstoffen in einer metastasierten Situation relativ niedrig war. Somit wird deutlich, dass einerseits die Prüfärzte die aufgetretenen Nebenwirkungen im Interesse der Patienten für akzeptabel erachteten und ihnen die überlegene Wirksamkeit nicht vorenthalten wollten und andererseits, dass bei einem guten UE-Management die Patienten angesichts dieser überlegenen Wirksamkeit das Sicherheitsprofil von Inavolisib tolerierten und mittrugen.

4.3.1.3.1.4.2 Spezifische Verträglichkeit – RCT

UE von speziellem Interesse (AESI)

UE von speziellem Interesse wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation, auf Grundlage nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert. Eine präzise Definition der UE von speziellem Interesse

[31] SOC „Erkrankungen der Niere und Harnwege“
[32] SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“
[33] SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen
[34] SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“

gewährleistet deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmens.

Das Konzept der UE von speziellem Interesse trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen. Aus diesem Grund werden UE von speziellem Interesse, neben der gesamthaften Betrachtung aller aufgetretenen UE im Abschnitt „generelle Verträglichkeit“, im Folgenden isoliert betrachtet und analysiert. Da UE von speziellem Interesse unerwünschte Ereignisse darstellen, die dementsprechend spezifisch für Inavolisib definiert wurden, ist ein vermehrtes Auftreten im Inavolisib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bereits in früheren Studienphasen beobachteten Sicherheitsprofil überein.

Ausgewählte UE (selected AE)

Über die UE von speziellem Interesse hinausgehend wurden im Studienbericht (CSR) ausgewählte UE definiert, die auf den UE von speziellem Interesse basieren, die aber auch das sich entwickelnde Wissen über Inavolisib und sein Sicherheitsprofil berücksichtigen. Da ausgewählte UE demnach, wie UE von speziellem Interesse, unerwünschte Ereignisse darstellen, die spezifisch für Inavolisib definiert wurden, ist auch hier ein vermehrtes Auftreten im Inavolisib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bereits in früheren Studienphasen beobachteten Sicherheitsprofil überein.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI) und ausgewählten UE (Selected AE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

INAVO120 **Endpunkt**	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)**	**Effektschätzer** **HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**
Anzahl Patienten mit *UE von speziellem Interesse* und ausgewählten UE **2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024**			
Anämie			
UE	64/161 (39,8%)	62/163 (38,0%)	0,85 [0,60; 1,20]; 0,3549
UE ≥ 3	11/161 (6,8%)	3/163 (1,8%)	3,27 [0,91; 11,79]; 0,0549
schwerwiegendes UE	3/161 (1,9%)	0/163 (0%)	n. b. [0,00; n. b.]; 0,1328
Arzneimittelbedingter Leberschaden (Drug-Induced Liver Injury)			
UE	*0/162 (0,0%)*	*0/162 (0,0%)*	n. b.
Ausschlag			
UE	43/161 (26,7%)	32/163 (19,6%)	1,27 [0,80; 2,01]; 0,3079
UE ≥ 3	*0/161 (0%)*	*1/163 (0,6%)*	*n. b. [0,00; n. b.]; 0,3203*
schwerwiegendes UE	0/161 (0%)	1/163 (0,6%)	n. b. [0,00; n. b.]; 0,3203

INAVO120 **Endpunkt**	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)**	**Effektschätzer** **HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**
Anzahl Patienten mit *UE von speziellem Interesse* und ausgewählten UE **2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024**			
Diarrhö			
UE	84/161 (52,2%)	26/163 (16,0%)	3,73 [2,40; 5,79]; **< 0,0001**
UE ≥ 3	*6/161 (3,7%)*	*0/163 (0%)*	*n. b. [0,00; n. b.]; **0,0162***
schwerwiegendes UE	2/161 (1,2%)	0/163 (0%)	n. b. [0,00; n. b.]; 0,1880
Erbrechen			
UE	26/161 (16,1%)	10/163 (6,1%)	2,44 [1,18; 5,08]; **0,0134**
UE ≥ 3	2/161 (1,2%)	2/163 (1,2%)	0,95 [0,13; 6,76]; 0,9596
schwerwiegendes UE	2/161 (1,2%)	2/163 (1,2%)	0,95 [0,13; 6,76]; 0,9596
Erhöhung ALT oder AST			
UE	34/161 (21,1%)	37/163 (22,7%)	0,78 [0,49; 1,24]; 0,2963
UE ≥ 3	*7/161 (4,3%)*	*4/163 (2,5%)*	*1,37 [0,40; 4,74]; 0,6193*
schwerwiegendes UE	1/161 (0,6%)	0/163 (0%)	n. b. [0,00; n. b.]; 0,3143
Hyperglykämie			
UE	102/161 (63,4%)	22/163 (13,5%)	6,14 [3,87; 9,75]; **<0,0001**
UE ≥ 3	*11/161 (6,8%)*	*0/163 (0%)*	*n. b. [0,00; n. b.]; **0,0010***
schwerwiegendes UE	0/161 (0%)	0/163 (0%)	n. b.
Kolitis oder Enterokolitis			
UE	0/161 (0%)	0/163 (0%)	n. b.
UE ≥ 2	*0/161 (0%)*	*0/163 (0%)*	*n. b.*
UE ≥ 3	0/161 (0%)	0/163 (0%)	n. b.
schwerwiegendes UE	0/161 (0%)	0/163 (0%)	n. b.
Lymphopenie			
UE	6/161 (3,7%)	15/163 (9,2%)	0,36 [0,14; 0,92]; **0,0259**
UE ≥ 3	1/161 (0,6%)	3/163 (1,8%)	0,30 [0,03; 2,95]; 0,2774
schwerwiegendes UE	0/161 (0%)	0/163 (0%)	n. b.
Neutropenie			
UE	147/161 (91,3%)	148/163 (90,8%)	0,92 [0,73; 1,16]; 0,4795
UE ≥ 3	133/161 (82,6%)	131/163 (80,4%)	0,96 [0,76; 1,23]; 0,7506
schwerwiegendes UE	1/161 (0,6%)	1/163 (0,6%)	0,47 [0,02; 9,14]; 0,6126
Okulotoxizität			
UE	47/161 (29,2%)	26/163 (16,0%)	1,66 [1,03; 2,68]; **0,0372**
UE ≥ 3	1/161 (0,6%)	0/163 (0%)	n. b. [0,00; n. b.]; 0,4888
schwerwiegendes UE	1/161 (0,6%)	0/163 (0%)	n. b. [0,00; n. b.]; 0,4888

INAVO120 **Endpunkt**	**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant** **n/N (%)**	**Effektschätzer** **HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**
Anzahl Patienten mit *UE von speziellem Interesse* und ausgewählten UE **2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024**			
Pneumonitis			
UE	5/161 (3,1%)	2/163 (1,2%)	2,12 [0,41; 11,01]; 0,3611
UE ≥ 2	*3/161 (1,9%)*	*2/163 (1,2%)*	*1,26 [0,21; 7,65]; 0,8050*
UE ≥ 3	1/161 (0,6%)	0/163 (0%)	n. b. [0,00; n. b.]; 0,3143
schwerwiegendes UE	2/161 (1,2%)	0/163 (0%)	n. b. [0,00; n. b.]; 0,2313
Stomatitis oder Schleimhautentzündung			
UE	89/161 (55,3%)	47/163 (28,8%)	2,35 [1,65; 3,35]; **< 0,0001**
UE ≥ 3	*9/161 (5,6%)*	*0/163 (0%)*	*n. b. [0,00; n. b.]; **0,0034***
schwerwiegendes UE	0/161 (0%)	0/163 (0%)	n. b.
Verdacht der Übertragung von Infektionserregern durch ein Medizinprodukt			
UE	*0/161 (0%)*	*0/163 (0%)*	*n. b.*
Thrombozytopenie			
UE	80/161 (49,7%)	75/163 (46,0%)	1,18 [0,86; 1,62]; 0,3116
UE ≥ 3	22/161 (13,7%)	8/163 (4,9%)	2,90 [1,29; 6,52]; **0,0069**
schwerwiegendes UE	1/161 (0,6%)	1/163 (0,6%)	1,01 [0,06; 16,09]; 0,9965
Übelkeit			
UE	47/161 (29,2%)	32/163 (19,6%)	1,32 [0,84; 2,09]; 0,2276
UE ≥ 3	0/161 (0%)	0/163 (0%)	n. b.
schwerwiegendes UE	0/161 (0%)	0/163 (0%)	n. b.

UE von speziellem Interesse (AESI): *Kursiv geschrieben;* Ausgewählte UE (Selected AE): Normal geschrieben
a: Unstratifizierte Analyse
b: Log-Rank-Test
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. b.: Nicht berechenbar

In der spezifischen Verträglichkeit zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zu ihrem erstmaligen Auftreten ein statistisch signifikanter Vorteil für den Kontrollarm bei folgenden UE von speziellem Interesse (AESI) / ausgewählten UE (selected AE): „Diarrhoe ≥ Grad 3“, „Hyperglykämie ≥ Grad 3“, „Stomatitis oder Schleimhautentzündung ≥ Grad 3“ (jeweils UE von speziellem Interesse) sowie „Diarrhoe“, „Erbrechen“, „Hyperglykämie“, „okulare Toxizität“, „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ und „Thrombozytopenie“ (jeweils ausgewähltes UE). Bei dem ausgewählten UE „Lymphopenie“ zeigte sich ein Vorteil zugunsten des Inavolisib-Arms.

Auf die genannten UE von speziellem Interesse / ausgewählten UE mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen beiden Studienarmen wird im Folgenden näher eingegangen.

Das UE von speziellem Interesse „Diarrhoe Grad ≥ 3“ trat bei 3,7 % der Patienten im Inavolisib-Arm auf, im Kontrollarm wurde kein entsprechendes UE dokumentiert (HR [95 %-KI]: n.b. [0,00; n.b.]; p = 0,0162). Alle berichteten UE von speziellem Interesse waren von Grad 3 und zeigten sich reversibel. Bei den schwerwiegenden Ereignissen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen, was die Zeit bis zu ihrem erstmaligen Auftreten anbelangte. Im Inavolisib-Arm wurden zwei „Diarrhoe“ Ereignisse als schwerwiegend eingestuft: das erste wurde als nicht in Verbindung zur Studienmedikation stehend berichtet und sistierte unter Behandlung nach sieben Tagen, das zweite wurde als in Verbindung mit der Inavolisib-Therapie stehend eingeschätzt und war nach fünf Tagen mit Behandlung abgeklungen.

Das ausgewählte UE „Diarrhoe“ trat bei 52,2 % der Patienten im Inavolisib-Arm versus 16,0 % im Kontrollarm auf (HR [95 %-KI]: 3,73 [2,40; 5,79]; p < 0,0001). Beinahe alle dokumentierten Ereignisse waren von Grad 1 und 2 (Inavolisib-Arm: 95,4 %, Kontrollarm: 100 %), es traten keine Grad 4 oder 5 Ereignisse auf. Im Inavolisib-Arm waren 89,7 % der Fälle reversibel bzw. 1,7 % am Abklingen (Kontrollarm: 97,8 % bzw. 0 %). Wie im vorhergehenden Absatz bereits ausgeführt, wurden unter Inavolisib zwei schwerwiegende Fälle dokumentiert, die sich aber zu 100 % zurückbildeten. Dies ist für Patienten von entscheidender Bedeutung. Bei den Patienten unter Inavolisib, die vom ausgewählten UE „Diarrhoe“ betroffen waren, trat das erste Ereignis im Median am 18. Tag auf (2 – 951 Tage). Die Rate neu auftretender „Diarrhoen“ war am höchsten innerhalb des ersten Monats unter Therapie mit Inavolisib.

Bei Auftreten einer „Diarrhoe“ gab es im Protokoll der INAVO120 klare Empfehlungen zu ihrem Management. Demnach waren initial u.a. die Anwendung von Loperamid und supportiver Therapie vorgeschlagen, bei Persistenz von „Diarrhoe“ gab es aber auch die Möglichkeit, die Therapie mit Inavolisib bis zur Besserung zu unterbrechen und evtl. niedriger dosiert fortzusetzen. In der INAVO120 musste kein Patient aufgrund einer „Diarrhoe“ die Therapie mit der Studienmedikation abbrechen. Die vorgeschlagenen Maßnahmen bei Auftreten von „Diarrhoe“ sind in der klinischen Routine etabliert und werden i.d.R. von Patienten gut toleriert.

Das ausgewählte UE „Erbrechen“ zeigte sich bei 16,1 % der Patienten im Inavolisib-Arm vs. 6,1 % im Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 2,44 [1,18; 5,08]; p = 0,0134). Im Inavolisib-Arm waren 94,5 % der Ereignisse mild bis moderat (Grad 1 + 2), im Kontrollarm 81,8 %. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen bei den schweren bzw. schwerwiegenden UE. In beiden Studienarmen traten keine Grad 4 oder Grad 5 Ereignisse auf. Sowohl im Inavolisib-Arm als auch im Kontrollarm wurden bei je 1,2 % der Patienten schwerwiegende Fälle von „Erbrechen“ dokumentiert, jeweils von Grad 3. Im Inavolisib-Arm wurden bei zwei Patienten drei SUE berichtet. Das Erste wurde als in Verbindung mit der Therapie mit Inavolisib und Palbociclib stehend dokumentiert und klang nach 3 Tagen mit Therapie ab. Die beiden anderen SUE im Inavolisib-Arm betrafen den gleichen Patienten, sie bildeten sich jeweils unter Therapie nach 6 bzw. 3 Tagen zurück und während bei einem SUE

ein Zusammenhang zur Therapie mit Inavolisib gesehen wurde, wurde beim Anderen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation verneint. Im Kontrollarm wurden beide schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als unabhängig von der Studienmedikation eingeschätzt. Ein SUE bildete sich mit Therapie nach 29 Tagen zurück, das andere SUE persistierte mit Therapie zum Zeitpunkt des Datenschnittes.

Insgesamt bildeten sich im Inavolisib-Arm 94,5 % der Ereignisse zurück, im Kontrollarm waren nur 72,7 % der Ereignisse reversibel. Bei den Patienten unter Inavolisib, die vom ausgewählten UE „Erbrechen“ betroffen waren, trat das erste Ereignis im Median am 39. Tag auf (1 - 535 Tage). Die Rate von neu aufgetretenem „Erbrechen“ war am höchsten innerhalb der ersten zwei Monate unter Therapie mit Inavolisib. „Erbrechen“ ist eine bekannte Begleiterscheinung onkologischer Therapien. Daher existieren viele klare und handhabbare Handlungsempfehlungen unter anderem in Form von anerkannten Leitlinien. Kein Patient musste aufgrund „Erbrechen“ die Therapie mit der Studienmedikation abbrechen (34, 91).

Das UE von speziellem Interesse „Stomatitis oder Schleimhautentzündung Grad ≥ 3“ trat im Inavolisib-Arm bei 5,6 % der Patienten auf (Kontrollarm: 0 %; HR [95 %-KI]: n.b. [0,00; n.b.]; p = 0,0034). Alle dokumentierten Ereignisse waren von Grad 3, es wurden keine Grad 4, Grad 5 oder schwerwiegenden Fälle berichtet. Alle Ereignisse bildeten sich zurück.

Das ausgewählte UE „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ zeigten 55,3 % der Patienten im Inavolisib-Arm versus 28,8 % im Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 2,35 [1,65; 3,35]; p < 0,0001). Unter Inavolisib waren 94,8 % der Ereignisse von Grad 1 und 2 (Kontrollarm: 100 %), in beiden Studienarmen traten keine Grad 4, 5 oder schwerwiegende Ereignisse auf. Im Inavolisib-Arm waren 85,1 % der Fälle reversibel bzw. 4,6 % am Abklingen (Kontrollarm: 94,7 % bzw. 0 %). Es bildeten sich alle Grad 3 Ereignisse (5,2 %) des Inavolisib-Arms zurück. Bei den Patienten im Inavolisib-Arm, die vom ausgewählten UE „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ betroffen waren, trat das erste Ereignis im Median am 14. Tag auf (1 - 610 Tage). Die Rate neu auftretender Fälle war am höchsten innerhalb der ersten drei Monate unter Therapie mit Inavolisib.

Das ausgewählte UE „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ ist eine für PI3K-Inhibitoren klassische Begleiterscheinung, die sich auch in der INAVO120 bei über der Hälfte der Patienten zeigte. Da sie erwartbar war, wurden im Protokoll der INAVO120 präzise Handlungsempfehlungen für den Fall ihres Auftretens gegeben, die neben diätetischen Maßnahmen (z.B. Verzicht auf scharfes Essen) u.a. Mundspüllösungen mit Dexamethason umfassten. Ganz klar wurde ein früher Beginn der Maßnahmen bereits bei niedriggradiger Stomatitis empfohlen, um eine weitere Progredienz mit belastenden Symptomen zu verhindern. So konnten schwerwiegende Fälle vermieden werden. Darüber hinaus wurde im Protokoll eine Prophylaxe z.B. mit einer Dexamethason Mundspüllösung empfohlen, um das Auftreten einer „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ von vornherein zu minimieren. Diese Prophylaxe wurde zu 19,1 % in der Patientenpopulation der INAVO120 umgesetzt, obwohl den behandelnden Ärzten unbekannt war, ob ein Patient diese benötigte oder dem Placebo Arm zugeordnet war. Bei Verabreichung von Inavolisib in der klinischen Praxis ist dem behandelnden Arzt bekannt, dass er Inavolisib verordnet und somit ist von einer Ausweitung

dieser gut wirksamen Maßnahme auszugehen (110). Folglich könnte weiteren Fällen vorgebeugt werden.

Bei den Therapieabbrüchen aufgrund AE wurde „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ in einem Fall als Abbruchgrund dokumentiert, grundsätzlich gilt die „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ aber durch die oben genannten und auch in der Fachinformation dargestellten Maßnahmen als handhabbar und wird von den Patienten toleriert.

Sowohl „Diarrhoe“ als auch „Erbrechen“ werden zu den „gastrointestinalen Toxizitäten“ gerechnet, die als identifizierte Risiken von Inavolisib gelten. Ebenfalls ein identifiziertes Risiko von Inavolisib ist die „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“. Diese im Wirkmechanismus begründeten und dadurch die Therapie mit Inavolisib im Gastrointestinaltrakt begleitenden Risiken spiegeln sich auch in weiteren den Gastrointestinaltrakt betreffenden Auffälligkeiten des Inavolisib-Arms wider - wie „verminderter Appetit“ oder „vermindertes Gewicht“. Hier gibt es statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Studienarmen mit Vorteil für den Kontrollarm auf PT-Ebene. Alle genannten Begleiterscheinungen bedingen sich gegenseitig, ihre Ursachen sind im Wirkmechanismus von Inavolisib begründet. Die angesprochenen Auffälligkeiten sind somit vorhersehbar. Darüber hinaus gelten sie im klinischen Alltag als gut zu detektieren und zu überwachen sowie durch adäquates UE-Management auch gut zu bewältigen.

Das UE von speziellem Interesse „Hyperglykämie Grad ≥ 3“ wurde bei 6,8 % der Patienten des Inavolisib-Arms dokumentiert vs. 0 % im Kontrollarm (HR [95 %-KI]: n.b. [0,00; n.b.]; p = 0,0010). Alle Ereignisse waren von Grad 3. 54,5 % zeigten sich reversibel, 18,2 % am Abklingen. Es trat kein schwerwiegendes Hyperglykämie-Ereignis auf.

Das ausgewählte UE „Hyperglykämie“ zeigte sich bei 63,4 % der Patienten im Inavolisib-Arm versus 13,5 % im Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 6,14 [3,87; 9,75]; p < 0,0001). Beinahe alle Fälle waren von Grad 1 und 2 (Inavolisib-Arm: 96,6 %; Kontrollarm: 100 %). Nur 3,4 % aller aufgetretenen 310 Ereignisse wurden im Inavolisib-Arm mit Grad 3 dokumentiert und betrafen 11 Patienten (6,8 %). In beiden Studienarmen traten keine Grad 4, Grad 5 oder schwerwiegenden Fälle auf. 88,7 % der Ereignisse unter Inavolisib waren reversibel bzw. 3,8 % am Abklingen (Kontrollarm: 94,2 % bzw. 0,8 %).

Bei den Patienten unter Inavolisib, die vom ausgewählten UE „Hyperglykämie“ betroffen waren, trat das erste Ereignis im Median am 8. Tag auf (2 - 955 Tage). Die Rate neu auftretender „Hyperglykämien“ war am höchsten innerhalb der ersten zwei Monate unter Therapie mit Inavolisib.

Das Auftreten einer „Hyperglykämie“ ist im Wirkmechanismus von Inavolisib begründet. Mit einem konsequenten Monitoring des Blutzuckerspiegels und rechtzeitigem, adäquatem Eingreifen bei Auftreten von ersten Veränderungen ist dieses UE aber gut kontrollierbar. In der INAVO120 traten keine schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Fälle auf. Lediglich bei zwei Patienten musste aufgrund des ausgewählten UE „Hyperglykämie“ die Therapie mit der Studienmedikation abgebrochen werden und dass, obwohl sie insgesamt bei 63,4% der

Patienten im Inavolisib-Arm auftrat. Dies unterstreicht die gute Handhabbarkeit des UE. Von hoher Wichtigkeit ist hierbei, dass Patienten ausführlich und patientengerecht über die „Hyperglykämie“ und ihre Symptome aufgeklärt werden, um rechtzeitig Therapiemaßnahmen ergreifen zu können. Im Protokoll der INAVO120 gab es bei „Hyperglykämie“ klare Handlungsempfehlungen und die Möglichkeit die Therapie mit der Studienmedikation zu unterbrechen oder zu reduzieren, darüber hinaus wurde bei Risikopatienten eine Prophylaxe mit Metformin empfohlen.

Laut Protokoll der INAVO120 umfassten Risikofaktoren für Hyperglykämie u.a. Prädiabetes, Übergewicht, Adipositas, einen Body-Mass-Index größer oder gleich 30 kg/m², HbA1c größer oder gleich 5,7%, Alter über 45 Jahre, Diabetes mellitus in der Familienanamnese, eine inaktive Lebensweise sowie Schwangerschaftsdiabetes in der Anamnese. Somit bestehen für den behandelnden Arzt sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung der „Hyperglykämie“ gut handhabbare und funktionierende Strategien. Auch die Fachinformation beinhaltet diese Informationen. Nach Aufklärung über Inavolisib, seine Wirkweise, aber auch die in dieser Wirkweise begründeten Nebenwirkungen, werden sowohl das bei Therapie mit Inavolisib notwendige Monitoring des Blutzuckerspiegels als auch die Maßnahmen bei Veränderungen des Blutzuckerspiegels von Patienten akzeptiert und toleriert, was sich z.B. aus der geringen Zahl an Therapieabbrüchen aufgrund „Hyperglykämie“ schlussfolgern lässt.

Das ausgewählte UE „okulare Toxizität” wurde bei 29,2 % der Patienten im Inavolisib-Arm und 16,0 % der Patienten im Kontrollarm dokumentiert (HR [95 %-KI]: 1,66 [1,03; 2,68]; p = 0,0372). In beiden Studienarmen waren beinahe alle Ereignisse von Grad 1 und 2 (Inavolisib-Arm: 98,7 %, Kontrollarm: 100 %). Es traten keine Grad 4 oder 5 Fälle von „okularer Toxizität“ auf und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bei den schweren bzw. schwerwiegenden UE zwischen beiden Studienarmen, was die Zeit bis zu ihrem erstmaligen Auftreten anbelangte. Im Inavolisib-Arm wurde ein Ereignis von Grad 3 berichtet, das auch als schwerwiegend eingeschätzt wurde (PT: „Katarakt“). Bei ihm wurde ein Zusammenhang mit Palbociclib dokumentiert, es bildete sich nach 66 Tagen mit Therapie wieder zurück. Insgesamt waren 55,7 % der Fälle im Inavolisib-Arm reversibel, 5,1 % am Abklingen (Kontrollarm: 73,7 % bzw. 5,3 %). Die in der INAVO120 am häufigsten genannten PT in beiden Studienarmen waren „trockenes Auge“ und „verschwommenes Sehen“. Bei den Patienten unter Inavolisib, die von „okularer Toxizität“ betroffen waren, trat das erste Ereignis im Median am 91. Tag auf (1 – 832 Tage). Die Rate neu auftretender Fälle war am höchsten innerhalb des ersten Monats unter Therapie mit Inavolisib.

Alle Patienten wurden vor Studienstart der INAVO120 einer ophthalmologischen Untersuchung unterzogen und auch sonst wurden sie ophthalmologisch engmaschig betreut, um das ausgewählte UE „okulare Toxizität“ gut charakterisieren zu können. Zu betonen ist, dass in der gesamten Studienpopulation nur ein Grad 3 Ereignis auftrat, die o.g. Katarakt, bei der ein Zusammenhang mit der Therapie mit Palbociclib dokumentiert wurde. Sonst traten nur milde bis moderate Ereignisse auf. Aufgrund „okularer Toxizität“ kam es zu keinem Therapieabbruch, die Patienten scheinen die bei der Therapie mit Inavolisib auftretenden

Veränderungen bei gutem UE-Management wie z.B. der Gabe von Augentropfen bei trockenem Auge zu tolerieren.

Das ausgewählte UE „Thrombozytopenie“ zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Kontrollarms bei den schweren UE (Inavolisib-Arm: 13,7 %; Kontrollarm: 4,9 %; HR [95 %-KI]: 2,90 [1,29; 6,52]; p = 0,0069). Haupttreiber bei den schweren „Thrombozytopenien“ waren in beiden Studienarmen UE Grad 3 (Inavolisib-Arm: 84,8 %; Kontrollarm: 87,5 %). Es wurden keine UE Grad 5 dokumentiert. Beinahe alle aufgetretenen schweren „Thrombozytopenien“ waren reversibel (Inavolisib-Arm: 93,9 %; Kontrollarm: 87,5 %). In beiden Studienarmen traten bei 0,6 % der Patienten schwerwiegende Ereignisse auf. Hier bestand kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Inavolisib-Arm zeigten sich bei einem Patienten zwei Grad 4 Thrombozytopenien. Beide SUE wurden als in Zusammenhang mit Palbociclib stehend dokumentiert. Das Erste bildete sich nach 57 Tagen mit Therapie zurück, das Zweite blieb mit Therapie bis zum Tod des Patienten aufgrund Progression der Tumorerkrankung bestehen. Im Kontrollarm wurde ein SUE von Grad 3 berichtet. Bei ihm wurde eine Verbindung zur Therapie mit Palbociclib und Placebo gesehen. Es bildete sich mit Therapie nach 14 Tagen zurück. Bei den Patienten unter Inavolisib, die von „Thrombozytopenien“ betroffen waren, trat das erste Ereignis im Median am 16. Tag auf (11 - 687 Tage). Die Rate neu auftretender Fälle war am höchsten innerhalb des ersten Monats unter Therapie mit Inavolisib.

„Thrombozytopenien“ können durch die Analyse von Blut gut und einfach detektiert und überwacht werden. Dies ist Voraussetzung für eine mögliche rechtzeitige Therapie. Thrombozytopenien werden in der Fachinformation von Palbociclib als sehr häufige Nebenwirkungen von Therapien mit Palbociclib geführt (109). Auch wenn bei den schweren „Thrombozytopenien“ ein Vorteil für den Kontrollarm bestand, resultierte dies nicht in einem statistisch signifikanten Unterschied bei klinisch relevanten Folgen wie z.B. dem Auftreten von Blutungen. In der INAVO120 musste aufgrund einer „Thrombozytopenie“ kein Patient seine Therapie mit der Studienmedikation abbrechen.

Neben den oben beschriebenen UE von speziellem Interesse / ausgewählten UE mit statistisch signifikantem Vorteil für den Kontrollarm zeigte das ausgewählte UE „Lymphopenie“ einen Vorteil für den Inavolisib-Arm hinsichtlich der Zeit bis zu seinem Auftreten (Inavolisib-Arm: 3,7 %; Kontrollarm: 9,2 %; HR [95 %-KI]: 0,36 [0,14; 0,92]; p = 0,0259). Darüber hinaus wurden im Inavolisib-Arm 73,3 % der Ereignisse als leichtgradig (Grad 1) eingestuft und damit bedeutend mehr als im Kontrollarm mit 41,7 %. Ähnliches findet man bei der Reversibilität. Während sich unter Inavolisib 100 % der Fälle zurückbildeten, war dies im Kontrollarm nur bei 66,7 % der Fall (Kontrollarm: 4,2 % am Abklingen). In beiden Armen traten keine Ereignisse von Grad 4, 5 oder schwerwiegende Fälle auf.

Die Lymphopenie ist neben der Myelotoxizität eine Nebenwirkung vieler onkologischer Behandlungen. Aufgrund der identischen Medikation mit Palbociclib und Fulvestrant in beiden Studienarmen wird der beobachtete statistisch signifikante Vorteil jedoch nicht als systematische Folge der zusätzlichen Gabe von Inavolisib angesehen. Er kann aber als Hinweis auf die insgesamt gute Verträglichkeit von Inavolisib gewertet werden.

Klinische Einordnung der spezifischen Verträglichkeit

Wie bereits bei der Definition der UE von speziellem Interesse und ausgewählten UE angedeutet, ist zu erwarten, dass im Inavolisib-Arm mehr UE von speziellem Interesse und ausgewählte UE auftraten, da sie spezifisch für Inavolisib ausgewählt worden waren, um dessen Risikoprofil genauer charakterisieren zu können.

Diese Erwartung hat sich in der spezifischen Verträglichkeit bestätigt.

So bestand – wie oben ausgeführt - ein Vorteil für den Kontrollarm bei folgenden UE von speziellem Interesse / ausgewählten UE, was die Zeit bis zu ihrem erstmaligen Auftreten anbelangte: „Diarrhoe ≥ Grad 3“, „Hyperglykämie ≥ Grad 3“, „Stomatitis oder Schleimhautentzündung ≥ Grad 3“ (jeweils UE von speziellem Interesse) sowie „Diarrhoe“, „Erbrechen“, „Hyperglykämie“, „okulare Toxizität“, „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ und „Thrombozytopenie“ (jeweils ausgewähltes UE).

Alle genannten UE der spezifischen Verträglichkeit mit Vorteil für den Kontrollarm werden in der aktuellen IB (Version 9.0) als identifizierte („Hyperglykämie“, „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“, „gastrointestinale Toxizitäten“) bzw. potentielle („Thrombozytopenie“, „okulare Toxizitäten“) Risiken von Inavolisib geführt, durch die erhobenen Daten wird demnach das in früheren Studienphasen beobachtete Sicherheitsprofil von Inavolisib untermauert. In der INAVO120 traten keine unerwarteten oder therapielimitierenden Signale für die Anwendung von Inavolisib auf.

Für alle beschriebenen Ereignisse gilt demnach entsprechend ihrer Einstufung als identifizierte oder potentielle Risiken, dass sie bei Therapie mit Inavolisib vorhersehbar sind. Darüber hinaus lassen sie sich aber auch – wie oben bereits ausgeführt – gut detektieren und überwachen sowie mit bekannten und etablierten Therapiemethoden effektiv behandeln.

Die angesprochenen Ereignisse traten überwiegend zeitnah zu Beginn der Therapie mit Inavolisib auf und die Häufigkeit neu aufgetretener Ereignisse nahm in den folgenden Monaten ab. Das Wissen um diese zeitliche Komponente macht es sowohl für den Arzt als auch den Patienten einfacher, den UE mit einer Prophylaxe bzw. einem guten Therapiemanagement zu begegnen.

Eine solche Prophylaxe wurde für zwei der oben erwähnten Ereignisse („Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ und „Hyperglykämie“) im Protokoll der INAVO120 auch empfohlen: Dexamethason Mundspüllösung als Prophylaxe gegen „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ und Metformin als Prophylaxe gegen „Hyperglykämie“ bei Risikopatienten. Diese Handlungsempfehlungen werden auch in der Fachinformation dargestellt.

Nur in drei Fällen wurde ein PT aus der Gruppe der signifikant unterschiedlichen ausgewählten UE mit Vorteil für den Kontrollarm als Grund für einen Therapieabbruch aufgrund UE im Inavolisib-Arm genannt. Bei einem Fall wurde der PT „Stomatitis“, bei einem weiteren Fall der

PT „Hyperglykämie“ und bei dem dritten Fall der PT „Diabetes mellitus Typ II“ als ursächlich dokumentiert.

Wie oben bereits ausgeführt, war in der Studie INAVO120 eine Prophylaxe mit Dexamethason Mundspüllösung gegen die „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ und mit Metformin gegen die „Hyperglykämie“ bei Risikopatienten empfohlen, aber nicht verpflichtend und die Entscheidung dazu oblag dem Prüfarzt. Eine tatsächliche Anwendung bzw. Verabreichung dieser einfach einsetzbaren und oral anzuwendenden Prophylaxen kann dazu beitragen therapieassoziierte Risiken zu minimieren und einen Therapieabbruch zu verhindern.

Zusammenfassung Verträglichkeit

In der Studie INAVO120 wurden alle Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit endokriner Resistenz mit der Standardtherapie aus Palbociclib und Fulvestrant behandelt. Patienten, die in den Inavolisib-Arm hinein randomisiert worden waren, erhielten zusätzlich dazu den Wirkstoff Inavolisib. Daher ist a priori davon auszugehen, dass bei Patienten des Inavolisib-Arms, die als Add-On Inavolisib bekamen, mehr unerwünschte Ereignisse auftraten als bei Patienten des Kontrollarms ohne das Add-On Inavolisib.

Diese Erwartung bestätigte sich in der generellen Verträglichkeit bei den schweren (UE ≥ Grad 3) und schwerwiegenden UE, die beide höchst patientenrelevant sind, nicht. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen zugunsten des Kontrollarms trat nur bei der ergänzend dargestellten Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines UE jeglichen Grades sowie bei der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund UE auf.

Doch auch wenn sich bei Letzterer ein statistisch signifikanter Unterschied fand, bleibt festzuhalten, dass im Inavolisib-Arm mit unter 9 % die Abbruchrate für eine Kombination aus drei Wirkstoffen in der palliativen Erstliniensituation relativ niedrig war. Mit Ausnahme des PT „Neutropenie“, dem häufigsten und in beiden Studienarmen ohne statistischen Unterschied auftretenden UE in der INAVO120, wurde kein für den Therapieabbruch ursächlicher PT zweifach genannt, es ließ sich also kein Muster erkennen. Die Neutropenie gilt als klassische Nebenwirkung von Palbociclib (109), ein Großteil der Neutropenien dürfte damit am ehesten auf diesen Wirkstoff zurückzuführen sein.

Die Hinzugabe von Inavolisib führte nicht dazu, dass bei Patienten, die Inavolisib erhielten, die mediane relative Dosis der Standardtherapie bestehend aus Palbociclib und Fulvestrant reduziert werden musste (69).

Die Ergebnisse der Auswertung der generellen Verträglichkeit zeigen insgesamt, dass das Sicherheitsprofil von Inavolisib gut handhabbar ist und der Vorteil der zusätzlichen Gabe von Inavolisib sowohl von Prüfärzten als auch von Patienten als bedeutsamer eingeschätzt wird als auftretende unerwünschte Ereignisse.

In der spezifischen Verträglichkeit fanden sich Vorteile zugunsten des Kontrollarms bei den UE von speziellem Interesse „Diarrhoe ≥ Grad 3“, „Hyperglykämie ≥ Grad 3“, „Stomatitis oder Schleimhautentzündung ≥ Grad 3“ und bei den ausgewählten UE „Diarrhoe“, „Erbrechen“, „Hyperglykämie“, „okulare Toxizität“, „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ und „Thrombozytopenie“ sowie ein Vorteil für den Inavolisib-Arm beim ausgewählten UE „Lymphopenie“, was die Zeit bis zu ihrem jeweiligen erstmaligen Auftreten anbelangte.

Vom ausgewählten UE „Thrombozytopenie“ (hier wurden im Inavolisib-Arm 2,2 % und im Kontrollarm 0,7 % der Ereignisse als Grad 4 dokumentiert) abgesehen, zeigten sich alle angesprochenen UE von speziellem Interesse / ausgewählten UE maximal von Grad 3. Bis auf eine Ausnahme bei der „okularen Toxizität“ (hier bildeten sich über die Hälfte der AE zurück: Inavolisib-Arm: 55,7 %; Kontrollarm: 73,7 %; in beiden Studienarmen war der PT „trockenes Auge“ der am häufigsten genannte PT, bei diesem Zustand können Augentropfen gut Abhilfe schaffen) waren alle dokumentierten UE von speziellem Interesse / ausgewählten UE im Inavolisib-Arm zu mindestens 85 % reversibel.

Dadurch, dass mit Inavolisib eine weitere Substanz zur Standardtherapie mit Palbociclib und Fulvestrant hinzugefügt wurde, ist erwartbar, dass mehr unerwünschte Ereignisse auftraten. Dies gilt insbesondere für die auf Basis des klinischen Entwicklungsprogramms für Inavolisib definierten UE von speziellem Interesse und ausgewählten UE.

Alle UE der spezifischen Verträglichkeit, bei denen ein statistisch signifikanter Vorteil für den Kontrollarm bestand, sind in der aktuellen Investigator´s Brochure (IB) als identifizierte („Hyperglykämie“, „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“, „gastrointestinale Toxizitäten“) bzw. potentielle („Thrombozytopenie“, „okulare Toxizitäten“) Risiken von Inavolisib gelistet (111). Sie gelten als bekannte Klasseneffekte der Inhibition der PI3K/AKT/mTOR-Signalachse. Durch ihr Auftreten bestätigt sich das in früheren Studien beobachtete Sicherheitsprofil von Inavolisib.

Relevant ist in diesem Kontext, inwieweit diese Ereignisse vorhersehbar sind und sich durch prophylaktische Maßnahmen verhindern lassen bzw. wie gut man sie durch bekannte und etablierte Therapiemaßnahmen behandeln kann. Die angesprochenen UE traten überwiegend relativ zeitnah zu Beginn der Therapie auf, bevor ihre Rate an neuen Ereignissen in den nächsten Monaten abnahm. Das Wissen um diese zeitliche Komponente macht es sowohl für den Arzt als auch den Patienten einfacher die Ereignisse zu antizipieren.

Auch ist es von großer Bedeutung, dass die angesprochenen UE als einfach zu detektieren und überwachen gelten und sich mit etablierten und verträglichen Maßnahmen gut behandeln lassen. Darüber hinaus existieren mit Metformin für die „Hyperglykämie“ bei Risikopatienten und Dexamethason-Mundspüllösung für die „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ in der klinischen Praxis gebräuchliche Prophylaxen, deren Anwendung auch in der INAVO120 empfohlen wurde sowie in der Fachinformation dargestellt wird.

Insgesamt war die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund eines UE für eine Kombination aus drei Wirkstoffen im Inavolisib-Arm mit unter 9 % relativ niedrig. Bei den 16 PT, die als

Abbruchgründe genannt wurden, waren mit „Hyperglykämie“, „Diabetes mellitus Typ II" und „Stomatitis“ nur drei PT aus dem Kreis der ausgewählten UE dabei. In der klinischen Praxis ist dem behandelnden Arzt, im Gegensatz zu einer verblindeten Studie bekannt, dass er Inavolisib verordnet und ein breiterer Einsatz der in der INAVO120 empfohlenen aber nicht-verpflichtenden Prophylaxen mit Metformin für Risikopatienten gegen die „Hyperglykämie“ und Dexamethason-Mundspüllösung gegen die „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ ist zu erwarten. Dieser vermehrte Einsatz könnte helfen, beide für Inavolisib spezifische Risiken weiter zu minimieren und einen Therapieabbruch zu verhindern.

Mit der Zugabe von Inavolisib zur Standardtherapie aus Palbociclib und Fulvestrant stellten sich zwar in verschiedenen Endpunkten der generellen und spezifischen Verträglichkeit statistisch signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der UE dar, diese UE waren aber bekannt, mehrheitlich leicht- bis mittelgradig, nicht schwerwiegend sowie reversibel, was für Patienten von herausragender Bedeutung ist. Die angesprochenen Endpunkte sind alle gut zu erkennen und mit etablierten Maßnahmen effektiv zu kontrollieren. Teilweise kann ihnen in der klinischen Routine durch einfach anwendbare Prophylaxen sogar vorgebeugt werden.

Das in der Studie INAVO120 beobachtete Sicherheitsprofil zeigte eine insgesamt gute Verträglichkeit und bestätigte die bekannten mit dem Wirkmechanismus assoziierten Klasseneffekte; in der Studie traten keine unerwarteten Safety-Signale auf. Die relativ niedrige Rate von Abbrüchen aufgrund eines UE belegt, dass die Prüfärzte die aufgetretenen Nebenwirkungen in Anbetracht des beträchtlichen Nutzens der Therapie als hinnehmbar ansahen und ihre Patienten zur Fortführung der Therapie ermutigten.

Zusammenfassend zeigen die Daten aus der Studie INAVO120 in dieser speziellen Hochrisiko-Patientenpopulation mit hohem therapeutischem Bedarf und schlechter Prognose ein gut handhabbares Verträglichkeitsprofil für Inavolisib in Kombination mit (der Standardbehandlung) aus Palbociclib und Fulvestrant.

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

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der ZVT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3. [35]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-43 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation der Studie INAVO120

Subgruppe	**Wirksamkeit[1]**	**PRO[2]**	**Verträglichkeit[3]**
Alter	✓	✓	✓
Geschlecht	✓	✓	✓
Ethnische Zugehörigkeit (Race)	✓	✓	-
Ethnizität (Ethnicity)	✓	✓	-
Geografische Region	✓	✓	✓
ECOG-PS	✓	✓	-
Viszerale Erkrankung per eCRF (Krankheitsschwere)	✓	✓	✓
Endokrine Resistenz per eCRF	✓	✓	-
Anzahl der Organe mit Metastasen	✓	✓	-
Lebermetastasen zu Baseline	✓	✓	-
Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie	✓	✓	-
Vorherige (neo)adjuvante Therapie mit CDK4/6-Inhibitor	✓	✓	-
Art der vorherigen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie	✓	✓	-
Hormonrezeptorstatus	✓	✓	-
Menopausaler Status bei Randomisierung	✓	✓	✓

[1] Für die Endpunkte OS, PFS (Prüfarzt-basiert), Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod, Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE
[2] Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30/BR23, subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS, Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30/BR23
[3] UE der generellen Verträglichkeit gehen in die Tabelle zu den Interaktionstests ein.

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen findet sich in Tabelle 4-43. Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Analysepopulationen der Gesamtpopulation der Studie.

Der folgende Algorithmus findet Anwendung, um Subgruppen zu detektieren, die in jedem Fall auf medizinische Relevanz hin überprüft werden müssen. Dazu werden zwei Kriterien näher untersucht:

a) Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg

b) Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Ad Kriterium a: Konsistenz des Einflusses der Subgruppen über Endpunkte hinweg

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit, PROs und Verträglichkeit eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-44 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartender Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurden die Subgruppen „Alter“, „Geografische Region“, „Viszerale Erkrankung“ und „Anzahl der Organe mit Metastasen“ als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. Für diese identifizierten Subgruppen erfolgte in einem weiteren Schritt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-46 und Tabelle 4-47).

Tabelle 4-44: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

INAVO120	**Anzahl durchgeführter Tests**				**Anzahl Interaktionen**				**Anzahl falsch positiver Test-ergebnisse bei α=0,05***	**Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen ** **
	Wirksamkeit (W)	**PRO (P)**	**Verträglichkeit (V)**	**Gesamt (W+P+V)***	**Wirksamkeit (W)**	**PRO (P)**	**Verträglichkeit (V)**	**Gesamt (W+P+V)***		
Alter	3	20	3	26	2	0	0	2	1,3	ja
Geschlecht	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nein
Ethnische Zugehörigkeit (Race)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nein
Ethnizität (Ethnicity)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nein
Geografische Region	3	22	3	28	0	2	0	2	1,4	ja
ECOG-PS	3	22	0	25	0	1	0	1	1,25	nein
Viszerale Erkrankung per eCRF	3	22	3	28	0	6	0	6	1,4	ja
Endokrine Resistenz per eCRF	3	22	0	25	0	1	0	1	1,25	nein
Anzahl der Organe mit Metastasen	3	20	0	23	0	3	0	3	1,15	ja

INAVO120	Anzahl durchgeführter Tests				Anzahl Interaktionen				Anzahl falsch positiver Test-ergebnisse bei α=0,05*	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen **
	Wirksamkeit (W)	PRO (P)	Verträglichkeit (V)	Gesamt (W+P+V)*	Wirksamkeit (W)	PRO (P)	Verträglichkeit (V)	Gesamt (W+P+V)*		
Lebermetastasen zu Baseline	3	23	0	26	0	1	0	1	1,3	nein
Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie	3	22	0	25	0	0	0	0	1,25	nein
Vorherige (neo)adjuvante Therapie mit CDK4/6 I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nein
Art der Vorherigen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie	3	17	0	20	0	0	0	0	1	nein
Hormonrezeptor-Status	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nein
Menopausaler Status bei Randomisierung	3	23	3	29	0	0	1	1	1,45	nein

* Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei α = 0,05 in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtig wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte
** Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner oder gleich ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Tabelle 4-45: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen

	Endpunkte mit signifikanten Interaktionstest-p-Werten			
Subgruppe	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Verträglichkeit**
Alter	-OS	-Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod	-	-
Geografische Region	-	-Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23)	-Körperbild (EORTC QLQ-BR23)	-
Viszerale Erkrankung per eCRF	-	-Fatigue (EORTC QLQ-C30) -Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23)	-Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) -Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) -Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) - Körperbild (EORTC QLQ-BR23)	-
Anzahl der Organe mit Metastasen	-	-Diarrhoe (EORTC QLQ-C30) -Finanzielle Schwierigkeiten (EORTC QLQ-C30)	-Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)	-

Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

Ad Kriterium b: Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen zeigt sich für die Subgruppen „Alter“, „Geografische Region“, „Viszerale Erkrankung per eCRF“ und „Anzahl der Organe mit Metastasen“ ein methodisch getriebenes Signal für eine mögliche Effektmodifikation. Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in der Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Population zeigt oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Population und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen. Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation schließen zu können, sollte ein einheitliches Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert werden.

Subgruppe „Alter“

Für die Subgruppe „Alter“ zeigte sich in den Endpunkten „Gesamtüberleben“ sowie „Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod“ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Die Entscheidung für eine systemische Therapie bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs basiert primär auf dem individuellen

Krankheitsstatus, dem Vorliegen spezifischer Biomarker und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten – und nicht primär auf dem kalendarischen Alter.

Es ist von entscheidender Bedeutung, zwischen dem kalendarischen Alter eines Patienten (die Jahre seit der Geburt) und seinem biologischen Alter (dem physiologischen Zustand und der funktionellen Kapazität ihres Körpers) zu differenzieren. Das biologische Altern ist ein komplexer Prozess, der von einer Vielzahl genetischer, umweltbedingter und Lebensstil-bedingter Faktoren beeinflusst wird und interindividuell stark variieren kann. Daher können gleichaltrige Patienten deutlich unterschiedliche gesundheitliche Voraussetzungen aufweisen.

Die Therapieentscheidung für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit endokriner Resistenz und *PIK3CA*-Mutationen sollte auf einer umfassenden Bewertung des individuellen Patientenprofils basieren. Das kalendarische Alter allein ist kein Ausschlusskriterium für die Behandlung, solange der biologische Zustand der Patienten eine solche Therapie zulässt und ein potenzieller Nutzen zu erwarten ist. Eine individualisierte Therapieentscheidung gemeinsam mit dem Patienten, die den heterogenen Prozess des Alterns berücksichtigt, ist dabei entscheidend. Daher ist eine relevante Effektmodifikation nicht anzunehmen.

Subgruppe „Geografische Region“

Für die Subgruppe „Geografische Region“ zeigten sich signifikante Interaktions p-Werte in den Items des EORTC-QLQ-BR23 Symptome im Armbereich sowie Körperbild.

Eine signifikante Interaktion zeichnet sich jedoch weder in den Endpunkten der Wirksamkeit noch in der Verträglichkeit ab. Zudem lässt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Analysen der Gesamtpopulation in den o.g. Items beobachten. Somit ist eine Effektmodifikation nicht plausibel.

Subgruppe „Viszerale Erkrankung per eCRF“

Für die Subgruppe „Viszerale Erkrankung per eCRF“ zeigten sich signifikante Interaktions p-Werte in den Items/Skalen Fatigue, Rollenfunktion, kognitive Funktion und der Emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 sowie in den Items/Skalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie sowie Körperbild des EORTC QLQ-BR23 bei der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Mit Ausnahme des Items Nebenwirkung der systemischen Therapie zeigte sich für keines der zuvor genannten Items/Skalen ein Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation. Folglich ist offensichtlich kein Ergebnis auf Gesamtpopulationsebene durch einen dieser Effekte getrieben. Einzig das Item Nebenwirkung der systemischen Therapie im EORTC QLQ-BR23 zeigt auch einen Effekt auf Ebene der Gesamtpopulation. Generell ist festzuhalten, dass sich bei allen anderen Endpunkten mit statistisch signifikanten Unterschieden auf Ebene der Gesamtpopulation (z.B. Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben oder Zeit bis Chemotherapie oder Tod, Verträglichkeit) keine signifikanten Interaktionen zeigten. Zusammengenommen ist eine Effektmodifikation auf Basis der vorliegenden Daten nicht plausibel.

Subgruppe „Anzahl der Organe mit Metastasen“

Für die Subgruppe „Anzahl der Organe mit Metastasen“ zeigten sich signifikante Interaktions p-Werte in den Endpunkten der Symptomatik anhand des Fragenbogens EORTC QLQ-C30 in dem Items Diarrhoe und Finanzielle Schwierigkeiten sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Fragenbogens EORTC QLQ-C30 in der Funktionsskala Soziale Funktion.

Mit Ausnahme des Items Diarrhoe zeigte sich für keines der zuvor genannten Items/Skalen ein Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation. Folglich ist offensichtlich kein Ergebnis auf Gesamtpopulationsebene durch einen dieser Effekte getrieben. Bei genauer Betrachtung des Items Diarrhoe wird deutlich, dass sich die beobachteten Ergebnisse in den Kategorien der Subgruppe nicht durch eine medizinische Rationale erklären lassen. Zudem ist auch in dieser Subgruppe festzuhalten, dass sich bei allen anderen Endpunkten mit Unterschieden auf Ebene der Gesamtpopulation (z.B. Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben oder Zeit bis Chemotherapie oder Tod, Verträglichkeit) keine signifikanten Interaktionen zeigten. Zusammengenommen ergibt sich kein Hinweis auf eine relevante Effektmodifikation in den vorliegenden Daten.

Fazit

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen zeigte sich für die Subgruppen „Alter“, „Geografische Region“, „Viszerale Erkrankung per eCRF“ und „Anzahl der Organe mit Metastasen“ ein methodisch getriebenes Signal für eine mögliche Effektmodifikation. Die Interaktionen hinsichtlich des Alters führen nicht zu einer Änderung der Therapieentscheidung für Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant. Neben der differenzierten medizinischen Betrachtung zwischen kalendarischem und biologischem Alter des Patienten und der patientenindividuellen Indikationsstellung für oder gegen die Behandlung ist es ethisch nicht vertretbar, diesen speziellen Hochrisiko-Patienten aufgrund des kalendarischen Alters die hochspezifische und effektive Therapie mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant vorzuenthalten. Für die weiteren identifizierten Subgruppen zeigten sich lediglich Hinweise auf Interaktion bei den patientenberichteten Endpunkten jedoch nicht bei den Endpunkten zur Mortalität oder Verträglichkeit. Es zeigte sich bei keiner Subgruppe konsistent ein Effekt über viele Endpunkte hinweg. Es liegen somit keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-46 und Tabelle 4-47 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-46: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Studie – Cut-off	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**														
Endpunkt/Skala	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnische Zugehörigkeit (Race)**	**Ethnizität (Ethnicity)**	**Geografische Region**	**ECOG-PS**	**Viszerale Erkrankung per eCRF**	**Endokrine Resistenz per eCRF**	**Anzahl der Organe mit Metastasen**	**Lebermetastasen zu Baseline**	**Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie**	**Vorherige (neo)adjuvante Therapie mit CDK4/6 I**	**Art der vorherige (neo)-adjuvante endokrinen Therapie**	**Hormonrezeptor-Status**	**Menopausaler Status bei Randomisierung**
INAVO120 – 2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024															
Mortalität															
Gesamtüberleben	**0,0333**	n. i.	n. i.	n. i.	0,2488	0,5395	0,3985	0,7390	0,4329	0,4971	0,6362	n. i.	0,6134	n. i.	0,7013
Morbidität															
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-basiert)	0,0632	n. i.	n. i.	n. i.	0,4698	0,2770	0,9317	0,1694	0,7118	0,2350	0,0749	n. i.	0,4708	n. i.	0,3253
Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod	**0,0462**	n. i.	n. i.	n. i.	0,3824	0,1534	0,6181	0,5955	0,7673	0,2140	0,2131	n. i.	0,3103	n. i.	0,2932
Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.
Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30															
Fatigue	0,7218	n. i.	n. i.	n. i.	0,1960	0,5204	**0,0049**	0,7815	0,7760	**0,0048**	0,4793	n. i.	0,8320	n. i.	0,7720
Übelkeit und Erbrechen	0,8079	n. i.	n. i.	n. i.	0,7876	0,8312	0,7298	0,9861	0,2828	0,6164	0,7695	n. i.	0,3204	n. i.	0,2813

Studie – Cut-off **Endpunkt/Skala**	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**														
	Alter	**Geschlecht**	**Ethnische Zugehörigkeit (Race)**	**Ethnizität (Ethnicity)**	**Geografische Region**	**ECOG-PS**	**Viszerale Erkrankung per eCRF**	**Endokrine Resistenz per eCRF**	**Anzahl der Organe mit Metastasen**	**Lebermetastasen zu Baseline**	**Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie**	**Vorherige (neo)adjuvante Therapie mit CDK4/6 I**	**Art der vorherige (neo)-adjuvante endokrinen Therapie**	**Hormonrezeptor-Status**	**Menopausaler Status bei Randomisierung**
Schmerz	0,9720	n. i.	n. i.	n. i.	0,9436	0,4051	0,3585	0,3174	0,1483	0,5131	0,0983	n. i.	0,4902	n. i.	0,9449
Dyspnoe	0,2829	n. i.	n. i.	n. i.	0,5490	0,8801	0,0986	0,3223	0,6484	0,0848	0,0816	n. i.	n. i.	n. i.	0,0627
Schlaflosigkeit	0,3638	n. i.	n. i.	n. i.	0,8882	0,9990	0,4570	0,5550	0,4542	0,4166	0,6193	n. i.	0,1003	n. i.	0,6576
Appetitlosigkeit	0,7374	n. i.	n. i.	n. i.	0,2867	**0,0109**	0,2725	0,7305	0,2304	0,5174	0,7822	n. i.	0,9690	n. i.	0,5897
Obstipation	0,0877	n. i.	n. i.	n. i.	0,4069	0,7611	0,4743	0,9924	0,8073	0,9047	0,3977	n. i.	0,7508	n. i.	0,8739
Diarrhoe	0,5963	n. i.	n. i.	n. i.	0,6971	0,6445	0,3549	0,5909	**0,0365**	0,4201	0,7580	n. i.	0,8096	n. i.	0,5054
Finanzielle Schwierigkeiten	0,4608	n. i.	n. i.	n. i.	0,3353	0,5538	0,5008	0,9501	**0,0348**	0,6602	0,9603	n. i.	0,7956	n. i.	0,2665
Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-BR23															
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,4077	n. i.	n. i.	n. i.	0,5207	0,7431	**0,0199**	0,9366	0,0953	0,6571	0,2551	n. i.	0,4612	n. i.	0,9019
Symptome im Brustbereich	0,9316	n. i.	n. i.	n. i.	0,3544	0,2672	0,5258	0,4306	n. i.	0,6324	0,7527	n. i.	n. i.	n. i.	0,1889
Symptome im Armbereich	0,4650	n. i.	n. i.	n. i.	**0,0250**	0,7663	0,5278	0,1057	0,4238	0,4157	0,7915	n. i.	0,3675	n. i.	0,7302

Studie – Cut-off **Endpunkt/Skala**	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**														
	Alter	**Geschlecht**	**Ethnische Zugehörigkeit (Race)**	**Ethnizität (Ethnicity)**	**Geografische Region**	**ECOG-PS**	**Viszerale Erkrankung per eCRF**	**Endokrine Resistenz per eCRF**	**Anzahl der Organe mit Metastasen**	**Lebermetastasen zu Baseline**	**Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie**	**Vorherige (neo)adjuvante Therapie mit CDK4/6 I**	**Art der vorherige (neo)-adjuvante endokrinen Therapie**	**Hormonrezeptor-Status**	**Menopausaler Status bei Randomisierung**
Belastung durch Haarausfall	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	0,0646	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	0,8421
Subjektiver Gesundheitsstatus anhand der EQ-5D VAS	0,5411	n. i.	n. i.	n. i.	0,0993	0,7724	0,4221	0,2254	0,2021	0,9962	0,0570	n. i.	0,9146	n. i.	0,4375
Gesundheitsbezogene Lebensqualität															
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30															
Globaler Gesundheitsstatus	0,7456	n. i.	n. i.	n. i.	0,1541	0,3875	0,2047	0,8773	0,4595	0,1943	0,9757	n. i.	0,5890	n. i.	0,6826
Körperliche Funktion	0,8776	n. i.	n. i.	n. i.	0,3992	0,4109	0,3130	0,9806	0,6604	0,0797	0,4980	n. i.	0,9883	n. i.	0,4930
Rollenfunktion	0,5629	n. i.	n. i.	n. i.	0,6553	0,9668	**0,0338**	0,6166	0,2247	0,3384	0,1405	n. i.	0,9233	n. i.	0,7147
Emotionale Funktion	0,8751	n. i.	n. i.	n. i.	0,5276	0,4313	**0,0116**	0,0758	0,1111	0,2255	0,6763	n. i.	0,1202	n. i.	0,3121
Kognitive Funktion	0,5981	n. i.	n. i.	n. i.	0,2989	0,1573	**0,0007**	0,3378	0,3503	0,2499	0,1995	n. i.	0,8104	n. i.	0,9677
Soziale Funktion	0,2177	n. i.	n. i.	n. i.	0,4381	0,6529	0,0991	0,8280	**0,0040**	0,6611	0,9010	n. i.	0,7196	n. i.	0,7785

Studie – Cut-off **Endpunkt/Skala**	**p-Wert aus Interaktionstest[a]**														
	Alter	**Geschlecht**	**Ethnische Zugehörigkeit (Race)**	**Ethnizität (Ethnicity)**	**Geografische Region**	**ECOG-PS**	**Viszerale Erkrankung per eCRF**	**Endokrine Resistenz per eCRF**	**Anzahl der Organe mit Metastasen**	**Lebermetastasen zu Baseline**	**Vorherige (neo)-adjuvante Chemotherapie**	**Vorherige (neo)adjuvante Therapie mit CDK4/6 I**	**Art der vorherige (neo)-adjuvante endokrinen Therapie**	**Hormonrezeptor-Status**	**Menopausaler Status bei Randomisierung**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-BR23															
Körperbild	0,0617	n. i.	n. i.	n. i.	**0,0269**	0,7122	**0,0359**	**0,0082**	0,1262	0,1110	0,3630	n. i.	n. i.	n. i.	0,3090
Sexuelle Aktivität	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	0,2326	0,3343	0,9047	0,8935	0,2050	0,8194	0,1735	n. i.	n. i.	n. i.	0,2695
Freude an Sex	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.
Zukunftsperspektive	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	0,0905	0,8159	0,2844	0,2448	n. i.	0,8042	0,3022	n. i.	n. i.	n. i.	0,9420

a: Likelihood-Ratio-Test

n.i.: nicht interpretierbar aufgrund (i) in einer Subgruppenkategorie wurden insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet und/oder in den TTE-Analysen wurden weniger als 10 Ereignisse beobachtet, (ii) Interaktionstest war nicht ermittelbar oder (iii) Effektschätzer und das zugehörige KI waren nicht ermittelbar.

Fett markiert sind die Ergebnisse mit signifikanter Interaktion (p-Wert der Interaktion < 0,05)

%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-47: Übersicht der Interaktionstests der generellen Verträglichkeitsendpunkte aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Studie – Cut-Off	**p-Wert aus Interaktionstest**				
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Geografische Region**	**Viszerale Erkrankung per eCRF**	**Menopausaler Status bei Randomisierung**
INAVO120 – 2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024					
Verträglichkeit					
Patienten mit UE	0,9781	n. i.	0,6648	0,6057	0,1237
Patienten mit UE ≥ Grad 3	0,5061	n. i.	0,1538	0,6374	0,8834
Patienten mit UE Grad 5	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.
Patienten mit SUE	0,5276	n. i.	0,3734	0,8958	**0,0169**
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.

a: Likelihood-Ratio-Test

n.i.: nicht interpretierbar aufgrund (i) in einer Subgruppenkategorie wurden insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet und/oder in den TTE-Analysen wurden weniger als 10 Ereignisse beobachtet, (ii) Interaktionstest war nicht ermittelbar oder (iii) Effektschätzer und das zugehörige KI waren nicht ermittelbar.

Fett markiert sind die Ergebnisse mit signifikanter Interaktion (p-Wert der Interaktion < 0,05)

%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Alter** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Studie – Cut-off		**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant**	**Behandlungseffekt**	
Pop	***Endpunkt/Skala*** Subgruppenmerkmal	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**	**Interaktion p-Wert[c]**
INAVO120 – 2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024					
FAS	***Mortalität – Gesamtüberleben***				
	< 65	59/136 (43,4) 35,98 [29,54; n. e.]	68/130 (52,3) 26,81 [22,28; 35,98]	0,65 [0,46; 0,92]; 0,0150	0,0333
	≥ 65	13/25 (52,0) 14,42 [9,10; n. e.]	14/34 (41,2) n. e. [16,62; n. e.]	1,65 [0,77; 3,51]; 0,1912	
	Morbidität – Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod				
	< 65	78/136 (57,4) 22,90 [17,77; 33,02]	99/130 (76,2) 10,51 [7,85; 12,58]	0,48 [0,36; 0,65]; < 0,0001	0,0462
	≥ 65	16/25 (64,0) 14,42 [8,54; 30,46]	24/34 (70,6) 11,83 [8,15; 22,31]	1,05 [0,55; 1,98]; 0,8902	

a: Unstratifizierte Analyse
b: Log-Rank-Test
c: Likelihood-Ratio-Test
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Geografische Region** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Studie – Cut-off		**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant**	**Behandlungseffekt**	
Pop	***Endpunkt/Skala*** Subgruppenmerkmal	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**	**Interaktion p-Wert[c]**
INAVO120 – 2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024					
FAS	***Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-BR23 – Symptome im Armbereich***				
	Asien	30/58 (51,7) 14,78 [9,46; 26,94]	29/62 (46,8) 9,46 [4,44; 12,65]	0,71 [0,42; 1,21] 0,2062	0,0250
	Nordamerika und Westeuropa	28/63 (44,4) 9,49 [4,04; 21,62]	21/64 (32,8) 16,13 [10,41; 21,49]	1,68 [0,95; 2,97] 0,0748	
	Andere	17/40 (42,5) 21,65 [11,53; n. e.]	13/38 (34,2) 9,33 [4,11; n. e.]	0,49 [0,23; 1,04] 0,0562	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-BR23 – Körperbild				
	Asien	22/58 (37,9) 38,41 [10,84; n. e.]	26/62 (41,9) 14,29 [5,49; n. e.]	0,58 [0,33; 1,05] 0,0664	0,0269
	Nordamerika und Westeuropa	23/63 (36,5) 14,75 [9,30; 28,71]	14/64 (21,9) 21,29 [16,36; n. e.]	1,67 [0,85; 3,31] 0,1300	
	Andere	18/40 (45,0) 20,76 [12,68; 25,89]	9/38 (23,7) 18,46 [9,33; n. e.]	1,04 [0,46; 2,33] 0,9277	

a: Unstratifizierte Analyse
b: Log-Rank-Test
c: Likelihood-Ratio-Test
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **ECOG-PS** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Studie – Cut-off		**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant**	**Behandlungseffekt**	
Pop	***Endpunkt/Skala*** Subgruppenmerkmal	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**	**Interaktion p-Wert[c]**
INAVO120 – 2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024					
FAS	***Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit***				
	ECOG-PS 0	72/100 (72,0) 2,10 [0,99; 3,75]	42/106 (39,6) 14,98 [8,54; n. e.]	2,65 [1,81; 3,87] < 0,0001	0,0109
	ECOG-PS 1	33/60 (55,0) 7,62 [1,45; 17,08]	28/58 (48,3) 10,35 [3,81; 24,54]	1,13 [0,68; 1,87] 0,6564	

a: Unstratifizierte Analyse
b: Log-Rank-Test
c: Likelihood-Ratio-Test
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Viszerale Erkrankung per eCRF** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Studie – Cut-off		**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant**	**Behandlungseffekt**	
Pop	***Endpunkt/Skala*** Subgruppenmerkmal	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**	**Interaktion p-Wert[c]**
INAVO120 – 2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024					
FAS	***Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Fatigue***				
	Nein	17/29 (58,6) 5,82 [1,91; 21,13]	27/36 (75,0) 1,87 [0,95; 5,55]	0,47 [0,25; 0,88] 0,0181	0,0049
	Ja	91/132 (68,9) 1,87 [1,05; 3,71]	76/128 (59,4) 3,75 [2,10; 5,98]	1,29 [0,95; 1,75] 0,1239	
	Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie				
	Nein	13/29 (44,8) 20,67 [4,86; n. e.]	14/36 (38,9) 6,21 [4,17; n. e.]	0,61 [0,28; 1,34] 0,2134	0,0199
	Ja	78/132 (59,1) 9,30 [4,40; 10,64]	46/128 (35,9) 12,02 [9,23; 21,68]	1,63 [1,13; 2,34] 0,0087	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion				
	Nein	13/29 (44,8) 21,59 [4,57; n. e.]	20/36 (55,6) 3,75 [0,95; 22,70]	0,57 [0,28; 1,16] 0,1326	0,0338
	Ja	79/132 (59,8) 3,71 [1,87; 9,92]	64/128 (50,0) 8,08 [3,94; 18,17]	1,25 [0,89; 1,74] 0,2097	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion				
	Nein	12/29 (41,4) 15,64 [11,93; n. e.]	23/36 (63,9) 7,52 [3,71; 11,93]	0,33 [0,16; 0,70] 0,0025	0,0116
	Ja	57/132 (43,2) 14,26 [10,02; 35,52]	43/128 (33,6) 23,72 [8,71; n. e.]	1,11 [0,75; 1,66] 0,6086	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion				
	Nein	15/29 (51,7) 11,93 [4,14; 37,62]	25/36 (69,4) 6,21 [1,18; 7,52]	0,34 [0,17; 0,69] 0,0029	0,0007
	Ja	83/132 (62,9) 6,01 [4,40; 8,77]	60/128 (46,9) 8,94 [5,59; 12,16]	1,33 [0,95; 1,85] 0,0944	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-BR23 – Körperbild				
	Nein	8/29 (27,6) 28,71 [20,76; n. e.]	12/36 (33,3) 16,13 [9,17; n. e.]	0,21 [0,07; 0,69] 0,0054	0,0359
	Ja	55/132 (41,7) 15,28 [11,33; 21,65]	37/128 (28,9) 20,80 [14,75; 28,32]	1,16 [0,76; 1,76] 0,4892	
a: Unstratifizierte Analyse					

Studie – Cut-off		**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant**	**Behandlungseffekt**	
Pop	***Endpunkt/Skala*** Subgruppenmerkmal	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**	**Interaktion p-Wert[c]**
INAVO120 – 2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024					
b: Log-Rank-Test c: Likelihood-Ratio-Test %: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht					

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Endokrine Resistenz per eCRF** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Studie – Cut-off		**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant**	**Behandlungseffekt**	
Pop	***Endpunkt/Skala*** Subgruppenmerkmal	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**	**Interaktion p-Wert[c]**
INAVO120 – 2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024					
FAS	***Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-BR23 – Körperbild***				
	Primäre Resistenz	15/54 (27,8) 25,89 [16,53; n. e.]	17/58 (29,3) 14,29 [6,70; n. e.]	0,41 [0,19; 0,87] 0,0161	0,0082
	Sekundäre Resistenz	48/107 (44,9) 14,75 [11,33; 21,65]	32/105 (30,5) 20,44 [14,98; 26,51]	1,29 [0,82; 2,02] 0,2691	
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test c: Likelihood-Ratio-Test %: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht					

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Anzahl der Organe mit Metastasen** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Studie – Cut-off		**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant**	**Behandlungseffekt**	
Pop	***Endpunkt/Skala*** Subgruppenmerkmal	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**	**Interaktion p-Wert[c]**
INAVO120 – 2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024					
FAS	***Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe***				
	1	16/21 (76,2) 1,41 [0,95; 3,78]	7/32 (21,9) 16,95 [16,95; n. e.]	6,36 [2,59; 15,60] < 0,0001	0,0365
	2	33/58 (56,9) 6,70 [3,71; 14,06]	16/46 (34,8) 11,50 [9,26; n. e.]	1,78 [0,98; 3,24] 0,0568	
	≥ 3	51/82 (62,2) 3,84 [1,91; 8,57]	29/86 (33,7) 13,14 [9,33; 32,89]	2,24 [1,42; 3,53] 0,0005	
	Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten				
	1	6/21 (28,6) 39,10 [7,95; n. e.]	11/32 (34,4) n. e. [5,55; n. e.]	0,58 [0,20; 1,68] 0,3068	0,0348
	2	16/58 (27,6) n. e. [21,62; n. e.]	16/46 (34,8) 14,29 [11,30; n. e.]	0,56 [0,28; 1,15] 0,1073	
	≥ 3	32/82 (39,0) 18,69 [11,01; 28,09]	19/86 (22,1) n. e. [16,59; n. e.]	1,63 [0,93; 2,89] 0,0851	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion				
	1	14/21 (66,7) 2,33 [0,95; 4,17]	18/32 (56,2) 3,71 [1,97; n. e.]	1,49 [0,74; 3,00] 0,2589	0,0040
	2	30/58 (51,7) 11,37 [3,71; 35,52]	31/46 (67,4) 4,17 [2,92; 7,66]	0,63 [0,38; 1,05] 0,0710	
	≥ 3	53/82 (64,6) 7,43 [3,65; 9,89]	29/86 (33,7) 25,56 [16,59; n. e.]	2,07 [1,31; 3,25] 0,0014	

a: Unstratifizierte Analyse
b: Log-Rank-Test
c: Likelihood-Ratio-Test
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. e.: Nicht erreicht

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Lebermetastasen zu Baseline** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Studie – Cut-off		**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant**	**Behandlungseffekt**	
Pop	***Endpunkt/Skala*** Subgruppenmerkmal	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**n/N (%)** **Median [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**	**Interaktion p-Wert[c]**
INAVO120 – 2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024					
FAS	***Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Fatigue***				
	Nein	56/84 (66,7) 3,71 [1,91; 5,82]	54/73 (74,0) 1,89 [1,02; 3,71]	0,70 [0,48; 1,01] 0,0518	0,0048
	Ja	52/77 (67,5) 1,51 [0,99; 3,71]	49/91 (53,8) 5,19 [3,29; 10,35]	1,52 [1,03; 2,25] 0,0394	

a: Unstratifizierte Analyse
b: Log-Rank-Test
c: Likelihood-Ratio-Test
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Menopausaler Status bei Randomisierung** aus RCT INAVO120 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Gesamtpopulation

Studie – Cut-off		**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant**	**Behandlungseffekt**	
Pop	***Endpunkt/Skala*** Subgruppenmerkmal	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**HR [95 %-KI][a]; p-Wert[b]**	**Interaktion p-Wert[c]**
INAVO120 – 2. Datenschnitt (finale OS-Analyse) vom 15.11.2024					
FAS	***Verträglichkeit – Patienten mit SUE***				
	Nicht Postmenopausal	13/52 (25,0)	1/52 (1,9)	8,45 [1,09; 65,85] 0,0155	0,0169
	Postmenopausal	29/104 (27,9)	21/110 (19,1)	1,24 [0,71; 2,19] 0,4473	

a: Unstratifizierte Analyse
b: Log-Rank-Test
c: Likelihood-Ratio-Test
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten

Ergebnisse für Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, befinden sich im separaten Anhang 4-G.

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der ZVT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Datenquellen
INAVO120	Studienberichte (69, 70)
	Studienregistereinträge (98, 99); aus CENTRAL (93–95), aus EMBASE (92)
	Studienpublikationen (96, 97)

Studienberichte:

1) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report - Study WO41554 (INAVO120) - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib plus Palbociclib and Fulvestrant versus Placebo plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2- Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Report No. 1126696: Stand: 02.2024.

2) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update Clinical Study Report - Study WO41554 (INAVO120) - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib plus Palbociclib and Fulvestrant versus Placebo plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2- Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Report No. 1136291: Stand: 04.2025.

Registereinträge:

3) 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].

4) F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2019-002455-42. A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF INAVOLISIB PLUS PALBOCICLIB AND FULVESTRANT VERSUS PLACEBO PLUS PALBOCICLIB AND FULVESTRANT IN PATIENTS WITH PIK3CA-MUTANT, HORMONE RECEPTOR POSITIVE, HER2-NEGATIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER. URL: [aufgerufen am: 15.05.2025].

5) Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). 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. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02053016/full [aufgerufen am: 22.05.2025].

6) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). EUCTR2019-002455-42-PT. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0077 Plus Palbociclib and Fulvestrant Versus Placebo Plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02186778/full [aufgerufen am: 22.05.2020]..

7) Hoffmann-La Roche. Excerpta Medica dataBASE (EMBASE): A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib Plus Palbociclib and Fulvestrant Versus Placebo Plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients With PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04191499 [aufgerufen am: 22.05.2025].

8) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). CTIS2023-505812-39-00. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib Plus Palbociclib and Fulvestrant versus Placebo Plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02731195/full [aufgerufen am: 22.05.2025].

Studienpublikationen

9) Turner NC, Im S-A, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med; 391(17):1584–96, 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2404625.

10) Jhaveri KL, Im S-A, Saura C, Loibl S, Kalinsky K, Schmid P et al. Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med, 2025.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie INAVO120 der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der Studie INAVO120 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, klinische Studie handelt (siehe Anhang 4-F). Dementsprechend kann von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden.

Neben dem primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte wie das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod, der subjektive Gesundheitszustand, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verträglichkeit zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der ZVT. Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf die o.g. Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotential und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie INAVO120 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Inavolisib und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis **ein Hinweis für den Zusatznutzen** von Inavolisib ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Brustkrebs ist in Deutschland die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen (112). Etwa 77 % aller Brustkrebsfälle sind HR-positiv und HER2-negativ (113–115). 97,9 % bis 99,1 % der Patienten sind dabei ER-positiv (116). Grundsätzlich ist ein HR-positiver Brustkrebs mit einer günstigeren Prognose assoziiert als andere Brustkrebssubtypen (117). Die Patienten der vorliegenden Indikation befinden sich jedoch in einem fortgeschrittenen, metastasierten Stadium der Krebserkrankung. Das primäre Therapieziel in dieser palliativen Situation ist, neben der Symptomkontrolle und dem Hinauszögern einer für den Patienten belastenden Chemotherapie, die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität.

Das Anwendungsgebiet von Inavolisib umfasst eben diese Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zudem mit einer *PIK3CA*-Mutation und einer endokrinen Resistenz bedeutende Risikofaktoren aufweisen.

Die Prognose dieses klar definierten Hochrisikokollektivs ist dabei deutlich schlechter als bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne *PIK3CA*-Mutation und ohne Vorliegen einer endokrinen Resistenz (79, 85, 104). Vor Zulassung von Inavolisib standen diesem Hochrisikokollektiv die gleichen Erstlinientherapien zur Verfügung wie Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs insgesamt. Die Kombination eines CDK4/6-Inhibitors mit einer endokrinen Therapie galt als Erstlinienstandard für alle Patienten unabhängig von einer endokrinen Resistenz und dem Vorhandensein einer *PIK3CA*-Mutation. Bis zur Bekanntgabe der Ergebnisse der Studie INAVO120 gab es keine in den Leitlinien empfohlene, mutationsspezifische, zielgerichtete Behandlungsoption für dieses spezielle Patientenkollektiv. Ihr Ansprechen auf die Standardtherapie mit CDK4/6-Inhibitor und endokriner Therapie ist stark eingeschränkt. Entsprechend hoch ist der medizinische Bedarf (5, 13, 28). Dieser spiegelt sich unter anderem in der Genehmigung eines Härtefallprogramms durch das BfArM (Registrierungsnummer AMHV 4100172; Genehmigung 18.10.2024) wider (118).

Mit der Zulassung von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant steht nun erstmals eine zielgerichtete, hochspezifische sowie hocheffektive Therapie zur Verfügung, die den dringenden therapeutischen Bedarf für Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, endokrin resistentem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in der Erstlinienbehandlung deckt. Der hohe therapeutische Bedarf einer maßgeschneiderten Therapie für diese Patienten sowie die Relevanz der Kombinationstherapie aus Inavolisib, Palbociclib und Fulvestrant wird daran deutlich, dass diese bereits vor Zulassung in der EU in die deutschen Leitlinien der AGO und in die S3-Leitlinie der AWMF sowie in die Living Guideline der ESMO aufgenommen wurde (91, 119, 120). Die Therapie mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant stellte damit sogar schon vor Zulassung den neuen Therapiestandard für dieses Hochrisikokollektiv dar.

Die Zulassung erfolgte basierend auf den Daten der randomisierten kontrollierten Studie INAVO120, in der Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (jeweils + LHRH-Agonist bei prä-/perimenopausalen Frauen sowie Männern) in der Behandlung von Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit endokriner Resistenz, verglichen wird. Patienten mit ER-negativem Brustkrebs, welche in der Studie eingeschlossen sind, sind vom obigen Anwendungsgebiet ausgeschlossen. Da sie lediglich unter 2 % der Gesamtstudienpopulation ausmachen, wird bei der Ergebnisdarstellung die Gesamtpopulation der Studie dargestellt und nicht auf eine Zulassungspopulation eingeschränkt. Zum Hormonrezeptorstatus werden jedoch Subgruppenanalysen gezeigt.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie INAVO120 anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit anhand des finalen OS-Datenschnitts vom 15.11.2024 dargestellt und bewertet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Mortalität kann in klinischen Studien direkt durch den Endpunkt Gesamtüberleben gemessen werden. Das primäre Ziel in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Erhaltung der Lebensqualität.

Inavolisib wird für eine selektierte Patientenpopulation mit einer *PIK3CA*-Mutation und einer endokrinen Resistenz beim HR-positiven, HER2-negativen, metastasierten Brustkrebs, die sich durch eine schlechte Prognose auszeichnet, eingesetzt und führt zu:

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

Patienten dieser aktuell unzureichend therapierten Hochrisikopopulation profitieren in beträchtlichem Ausmaß von einer, in diesem Patientenkollektiv bislang nicht erreichten, Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine zielgerichtete Therapie mit Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant. Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Morbidität

Für die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es keine kurative Therapie und eine Heilung ist im palliativen Setting nicht mehr zu erwarten. Im Vordergrund der palliativen Therapie steht daher neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens eine möglichst deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der Verzögerung der Gabe einer Chemotherapie und damit der Erhalt des Gesundheitszustandes, der Symptomatik und der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität (7).

Progressionsfreies Überleben

Zum finalen OS-Datenschnitt zeigte sich in der Gesamtpopulation durch die Zugabe von Inavolisib:

- eine Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um mehr als die Hälfte (statistisch signifikante Risikoreduktion um 58 %; HR [95 %-KI]: 0,42 [0,32; 0,55]; p < 0,0001). Damit bestätigen sich die bereits zum ersten Datenschnitt beobachteten erheblichen Vorteile der Therapie mit Inavolisib.
- Das mediane PFS konnte im Inavolisib-Arm mehr als verdoppelt werden (Verlängerung um ca. 10 Monate; medianes PFS 17,2 Monate im Inavolisib-Arm und 7,3 Monate im Kontrollarm).

Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod

Die Hinauszögerung der Chemotherapie reduziert nicht nur das Risiko für Nebenwirkungen und psychosoziale Belastungen erheblich, sondern wird auch als direkt patientenrelevantes Therapieziel angesehen (8). Die Verlängerung der Zeit bis zur Chemotherapie ist bei der Behandlung von HR-positiven Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs ein zentraler Aspekt, da sie zahlreiche Vorteile für die Betroffenen, die bislang mit einer nebenwirkungsärmeren endokrinen Therapie behandelt wurden, bietet. Eine Chemotherapie wird von vielen Patienten als eine der schwerwiegendsten Erfahrungen während ihrer Erkrankung wahrgenommen, häufig sogar belastender als die eigentliche Krebsdiagnose (9–11). Patienten zeigen in diversen Studien eine deutlich erhöhte psychische, körperliche und emotionale Belastung durch die Chemotherapie, einhergehend mit einer Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten und der Arbeitsfähigkeit (siehe auch Abschnitt

4.2.5.2). Die Hinauszögerung der Chemotherapie reduziert nicht nur das Risiko für potentiell irreversible Nebenwirkungen und psychosoziale Belastungen erheblich, sondern wird auch als direkt patientenrelevantes Therapieziel angesehen (8).

Dies trägt entscheidend zur Verbesserung der Lebensqualität bei (12). Gleichzeitig kann die Vermeidung der langfristigen Spätfolgen einer Chemotherapie, wie z.B. das Risiko für Zweitmalignome oder eine periphere Neuropathie, auch das Gesamtüberleben positiv beeinflussen.

Zusammenfassend stellt die Verzögerung einer oftmals nebenwirkungsreichen, belastenden Chemotherapie eine entscheidende Möglichkeit dar, die Lebensqualität von Brustkrebspatienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu bewahren, Langzeitfolgen zu verhindern und ihre Behandlung patientenorientiert zu gestalten.

Die Analyse der Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod zeigte:

- einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Inavolisib-Arms: HR [95 %-KI]: 0,46 [0,34; 0,61]; p < 0,0001. Die Risikoreduktion unter Inavolisib betrug 54 %.
- Durch die Zugabe von Inavolisib konnte die mediane Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod mehr als verdoppelt werden (22,9 Monate im Inavolisib-Arm; 10,5 Monate im Kontrollarm).
- Im Median erhielten Patienten im Kontrollarm bereits nach etwa einem Jahr eine Chemotherapie, während Patienten im Inavolisib-Arm diese erst nach ungefähr 3 Jahren erhielten (12,6 Monate im Inavolisib-Arm; 35,6 Monate im Kontrollarm).

Zeit bis zum ersten Auftreten eines skelettalen Ereignisses (Skeletal-Related-Event, SRE)

Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom ist eine Lokalisierung der Metastasen im Skelett mit über 50 % am häufigsten (13). Der Endpunkt "Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis" ist für Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs von großer Relevanz, da ein SRE sowohl die Lebensqualität als auch das Gesamtüberleben beeinflusst.

Aufgrund der geringen Ereignisraten ist keine aussagekräftige Bewertung möglich. Zum Zeitpunkt des finalen OS-Datenschnitt vom 15.11.2024 zeigte die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE keinen statistischen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,41; 2,60]; p = 0,9555).

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik ergab sich für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil im Kontrollarm für die Symptomskalen „Diarrhoe“ (HR [95 %-KI]: 2,47 [1,75; 3,49]; p < 0,0001) sowie „Appetitlosigkeit“ (HR [95 %-KI]: 1,89 [1,39; 2,59]; p < 0,0001). Für alle weiteren Symptomskalen/Einzelitems konnten in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen gezeigt werden.

Der Nachteil in der Symptomskala „Diarrhoe“ wird bereits im Rahmen der Verträglichkeit berücksichtigt, da Diarrhoe auch als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (AESI) sowie als ausgewähltes UE (selected AE) definiert wurde. Im Studienbericht wurden ausgewählte UE (selected AE) definiert, die auf den UE von speziellem Interesse basieren, die aber auch das sich entwickelnde Wissen über Inavolisib und sein Sicherheitsprofil berücksichtigen. Da ausgewählte UE demnach, wie UE von speziellem Interesse, unerwünschte Ereignisse darstellen, die spezifisch für Inavolisib definiert wurden, ist auch hier ein vermehrtes Auftreten im Inavolisib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bereits in früheren Studienphasen beobachteten Sicherheitsprofil überein.

Unter den UE nach SOC und PT trat ebenfalls „verminderter Appetit“ auf womit Appetitverlust als Symptom ebenfalls bereits im Rahmen der Analysen zur Sicherheit bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des brustkrebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-BR23 zeigte nur bei dem Einzelitem Nebenwirkungen der systemischen Therapie einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil des Kontrollarms: HR [95 %-KI]: 1,53 [1,08; 2,16]; p = 0,0184. Dies wird ebenfalls bereits im Rahmen der Verträglichkeit abgebildet.

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

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Die persönliche Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands durch den Patienten selbst ist ein direktes Maß für die Morbidität. Die EQ-5D VAS stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustandes dar, welches den klinischen Verlauf der Erkrankung und das Gesamtüberleben wiederspiegelt (14–17).

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation. Der Gesundheitszustand wurde erhalten.

<u>Fazit Morbidität:</u>

Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant führt zu einer Verdopplung des medianen PFS und halbiert das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod. Die Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod konnte durch die Hinzunahme von Inavolisib signifikant hinausgezögert werden. Darüber hinaus erhielten Patienten im Inavolisib-Arm eine Chemotherapie im Median erst nach etwa 3 Jahren, im Gegensatz zu Patienten im Kontrollarm, die bereits nach ungefähr einem Jahr eine Chemotherapie benötigten. Vereinzelte beobachtete Vorteile in der Symptomatik zu Gunsten des Kontrollarms werden bereits in der Domäne

„Verträglichkeit“ gewertet, sodass sich hieraus kein zusätzlicher Nachteil für Patienten unter Inavolisib ergibt. Gleichzeitig ist hervorzuheben, dass der subjektive Gesundheitszustand im Vergleich zum Kontrollarm aufrechterhalten wurde. Zusammengenommen wird für die Endpunkte zur Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Direkt von Patienten berichtete Veränderungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte.

Bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 über alle Funktionsskalen hinweg sowie für den globalen Gesundheitsstatus wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation festgestellt. Für den globalen Gesundheitsstatus zeigte sich jedoch ein Trend zugunsten von Inavolisib (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,57; 1,09]; p = 0,1270), unter Inavolisib konnte die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 5,7 Monate hinausgezögert werden.

Die Analyse bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen/-items des EORTC QLQ-BR23 zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Für die Dimension „Sexuelle Aktivität“ zeigte sich jedoch unter Zugabe von Inavolisib ebenfalls ein positiver Trend (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,41; 1,00]; p = 0,0561).

Trotz der zusätzlichen Gabe von Inavolisib wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität somit insgesamt nicht verschlechtert, sondern aufrechterhalten. Allein dies ist aus Patientensicht bei einer Add-On Therapie bereits von großer Relevanz. Darüber hinaus zeigte sich in verschiedenen Dimensionen der Fragebögen EORTC QLQ -30 und EORTC QLQ-BR23 sogar ein positiver Trend zugunsten von Inavolisib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Verträglichkeit

Die Patienten der Zielpopulation befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse sollten stets differenziert vor dem Hintergrund der Krankheitssituation und der Behandlungsziele bewertet werden. Bei der systemischen Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs sind unerwünschte Ereignisse der Chance auf ein verlängertes Überleben bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität gegenüberzustellen. Neben der generell palliativen Therapiesituation fließen der hohe ungedeckte medizinische Bedarf und die schlechte Prognose der Patienten des Hochrisikokollektivs im Anwendungsgebiet von Inavolisib in die Bewertung ein.

Hier ist von großer Bedeutung, ob ein bekanntes UE durch prophylaktische Maßnahmen verhindert werden kann bzw. den im Therapiegebiet behandelnden Ärzten bereits vertraut, für

sie gut behandelbar und somit handhabbar ist. Weiterhin ist entscheidend, ob ein UE einen transienten Charakter aufweist oder potentiell irreversible Schädigungen verursachen kann.

So sollte die finale Bewertung der Verträglichkeit unter Berücksichtigung der palliativen Situation, des besonderen Charakters des Hochrisikokollektivs, der Art der unerwünschten Ereignisse sowie der zu erwartenden Wirksamkeit des Arzneimittels vorgenommen werden.

Analysen zur generellen und spezifischen Verträglichkeit zeigten:

- Die Hinzunahme von Inavolisib führte zu keinem statistisch signifikanten Unterschied bei Patienten mit UE ≥ Grad 3 und Patienten mit SUE.

- Bei den UE jeglichen Grades, die ergänzend dargestellt sind, zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zu ihrem Auftreten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten des Kontrollarms. In beiden Armen waren über 80 % der Ereignisse reversibel bzw. zeigten sich rückläufig. Die überwiegende Mehrheit der UE jeglichen Grades war dabei leicht- bis mittelgradig (Grad 1-2).

- Bei ‘Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE’ zeigte sich ein Vorteil zugunsten des Kontrollarms. Die Abbruchrate war für eine Kombination aus drei Wirkstoffen jedoch relativ niedrig: 14 Patienten (8,7 %) brachen im Inavolisib-Arm die Therapie aufgrund eines UE ab. Hier ließ sich auf PT-Ebene kein Muster der UE erkennen, welche zum Therapieabbruch führten. Darüber hinaus sollten folgende Aspekte bei der Bewertung dieses Endpunkts berücksichtigt werden:

    - Die Patienten im Kontrollarm hatten aufgrund der sehr viel früheren Progression ihrer Erkrankung die Therapie aus diesem Grund bereits deutlich früher abgebrochen (medianes PFS 7,3 Monate), sodass ein Abbruch wegen eines UE dann ausgeschlossen war. Von den insgesamt 14 Patienten mit einem „Abbruch wegen UE“ im Interventionsarm trat bei vier Patienten das Ereignis erst nach 7 Monaten, in den Monaten 9-12, und damit nach dem medianen PFS im Kontrollarm auf.

    - Generell ist in der therapeutischen Praxis – ganz besonders im Wissen über den beträchtlichen Überlebensvorteil – von einer niedrigeren Abbruchrate auszugehen als in der klinischen Prüfung. Zum einen gibt es gegenüber den streng vom Protokoll definierten Abbruchkriterien innerhalb der Studie in der Praxis mehr Freiheiten zu Anpassungen von Dosierung und Intervall, und zum anderen können Prophylaxemaßnahmen früher und effektiver eingesetzt werden, da der Behandler – anders als in der verblindeten Situation der Phase III-Studie – weiß, mit welchen Wirkstoffen der Patient behandelt wird.

- In der spezifischen Verträglichkeit fanden sich, wie zu erwarten, Vorteile zugunsten des Kontrollarms bei folgenden UE von speziellem Interesse / ausgewählten UE „Diarrhoe ≥ Grad 3“, „Hyperglykämie ≥ Grad 3“, „Stomatitis oder Schleimhautentzündung ≥ Grad 3“ (jeweils UE von speziellem Interesse) sowie bei „Diarrhoe“, „Erbrechen“,

„Hyperglykämie“, „okulare Toxizität“, „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ und „Thrombozytopenie“ (jeweils ausgewähltes UE). Bei all diesen AESI/ausgewählten UE handelt es sich um Klasseneffekte der Inhibition auf der PI3K/AKT/mTOR-Signalachse; diese sind den behandelnden Ärzten bekannt und gut kontrollierbar.

- In der spezifischen Verträglichkeit zeigte sich ein Vorteil für den Inavolisib-Arm bei dem ausgewählten UE „Lymphopenie“. Da es sich um eine typische Nebenwirkung von Palbociclib handelt ist dieser statistische Vorteil aufgrund der identischen Medikation mit Palbociclib und Fulvestrant in beiden Studienarmen nicht plausibel und wird als nicht systematisch angesehen.

- Beim PT „Neutropenie“, dem häufigsten dokumentierten UE der Studie, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Dies unterstreicht die überwiegend gute Verträglichkeit von Inavolisib im Hinblick auf Myelosuppression, die bei anderen onkologischen Therapien oft therapielimitierend ist.

Zusammengefasst zeigten sich zwar mit der zusätzlichen Gabe von Inavolisib in verschiedenen Endpunkten der generellen und spezifischen Verträglichkeit statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Kontrollarms. Allerdings sind auch folgende Punkte bei der Einordnung des Sicherheitsprofils zu beachten:

- Aus früheren Studienphasen beobachtetes Sicherheitsprofil: Die beschriebenen Ereignisse der spezifischen Verträglichkeit sind für Inavolisib bekannt und in der aktuellen Investigator´s Brochure (IB) (Version 9) als identifizierte und potentielle Risiken eingestuft. Folglich sind sie vorhersehbar und lassen sich zudem gut detektieren sowie überwachen. Es traten keine unerwarteten oder therapielimitierenden Sicheheits-Signale auf.

- Bekannte UE mit guter Handhabbarkeit: Die aufgetretenen UE sind den behandelnden Ärzten aus ihrem Alltag vertraute, bereits allgemein bekannte und auch bei anderen Arzneimitteln weit verbreitete UE. Sie lassen sich daher durch bereits in der klinischen Routine bewährte Therapiemethoden effektiv behandeln.

- Geringer Schweregrad und hohe Reversibilität: Die aufgetretenen UE sind mehrheitlich leicht- bis mittelgradig, nicht-schwerwiegend sowie reversibel; für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der besonders patientenrelevanten schwerwiegenden und schweren UE (UE ≥ Grad 3) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Inavolisib-Arm und dem Kontrollarm festgestellt werden.

- Zeitliche Komponente und Therapiemanagement: Die UE der spezifischen Verträglichkeit traten überwiegend relativ zeitnah zu Beginn der Therapie mit Inavolisib auf und die Rate neuer Ereignisse nahm in den folgenden Monaten ab. Das Wissen um diese zeitliche Komponente macht es sowohl für den Arzt als auch den

Patienten einfacher, ihnen mit einer Prophylaxe bzw. einem guten Therapiemanagement zu begegnen.

- Insgesamt niedrige Abbruchrate: Im Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen; ein solcher ist aber durch die Hinzugabe von Inavolisib zur Standardtherapie aus Palbociclib und Fulvestrant nicht weiter überraschend. Bemerkenswert ist dagegen, dass die Abbruchrate aufgrund von UE im Inavolisib-Arm mit unter 9 % für eine palliative Erstliniensituation relativ niedrig ausfiel. Diese Beobachtung unterstreicht, dass die Prüfärzte und Patienten den Nutzen der Therapie mit Inavolisib den aufgetretenen (überwiegend gut kontrollierbaren) UE gegenüber als bedeutender erachteten.

- Effektive Prophylaxemaßnahmen: Mit Metformin für die „Hyperglykämie“ und Dexamethason-Mundspüllösung für die „Stomatitis oder Schleimhautentzündung“ bestehen bereits jetzt in der klinischen Routine einfach anwendbare, effektive und weit verbreitete Prophylaxen.

Unter Berücksichtigung dieser entscheidenden und für Patienten hoch relevanten Umstände bei der Einordnung des Sicherheitsprofils sowie vor dem Hintergrund, dass kein statistisch signifikanter Unterschied bei den schweren und schwerwiegenden UE zu sehen ist und der Tatsache, dass es sich bei Inavolisib um eine Add-On Therapie handelt, ergibt sich insgesamt **kein Zusatznutzen** in der Nutzendimension Verträglichkeit.

Subgruppen

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

Tabelle 4-67: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT INAVO120 (finaler OS-Datenschnitt vom 15.11.2024) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**

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

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

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell
c: Stratifizierter Log-Rank-Test
d Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wurde nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.
e: Validierte MID: 10 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung
f: Validierte MID: 15 Punkte, Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung
g: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell
h: Unstratifizierter Log-Rank-Test

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Für Patienten im Anwendungsgebiet von Inavolisib besteht ein hoher, bislang ungedeckter therapeutischer Bedarf. Aufgrund der klinisch bedeutsamen Risikofaktoren der endokrinen Resistenz und der *PIK3CA*-Mutation zeigen diese Patienten ein deutlich verkürztes Gesamtüberleben verglichen mit Patienten ohne diese Merkmale. Gleichzeitig erhalten bislang alle Patienten im HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, ungeachtet dieser begleitenden Risikofaktoren, die gleiche Standardtherapie. Mit Inavolisib steht nun für diese bislang unzureichend therapierten Patienten eine neue, sehr wirksame und hochspezifische, zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant wird bereits in den maßgebenden nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und gilt somit schon jetzt als neuer Therapiestandard für Patienten mit endokrin resistentem, *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Basierend auf der hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse kann für die randomisierte doppelblinde kontrollierte klinische Studie INAVO120 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zeigt folgende für die Patienten relevante, sowie statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile:

- Eine statistisch signifikante, deutliche Reduktion des Sterberisikos um 33 % bei einer Verlängerung des medianen Überlebens um 7 Monate von 27,0 Monaten im Kontrollarm auf 34,0 Monate im Inavolisib-Arm.

- Eine statistisch signifikante, deutliche Halbierung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes, sowie einer mehr als Verdopplung des medianen PFS von 7,3 Monaten auf 17,2 Monate. Allein das Aufhalten des Progresses ist in diesem Patientenkollektiv bereits klinisch bedeutend und ein patientenrelevanter Faktor.

- Eine statistisch signifikante und deutliche Verlängerung der Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod mit einer Risikoreduktion um mehr als die Hälfte. Im Median benötigten Patienten im Kontrollarm bereits nach etwa einem Jahr eine Chemotherapie, während Patienten im Inavolisib-Arm diese erst nach ungefähr drei Jahren erhielten. Die Notwendigkeit zur Chemotherapie ist ein Indikator für einen rasch progredienten und schweren Krankheitsverlauf und stellt eine gravierende körperliche und seelische Belastung für Patienten dar, da sie in der Regel mit schweren, potentiell irreversiblen Nebenwirkungen einhergeht. Inavolisib verlängert die Zeit bis zur Chemotherapie und führt somit zu einem erheblichen, direkt für den Patienten erlebbaren Vorteil. In der gleichen Zeit bleibt der subjektive Gesundheitszustand der Patienten unter Therapie mit Inavolisib erhalten.

- Mit der Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil wird ein entscheidendes Therapieziel in dieser schwierigen Indikation erreicht. Aufgetretene Nebenwirkungen waren den

behandelnden Ärzten bereits bekannt, antizipierbar und gut handhabbar. Sie wiesen einen größtenteils transienten Charakter auf und wurden somit von den Patienten vor dem Hintergrund der hohen Wirksamkeit toleriert. Durch in der Breite anwendbare und effektive Prophylaxemöglichkeiten lassen sich darüber hinaus Nebenwirkungen teilweise potentiell weiter reduzieren und ihr Schweregrad verringern.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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*.	Erheblich
*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.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[36], Molenberghs 2010[37]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[38]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[39]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[36] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[37] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[38] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[39] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

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

1. 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. 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].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025: Stand: 17.10.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf [aufgerufen am: 16.06.2025].
7. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol; 33(9):1008–14, 2015. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0489.

8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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].
12. 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.
13. 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].
14. Hao Y, Wolfram V, Cook J. A structured review of health utility measures and elicitation in advanced/metastatic breast cancer. Clinicoecon Outcomes Res; 8:293–303, 2016. doi: 10.2147/CEOR.S100448.
15. Ghislain I, Zikos E, Coens C, Quinten C, Balta V, Tryfonidis K et al. Health-related quality of life in locally advanced and metastatic breast cancer: methodological and clinical issues in randomised controlled trials. Lancet Oncol; 17(7):e294-e304, 2016. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30099-7.
16. Kim E, Ko S-K, Kang H-Y. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 to the generic EQ-5D in metastatic breast cancer patients. Qual Life Res; 21(7):1193–203, 2012. doi: 10.1007/s11136-011-0037-y.
17. Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. Breast Cancer Res Treat; 117(3):577–89, 2009. doi: 10.1007/s10549-009-0310-8.
18. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): Stand: 04.03.2025. URL:

https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf [aufgerufen am: 16.06.2025].

19. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 25. Februar 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 64) geändert worden ist.: Stand: 25.02.2025. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf [aufgerufen am: 16.06.2025].
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0: Stand: 19.09.2023. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [aufgerufen am: 13.06.2025].
21. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451–5, 2006.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Dossiererstellung - Datenbanken zur Suche in Studienregistern. URL: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern [aufgerufen am: 15.08.2024].
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Arbeitspapier: Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal. IQWiG-Berichte – Nr. 1742 (Projekt: GA23-03): Stand: 07.03.2024. URL: https://www.iqwig.de/download/ga23-03_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal_arbeitspapier_v1-0.pdf [aufgerufen am: 15.08.2024].
24. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Stand: 12.2018. URL: https://www.fda.gov/media/71195/download [aufgerufen am: 04.10.2024].
25. European Medicines Agency (EMA). Guidelines on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.6: Stand: 18.11.2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80; Auftrag A10-05; Version: 1.1: Stand: 21.11.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
27. Li Y, Fang C, Xiong M, Hou H, Zhang Y, Zhang C. Exploring fear of cancer recurrence and related factors among breast cancer patients: A cross-sectional study. J Adv Nurs; 80(6):2403–14, 2024. doi: 10.1111/jan.16009.
28. 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].

29. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health Qual Life Outcomes; 9:46, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-46.
30. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran F-A, Hartkopf AD, Volz B et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast; 37:154–60, 2018. doi: 10.1016/j.breast.2017.08.008.
31. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. Psychooncology; 18(12):1273–80, 2009. doi: 10.1002/pon.1481.
32. Thong MSY, Mols F, Coebergh J-WW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. J Cancer Surviv; 3(3):164–73, 2009. doi: 10.1007/s11764-009-0094-1.
33. openPetition. WIR FORDERN DIE WAHRUNG VON PATIENTENINTERESSEN BEI DER BEURTEILUNG VON KREBSSTUDIEN DURCH DEN G-BA. URL: https://www.openpetition.de/petition/argumente/wir-fordern-die-wahrung-von-patienteninteressen-bei-der-beurteilung-von-krebsstudien-durch-den-g-ba?language=de_DE.utf8 [aufgerufen am: 29.11.2024].
34. 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].
35. 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.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib: Stand: 18.05.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs: Stand: 18.09.2023.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

(AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf): Stand: 22.03.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].

39. 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 Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)): Stand: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
40. Marazzi F, Orlandi A, Manfrida S, Masiello V, Di Leone A, Massaccesi M et al. Diagnosis and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer: Radiotherapy, Local Approach and Systemic Therapy in a Guide for Clinicians. Cancers (Basel); 12(9), 2020. doi: 10.3390/cancers12092390.
41. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst; 85(5):365–76, 1993. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
42. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. JCO; 14(10):2756–68, 1996. doi: 10.1200/JCO.1996.14.10.2756.
43. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. URL: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung): Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
45. 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 Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom,Frühstadium, adjuvante Behandlung): Stand: 02.07.2020. URL:

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/515/ [aufgerufen am: 04.10.2024].

46. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. Qual Life Res; 5(6):555–67, 1996. doi: 10.1007/BF00439229.
47. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. JCO; 16(1):139–44, 1998. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
48. Osoba D, Bezjak A, Brundage M, Zee B, Tu D, Pater J. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. European Journal of Cancer; 41(2):280–7, 2005. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.017.
49. Ousmen A, Conroy T, Guillemin F, Velten M, Jolly D, Mercier M et al. Impact of the occurrence of a response shift on the determination of the minimal important difference in a health-related quality of life score over time. Health Qual Life Outcomes; 14(1):167, 2016. doi: 10.1186/s12955-016-0569-5.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin (neues Anwendungsgebiet): Stand: 22.01.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 567. Auftrag A17-45: Stand: 13.12.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
52. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health Qual Life Outcomes; 9:106, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-106.
53. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singap; 23(2):129–38, 1994.
54. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics; 25(5):365–84, 2007. doi: 10.2165/00019053-200725050-00002.
55. 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) Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer)): Stand: 15.06.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9568/2023-06-15_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-899_TrG.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].

56. 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) - Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1- Mutation, nach min. 1 Vortherapie): Stand: 02.05.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10457/2024-05-02_AM-RL-XII_Elacestrant_D-986_TrG.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
57. 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) Sacituzumab govitecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien).: Stand: 15.02.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10239/2024-02-15_AM-RL-XII_Sacituzumab-govitecan_D-965_TrG.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
58. Deutsche Gesellschaft für Haematologie und medizinische Onkologie (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 2 – Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung: Stand: 08.2013. URL: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
59. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. J Exp Clin Cancer Res; 27(1):32, 2008. doi: 10.1186/1756-9966-27-32.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1530 (Projekt A22-137): Stand: 27.03.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6333/2023-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-899.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
61. International Council for Harmonisation (ICH). Introductory Guide MedDRA Version 26.0: Stand: 03.2023. URL: https://alt.meddra.org/files_acrobat/intguide_26_0_English.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
62. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0: Stand: 27.11.2017. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf [aufgerufen am: 04.10.2024].
63. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol (WO41554) Version 10 – A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib plus Palbociclib and Fulvestrant versus Placebo plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: Stand: 02.05.2025; 2025.

64. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95): Stand: 03.1994. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 12.06.2025].
65. European Medicines Agency (EMA). Committee for Human Medicinal Products (CPMP). Adequacy of guidance on the Elderly regarding Medicinal Products for human use: Stand: 12.2006. URL: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/wc500049541_en.pdf [aufgerufen am: 12.06.2025].
66. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers: Stand: 02.2012. URL: https://www.fda.gov/media/78220/download [aufgerufen am: 12.06.2025].
67. The International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Final Concept Paper. E7(R1): Studies in Support of Special Populations: Geriatrics: Stand: 23.10.2008. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E7_Q%26As_Concept_Paper.pdf [aufgerufen am: 12.06.2025].
68. 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].
69. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report - Study WO41554 (INAVO120) - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib plus Palbociclib and Fulvestrant versus Placebo plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with *PIK3CA*-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2- Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Report No. 1126696: Stand: 02.2024.
70. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update Clinical Study Report - Study WO41554 (INAVO120) - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib plus Palbociclib and Fulvestrant versus Placebo plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2- Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Report No. 1136291: Stand: 04.2025.
71. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96): Stand: 09.1998. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
72. Harries M, Taylor A, Holmberg L, Agbaje O, Garmo H, Kabilan S et al. Incidence of bone metastases and survival after a diagnosis of bone metastases in breast cancer patients. Cancer Epidemiol; 38(4):427–34, 2014. doi: 10.1016/j.canep.2014.05.005.

73. Largillier R, Ferrero J-M, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. Ann Oncol; 19(12):2012–9, 2008. doi: 10.1093/annonc/mdn424.
74. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). Breast; 39:131–8, 2018. doi: 10.1016/j.breast.2018.03.002.
75. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. J Clin Oncol; 19(4):980–91, 2001. doi: 10.1200/JCO.2001.19.4.980.
76. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. Note for Guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data (CHMP/ICH/289/95): Stand: 09.1998. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-5-r1-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 16.06.2025].
77. Food and Drug Administration (FDA). Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff.: Stand: 10.2016. URL: https://www.fda.gov/media/75453/download [aufgerufen am: 28.08.2024].
78. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol; 5(6):649–55, 1982.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.

85. 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.
86. Geiger S, Cnossen JA, Horster S, DiGioia D, Heinemann V, Stemmler H-J. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005. Anticancer Drugs; 22(9):933–9, 2011. doi: 10.1097/CAD.0b013e32834860af.
87. Beslija S, Bonneterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann.Oncol.; 20(11):1771–85, 2009.
88. Wekking D, Leoni VP, Lambertini M, Dessì M, Pretta A, Cadoni A et al. CDK4/6 inhibition in hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: Biological and clinical aspects. Cytokine Growth Factor Rev; 75:57–64, 2024. doi: 10.1016/j.cytogfr.2023.10.001.
89. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol; 39(13):1485–505, 2021. doi: 10.1200/JCO.20.03399.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2024-B-284-z Capivasertib: Stand: November 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8046/2024-10-01_Informationen-zVT_Capivasertib_D-1110.pdf [aufgerufen am: 21.05.2025].
91. 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_Gesamtdatei.pdf [aufgerufen am: 09.05.2025].
92. Hoffmann-La Roche. Excerpta Medica dataBASE (EMBASE): A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib Plus Palbociclib and Fulvestrant Versus Placebo Plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients With PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: Stand: 24.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04191499 [aufgerufen am: 22.05.2025].

93. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). CTIS2023-505812-39-00. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib Plus Palbociclib and Fulvestrant versus Placebo Plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: Stand: 31.08.2024. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02731195/full [aufgerufen am: 22.05.2025].
94. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). EUCTR2019-002455-42-PT. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0077 Plus Palbociclib and Fulvestrant Versus Placebo Plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02186778/full [aufgerufen am: 22.05.2020].
95. Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). 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. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02053016/full [aufgerufen am: 22.05.2025].
96. Turner NC, Im S-A, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med; 391(17):1584–96, 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2404625.
97. Jhaveri KL, Im S-A, Saura C, Loibl S, Kalinsky K, Schmid P et al. Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med, 2025. doi: 10.1056/NEJMoa2501796.
98. 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].
99. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2019-002455-42. A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF INAVOLISIB PLUS PALBOCICLIB AND FULVESTRANT VERSUS PLACEBO PLUS PALBOCICLIB AND FULVESTRANT IN PATIENTS WITH PIK3CA-MUTANT, HORMONE RECEPTOR POSITIVE, HER2-NEGATIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002455-42/DE [aufgerufen am: 15.05.2025].

100. Genentech, Inc. Note-to-File: WO41554 Trial Master File: Stand: 17.07.2025.
101. European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs Day 195 (second) Joint CHMP and PRAC response assessment report. Overview: Inavolisib: Stand: 09. April 2025.
102. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran F-A, Schwitulla J et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. Breast; 37:42–51, 2018. doi: 10.1016/j.breast.2017.10.002.
103. MMF Marktforschung GmbH. MMF Therapiemonitor Mammakarzinom 2024.
104. 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.
105. Engler T, Fasching PA, Lüftner D, Hartkopf AD, Müller V, Kolberg H-C et al. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients - Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. Geburtshilfe Frauenheilkd; 82(10):1055–67, 2022. doi: 10.1055/a-1880-0087.
106. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. Breast; 34:122–30, 2017. doi: 10.1016/j.breast.2017.05.014.
107. 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 Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Stand: 04.07.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5883/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Aromatasehemmer_D-430_TrG.pdf [aufgerufen am: 21.07.2025].
108. International Council for Harmonisation (ICH). ICH HARMONISED GUIDELINE. INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE: E6(R2). Current Step 4 version: Stand: 09.11.2016. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf [aufgerufen am: 28.08.2024].
109. 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].
110. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, Glaspy JA, Peguero JA, Pluard TJ et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol; 18(5):654–62, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30109-2.

111. F. Hoffmann-La Roche Ltd. INVESTIGATOR'S BROCHURE. RO7113755 (INAVOLISIB). Version 9: Stand: 08.2024; 2024.
112. 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].
113. 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].
114. 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.
115. 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].
116. 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.
117. 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.
118. 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].
119. 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].
120. 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].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[40]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[40] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other NonIndexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.05.2025
Zeitsegment	1946 bis 14.05.2025
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die Ovid Suche

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(inavolisib or Itovebi or RO7113755 or RO-7113755 or "RO 7113755" or GDC-0077 or GDC0077 or "GDC 0077" or RG6114 or "RG 6114" or RG-6114 or 2060571-02-8).mp.	28
2	randomized controlled trial.pt.	638731
3	randomized.mp.	1134227
4	placebo.mp.	267169
5	2 or 3 or 4	1208786
6	1 and 5	1

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.05.2025
Zeitsegment	1946 bis 14.05.2025
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die Ovid Suche

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(inavolisib or Itovebi or RO7113755 or RO-7113755 or "RO 7113755" or GDC-0077 or GDC0077 or "GDC 0077" or RG6114 or "RG 6114" or RG-6114 or 2060571-02-8).mp.	144
2	randomized controlled trial.pt.	0
3	randomized.mp.	1623712
4	placebo.mp.	571716
5	2 or 3 or 4	1879793
6	1 and 5	36

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	15.05.2025	
Zeitsegment	1991 bis (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	inavolisib OR Itovebi OR RO7113755 OR RO-7113755 OR "RO 7113755" OR GDC-0077 OR GDC0077 OR "GDC 0077" OR RG6114 OR "RG 6114" OR "RG-6114" OR "2060571-02-8"	31
2	in „trials“ [a]	31
[a] word variations have been searched [b] Suche in „ALL TEXT“		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov (Basic Search)	
Datum der Suche	15.05.2025	
Suchstrategie	(inavolisib OR Itovebi OR RO7113755 OR RO-7113755 OR "RO 7113755" OR GDC-0077 OR GDC0077 OR "GDC 0077" OR RG6114 OR "RG 6114" OR RG-6114 OR 2060571-02-8) [Other terms]	**20**

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	
Datum der Suche	15.05.2025	
Suchstrategie	inavolisib OR Itovebi OR RO7113755 OR RO-7113755 OR "RO 7113755" OR GDC-0077 OR GDC0077 OR "GDC 0077" OR RG6114 OR "RG 6114" OR RG-6114 OR 2060571-02-8	**7**

Studienregister	CTIS	
Internetadresse	Search for clinical trials - EMA	
Datum der Suche	15.05.2025	
Suchstrategie	Inavolisib, Itovebi, RO7113755, RO-7113755, RO 7113755, GDC-0077, GDC0077, GDC 0077, RG6114, RG 6114, RG-6114, 2060571-02-8	**8**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Es wurden keine im Volltext gesichteten Unterlagen ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	20	19	1
CTIS	8	8	0
EU-CTR	7	6	1
Summe	∑ = 35	∑ = 33	∑ = 2

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov			
[01]	NCT03006172	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 [online]. Stand: 18.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03006172 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A5
[02]	NCT03424005	ClinicalTrials.gov: NCT03424005. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (Morpheus-panBC) [online]. Stand: 18.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03424005 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A1
[03]	NCT04449874	ClinicalTrials.gov: NCT04449874. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-6036 Alone or in Combination in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors With a KRAS G12C Mutation [online]. Stand: 13.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04449874 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov			
[04]	NCT04486352	ClinicalTrials.gov: NCT04486352. A Study of Targeted Agents for Patients With Recurrent or Persistent Endometrial Cancer (EndoMAP) [online]. Stand: 03.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04486352 [Zugriff: 15.05.2025]. 2024.	A1
[05]	NCT04551521	ClinicalTrials.gov: NCT04551521. CRAFT: The NCT-PMO-1602 Phase II Trial [online]. Stand: 08.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04551521 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A5
[06]	NCT04589845	ClinicalTrials.gov: NCT04589845. Tumor-agnostic Precision Immuno-oncology and Somatic Targeting Rational for You (TAPISTRY) Platform Study [online]. Stand: 13.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04589845 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A5
[07]	NCT04632992	ClinicalTrials.gov: NCT04632992. A Study Evaluating Targeted Therapies in Participants Who Have Advanced Solid Tumors With Genomic Alterations or Protein Expression Patterns Predictive of Response (MyTACTIC) [online]. Stand: 08.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04632992 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A5
[08]	NCT04802759	ClinicalTrials.gov: NCT04802759. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer [online]. Stand: 09.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802759 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A2
[09]	NCT04849364	ClinicalTrials.gov: NCT04849364. Circulating Tumor DNA Enriched, Genomically Directed Post-neoadjuvant Trial for Patients With Residual Triple Negative Breast Cancer (PERSEVERE) [online]. Stand: 26.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04849364 [Zugriff: 15.05.2025]. 2024.	A1
[10]	NCT04929223	ClinicalTrials.gov: NCT04929223. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Targeted Therapies in Subpopulations of Patients With Metastatic Colorectal Cancer (INTRINSIC) [online]. Stand: 04.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04929223 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A1
[11]	NCT04931342	ClinicalTrials.gov: NCT04931342. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Biomarker-Driven Therapies in Patients With Persistent or Recurrent Rare Epithelial Ovarian Tumors (BOUQUET) [online]. Stand: 18.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04931342 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A1
[12]	NCT05306041	ClinicalTrials.gov: NCT05306041. Neoadjuvant Endocrine Therapy +/- the PI3K Inhibitor Inavolisib in HER2+, HR+, PIK3CA Mutant Early Breast Cancer (GeparPiPPa) [online]. Stand: 17.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05306041 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov			
[13]	NCT05332561	ClinicalTrials.gov: NCT05332561. Genomics Guided Targeted Post-neoadjuvant Therapy in Patients With Early Breast Cancer (COGNITION-GUIDE) [online]. Stand: 20.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05332561 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A1
[14]	NCT05646862	ClinicalTrials.gov: NCT05646862. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib Plus Fulvestrant Compared With Alpelisib Plus Fulvestrant in Participants With HR-Positive, HER2-Negative, PIK3CA Mutated, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Post CDK4/6i and Endocrine Combination Therapy (INAVO121) [online]. Stand: 29.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05646862 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A2
[15]	NCT05708235	ClinicalTrials.gov: NCT05708235. A PoC Study to Evaluate Treatments' Efficacy by Monitoring MRD Using ctDNA in HR-positive/HER2-negative EBC Population (MiRaDoR) [online]. Stand: 23.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05708235 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A1
[16]	NCT05862285	ClinicalTrials.gov: NCT05862285. A Rollover Study for Participants Previously Enrolled in a Genentech and/or F. Hoffman-La Roche Sponsored Study (UmbrellaMAX) [online]. Stand: 13.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05862285 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A5
[17]	NCT05894239	ClinicalTrials.gov: NCT05894239. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Inavolisib in Combination With Phesgo Versus Placebo in Combination With Phesgo in Participants With PIK3CA-Mutated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (INAVO122) [online]. Stand: 09.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05894239 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A1
[18]	NCT06496568	ClinicalTrials.gov: NCT06496568. A Study Evaluating Single-agent Inavolisib and Inavolisib Plus Atezolizumab in PIK3CA-Mutated Cancers [online]. Stand: 04.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06496568 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A5
[19]	NCT06790693	ClinicalTrials.gov: NCT06790693. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib Plus CDK4/6 Inhibitor and Letrozole vs Placebo + CDK4/6i and Letrozole in Participants With Endocrine-Sensitive PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer (INAVO123) [online]. Stand: 24.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06790693 [Zugriff:]. 2025.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
CTIS			
[20]	EUCT 2022-501152-28-00	CTIS: 2022-501152-28-00. A randomized, open-label, phase II trial comparing neoadjuvant endocrine therapy in combination with trastuzumab, pertuzumab +/- the PI3K inhibitor inavolisib in patients with HER2-positive, HR-positive, PIK3CA mutant early breast cancer - GeparPiPPa [online]. Stand: 28.02.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501152-28-00 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A1
[21]	EUCT 2023-503629-20-00	CTIS: 2023-503629-20-00. A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Metastatic Breast Cancer (MORPHEUS-panBC) [online]. Stand: 06.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503629-20-00 [Zugriff: 15.05.2025]. 2024.	A1
[22]	EUCT 2023-505661-89-00	CTIS: 2023-505661-89-00. A proof of concept study to evaluate treatments´efficacy by monitoring Minimal Residual Disease using ctDNA in HR-positive/HER2-negative early breast cancer population. -The MIRADOR study- [online]. Stand: 02.10.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505661-89-00 [Zugriff: 15.05.2025]. 2024.	A1
[23]	EUCT 2023-506745-33-00	CTIS: 2023-506745-33-00. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-Tumor Activity of Inavolisib in Combination with Paclitaxel in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 07.05.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506745-33-00 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A5
[24]	EUCT 2023-508124-36-00	CTIS: 2023-508124-36-00. 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 [online]. Stand: 11.02.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508124-36-00 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A5
[25]	EUCT 2023-508194-89-00	CTIS: 2023-508194-89-00. A Phase II, Open-Label, Multicenter, Platform Study Evaluating the Efficacy and Safety of Biomarker-Driven Therapies in Patients with Persistent or Recurrent Rare Epithelial Ovarian Tumors [online]. Stand: 21.02.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508194-89-00 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
CTIS			
[26]	EUCT 2024-514022-23-00	CTIS: 2024-514022-23-00. Genomics guided targeted post-neoadjuvant therapy in patients with early breast cancer – a multicenter, open-label, umbrella phase-II study (COGNITION-GUIDE) [online]. Stand: 24.04.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514022-23-00 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A1
[27]	EUCT 2024-516162-11-00	CTIS: 2024-516162-11-00. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib Plus a CDK4/6 Inhibitor and Letrozole Versus Placebo Plus a CDK4/6 Inhibitor and Letrozole in Patients with Endocrine-Sensitive PIK3CA -Mutated, Hormone Receptor-Positive, HER2- Negative Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 28.04.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516162-11-00 [Zugriff: 15.05.2025]. 2025.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
[28]	EudraCT 2019-003192-18	EU-CTR: 2019-003192-18. Continuous ReAssessment with Flexible ExTension in Rare Malignancies – CRAFT: The NCT PMO-1602 Phase II Trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003192-18/DE/ [Zugriff: 15.05.2025]. 0000.	A5
[29]	EudraCT 2017-002038-21	EU-CTR: 2017-002038-21. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (MORPHEUS-TNBC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002038-21/DE/ [Zugriff: 15.05.2025]. 0000.	A1
[30]	EudraCT 2020-001847-16	EU-CTR: 2020-001847-16. TUMOR-AGNOSTIC PRECISION IMMUNOONCOLOGY AND SOMATIC TARGETING RATIONAL FOR YOU (TAPISTRY) PHASE II PLATFORM TRIAL [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001847-16/DE/ [Zugriff: 15.05.2025]. 0000.	A5
[31]	EudraCT 2020-004936-72	EU-CTR: 2020-004936-72. A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, PLATFORM STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIOMARKER-DRIVEN THERAPIES IN PATIENTS WITH PERSISTENT OR RECURRENT RARE EPITHELIAL OVARIAN TUMORS [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004936-72/DE/ [Zugriff: 15.05.2025]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
[32]	EudraCT 2021-002323-38	EU-CTR: 2021-002323-38. A randomized, open-label, phase II trial comparing neoadjuvant endocrine therapy in combination with trastuzumab, pertuzumab +/- the PI3K inhibitor inavolisib in patients with HER2-positive, HR-positive, PIK3CA mutant early breast cancer - GeparPiPPa [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-002323-38/DE/ [Zugriff: 15.05.2025]. 0000.	A1
[33]	EudraCT 2022-002616-24	EU-CTR: 2022-002616-24. A proof of concept study to evaluate treatments' efficacy by monitoring Minimal Residual Disease using ctDNA in HR-positive/HER2-negative early breast cancer population [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-002616-24/ES/ [Zugriff: 15.05.2025]. 0000.	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

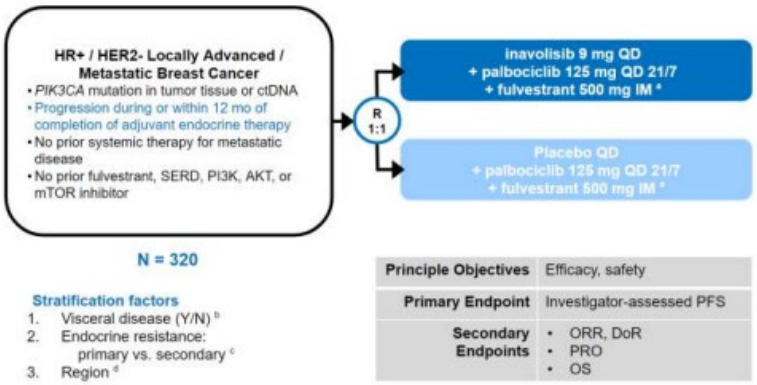
Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-70 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-70 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INAVO120

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellungen und Hypothesen	**Fragestellung** Die Studie INAVO120 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, globale Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit (gemessen am progressionsfreien Überleben) und der Sicherheit von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo plus Palbociclib und Fulvestrant. Die Behandlung ist vorgesehen für Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, deren Erkrankung während der Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie fortgeschritten ist und die zuvor keine systemische Therapie für eine lokal fortgeschrittene oder metastasierende Erkrankung erhalten hatten. **Zielkriterien** Primäres Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant. <u>Primäres Zielkriterium zur Wirksamkeit:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt), beurteilt durch den Prüfarzt gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), Version 1.1. <u>Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit:</u> 1. Gesamtüberleben (OS) 1. Objektive Ansprechrate (ORR) 2. Beste objektive Gesamtansprechrate (BOR) 3. Dauer des Ansprechens (DOR) 4. Klinische Nutzenrate (CBR) 5. Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (TTCD) der Schmerzen 6. TTCD bei der körperlichen Funktionsfähigkeit (PF) 7. TTCD bei der Rollenfunktion (RF) 8. TTCD in Bezug auf den globalen Gesundheitsstatus/ Lebensqualität (GHS/QoL). <u>Patientenberichtete Endpunkte</u>: Patientenberichtete Endpunkte werden durch die Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life– Core 30 Questionnaire (EORTC QLQ-C30) erfasst. Die Fragebögen der EORTC QLQ-C30 bewertet krankheits- und behandlungsbedingte

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Symptome, die bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Krebs häufig auftreten einschließlich Müdigkeit, Schmerzen, Depressionen/Angstzustände und Funktionseinschränkungen. Der Fragebogen EORTC QLQ-BR23 liefert zusätzliche Informationen über einige behandlungsbedingte Symptome und Symptome, die bei fortgeschrittener Krankheit auftreten können. Der European Quality of Life 5-Dimension, 5-Level questionnaire (EQ-5D-5L) wurde zur Erfassung des Gesundheitszustands verwendet. Der Punkt „Schlimmster Schmerz“ aus dem BPI-SF wird verwendet, um eine Zunahme der Schmerzintensität zu bewerten. <u>Sicherheitskriterien:</u> Das Sicherheitsziel dieser Studie besteht darin, die Sicherheit von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zu bewerten: • Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse, wobei der Schweregrad gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0, bestimmt wird. • Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei ausgewählten Vitalparametern. • Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei ausgewählten klinisch-laborchemischen Parametern. • Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei EKG-Parametern. **Hypothese für den primären Endpunkt** Die primäre Analyse war ein Vergleich des Prüfarzt-basierten PFS zwischen den beiden Behandlungsarmen unter Verwendung eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. Die statistische Hypothese dieser Studie lautete wie folgt: • H0: PFS Inavo+Palbo+Fulv = PFS Pbo+Palbo+Fulv • H1: PFS Inavo+Palbo+Fulv ≠ PFS Pbo+Palbo+Fulv Die Schätzungen der Anzahl der Ereignisse, die für den Nachweis der Wirksamkeit in Bezug auf das PFS erforderlich sind, basierten auf den folgenden Annahmen: • Zweiseitiger Log-Rank-Test auf dem Signifikanzniveau von 0,05 • Fünfundachtzigprozentige Power zum Nachweis einer Hazard Ratio (HR) für Inavo+Palbo+Fulv gegenüber Pbo+Palbo+Fulv von 0,65, was einer Verlängerung des medianen PFS um 5,9 Monate (von 11 auf 16,9 Monate) für die Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe entspricht • Exponentialverteilung des PFS • Bei einer jährlichen Dropout-Rate von 15 % sind 194 PFS-Ereignisse erforderlich, um eine Power von 85 % für die primäre Analyse zu erreichen. Die 320 Patienten sollten über einen Zeitraum von etwa 43 Monaten in die Studie aufgenommen

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		werden, und die primäre Analyse sollte etwa 50 Monate nach dem ersten randomisierten Patienten durchgeführt werden. Der minimale nachweisbare Unterschied für die PFS-Hazard-Ratio betrug 0,754 (d. h. eine Verbesserung des medianen PFS um 3,6 Monate [von 11 auf 14,6 Monate) für die Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe]. Die Überlebenskurven in jedem Behandlungsarm werden anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen erstellt. Die Kaplan-Meier-Schätzungen liefern eine graphische Beschreibung der Überlebenskurven und der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus wird der Kaplan-Meier-Ansatz zur Schätzung des medianen PFS für jeden Behandlungsarm verwendet. Der Behandlungseffekt wird über eine Hazard-Ratio quantifiziert, die anhand einer stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regression berechnet wird, einschließlich eines 95%-Konfidenzintervalls.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie INAVO120 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, globale Phase-III-Studie. Die Patienten werden im Verhältnis 1:1 auf einen der folgenden Behandlungsarme randomisiert: Inavo+Palbo+Fulv: Inavolisib plus Palbociclib und Fulvestrant Pbo+Palbo+Fulv: Placebo plus Palbociclib und Fulvestrant  Abbildung: Studiendesign der Studie INAVO120 (Quelle CSR) Die Studie besteht aus einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen, einer Behandlungsphase, einer Nachbeobachtungsphase im Anschluss an die Behandlung und einer Überlebensnachbeobachtungsphase (Survival-Follow-Up). (Die Nachbeobachtungsphase beinhaltet eine "30-tägige Sicherheitsnachbeobachtung" für alle Patienten und gegebenenfalls eine "Nachbeobachtung der Hyperglykämie nach der Behandlung" und/oder eine "Nachbeobachtung der Tumorbeurteilung nach der Behandlung mit Erfassung der von den patientenberichteten Endpunkten". Die Studienbehandlung kann bis zum eindeutigen Fortschreiten der Erkrankung, festgestellt durch den Prüfarzt, einer inakzeptablen Toxizität,

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		dem Rückzug der Einwilligung durch den Patienten oder dem Abbruch der Studie fortgesetzt werden. . Während der ersten 2 Jahre der Studienbehandlung werden alle 8 Wochen (± 7 Tage) Tumoruntersuchungen zur Beurteilung des Ansprechens durchgeführt. Nach den ersten 2 Jahren werden die Tumoruntersuchungen alle 12 Wochen (± 7 Tage) durchgeführt. Dieser Zeitplan für die Tumorbeurteilung nach der Behandlung mit PRO-Erhebung wird auch bei Patienten eingehalten, die die aktive Studienbehandlung aus einem anderen Grund als einer eindeutigen Krankheitsprogression oder Tod abbrechen. Nach Beendigung der Studienbehandlung werden alle Patienten hinsichtlich des Überlebens und aller nachfolgenden Krebstherapien weiterverfolgt (Suvival Follow-up). Diese Daten werden durch Telefonanrufe und/oder Klinikbesuche etwa alle 3 Monate, bis zum Tod, bis zum Verlust der Nachbeobachtung, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abbruch der Studie durch den Sponsor (je nachdem, was zuerst eintritt) erhoben. Die Gesamtdauer der Studie, vom Screening des ersten Patienten bis zum Ende der Studie, wird voraussichtlich etwa 6 Jahre betragen. Patienten können auf der Grundlage von geeigneten *PIK3CA*-Mutationsergebnissen aus Tests, die von einer zentralen Prüfstelle oder einem lokalen Test vor Ort durchgeführt wurden, eingeschrieben werden. Lokale Tests von Blut oder Tumorgewebe müssen mit einem vom Sponsor zugelassenen Assay auf Basis der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder der Sequenzierung der nächsten Generation (NGS) in einem klinischen Labor durchgeführt werden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die erste Protokollversion wurde am 12. August 2019 veröffentlicht. Das Protokoll wurde weltweit siebenmal geändert (Version 2 - 16. Oktober 2019, Version 4 - 3. November 2020, Version 6 - 12. August 2022, Version 7 - 21. Oktober 2022, Version 8 - 8. März 2023, Version 9 – 12. September 2024 und Version 10 – 02. Mai- 2025). Darüber hinaus wurde das Protokoll einmal lokal für Kanada in Version 5 (Kanada) - 21. Mai 2021 und einmal zur Berücksichtigung von Kommentaren aus dem freiwilligen Harmonisierungsverfahren (VHP) in Version 3 - 4. August 2020 geändert. **Protokollversion 10 vom 02. Mai 2025** Protokollversion 10 wurde geändert, da der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie der zentrale sekundäre Endpunkt des Gesamtüberlebens (OS) am 10. Januar 2025 erreicht wurden. Die wichtigsten Änderungen sind im Folgenden zusammengefasst: • Die Entblindung von Prüfärzten und Patienten wurde erlaubt, da eine Verblindung zur Wahrung der wissenschaftlichen Integrität nicht mehr erforderlich ist.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen

		• Studienbezogene Assessments und Verfahren, die nicht mehr notwendig sind, wurden gestrichen oder angepasst:
		  ○ Tumorbewertungen wurden überarbeitet, um sie mit lokalen Standards oder Leitlinien der Einrichtung in Einklang zu bringen und die Belastung für Patienten zu reduzieren.
		  ○ Die Pharmakokinetik (PK) wird nicht weiter erhoben, da die Auswertung abgeschlossen ist.
		  ○ Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PROs) wurde beendet, da diese vollständig analysiert wurden.
		  ○ Die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben wurde eingestellt, da die finale Analyse abgeschlossen ist.
		  ○ Der Aktivitätenzeitplan wurde angepasst; ein separater Zeitplan wurde für Patienten ergänzt, die auf Inavolisib wechseln (Crossover).
		  ○ Körperliche Untersuchungen und Vitalzeichen erfolgen künftig nach klinischem Ermessen.
		  ○ Für Patienten, die vom Placebo auf Inavolisib wechseln, wird keine zusätzliche Ganzgenom-Sequenzierung mehr durchgeführt.
		• Die Option zum Crossover wurde ergänzt: Patienten, die dem Placebo-Arm zugewiesen wurden und weiterhin vom Studienmedikament profitieren, können die Einnahme von Placebo beenden und unter definierten Kriterien auf Inavolisib wechseln.
		• Die Gesamtdauer der Studie sowie die Dauer der Studienteilnahme wurden aktualisiert, um Patienten weiterhin die Teilnahme zu ermöglichen, sofern ein klinischer Nutzen besteht.
		• Der Endpunkt der patientenberichteten Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) wurde in „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ (TTCD) umbenannt, um mit dem statistischen Analyseplan übereinzustimmen.
		• Die Kontrazeptionsvorgaben wurden aktualisiert, um aktuelle Empfehlungen für Palbociclib und Fulvestrant in Kombination mit Inavolisib zu berücksichtigen.
		• Die Anfangsdosis von Inavolisib wurde für Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung (eGFR 30–60 mL/min) gemäß der aktuellen Fachinformation angepasst.
		• Es wurde klargestellt, dass Patienten, die Inavolisib weder im ursprünglichen Behandlungsarm noch im Rahmen des Crossovers erhalten haben, nach Abschluss der Studie keinen Anspruch auf Prüfpräparate von Roche haben.
		• Für Patienten, die auf Inavolisib wechseln, muss eine erneute umfassende Aufklärung über Risiken und Nutzen erfolgen; eine erneute schriftliche Einwilligung ist vor der ersten Gabe erforderlich.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Auf Anfrage der britischen Arzneimittelbehörde (MHRA) wurde eine augenärztliche Abschlussuntersuchung für Studienteilnehmer im Vereinigten Königreich ergänzt. • Der Verweis auf das Formular zum Rückzug aus der Forschungsbioprobenbank (RBR) wurde entfernt, da dieses nicht mehr durch das Zentrum ausgefüllt wird. • Es wurde klargestellt, dass keine weiteren explorativen OS-Analysen erfolgen, da keine zusätzlichen Überlebensdaten erhoben werden. • Die Beschreibung der Methodik zur Berechnung der Ansprechrate wurde aktualisiert und die tatsächlich verwendete Clopper-Pearson-Methode angegeben. Zusätzlich wurden kleinere Änderungen und Klarstellungen zur Verbesserung der Konsistenz und Verständlichkeit vorgenommen. Neue inhaltliche Ergänzungen sind kursiv hervorgehoben. Diese Version enthält alle kumulativen Änderungen des ursprünglichen Protokolls. <u>Protokollversion 9 vom 12. September 2024</u> Protokollversion 9 wurde geändert, um die Anforderungen der Clinical Trial Regulation (CTR) und der Verordnung über In-vitro-Diagnostika zu erfüllen sowie eine Angleichung an die Inavolisib Investigator's Brochure, Version 8, vorzunehmen. Die wichtigsten Änderungen sind im Folgenden zusammengefasst: • Die Synopsis wurde vereinfacht und ein Abschnitt zur Dauer der Studienteilnahme ergänzt, um die CTR-Anforderungen zu erfüllen. • Die Erhebung demografischer Daten, einschließlich Informationen zu Rasse und ethnischer Herkunft, wurde begründet, da diese für die Interpretation der Studienergebnisse relevant sind. • Die Regelungen zur Entblindung einzelner Patienten sowie zur Weiterführung der Behandlung nach Studienende wurden aktualisiert, um mit internen Richtlinien in Einklang zu stehen. • In Übereinstimmung mit der Verordnung über In-vitro-Diagnostika wurde die Performance Study Identification Number (PS ID) ergänzt, und es wurde klargestellt, dass der FoundationOne® Liquid CDx (F1LCDx)-Assay als Prüfverfahren gilt. • Die augenärztliche Untersuchung wurde aus dem Behandlungsabbruch-Besuch entfernt. • Der Wert für den Nüchternblutzucker in Tabelle 2 wurde korrigiert >13,9-27,8 mmol/L zu > 11,1-13,9 mmol/L). • Ein Abschnitt zur potenziellen embryo-fetalen Toxizität wurde hinzugefügt. • Die Kontaktdaten des Medizinischen Monitors wurden entfernt und durch eine allgemeine Formulierung ersetzt.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Sicherheitsberichte werden explizit an EudraVigilance übermittelt. • Die technischen und organisatorischen Maßnahmen zum Schutz personenbezogener Daten wurden detaillierter beschrieben. • Es wurde klargestellt, dass Studienergebnisse in öffentlich zugänglichen Datenbanken der Gesundheitsbehörden veröffentlicht werden können. • Der Zeitplan für Aktivitäten (Anhang 1) wurde angepasst, sodass ab Zyklus 3 keine Plasma-Probenahmen für somatische Mutationen mehr vorgesehen sind. • Eine vollständige Liste der Prüfpräparate und Begleitmedikationen wurde ergänzt. Zusätzlich wurden kleinere Änderungen und Klarstellungen zur Verbesserung der Konsistenz vorgenommen. <u>Protokollversion 8 vom 8. März 2023</u> Die Protokollversion 8 wurde geändert, um den Stichprobenumfang der Studie aufgrund der unerwartet langsamen Rekrutierung neu festzulegen. Damit sollte das Risiko minimiert werden, dass der letzte Patient eintritt (Last Patient In (LPI)), nachdem die Anzahl der geplanten Ereignisse für die primäre PFS-Analyse erreicht wurde. Die wichtigsten Änderungen sind im Folgenden zusammengefasst. • Die geplante Gesamtzahl von 400 Teilnehmern wurde auf etwa 320 reduziert, um das Risiko zu minimieren, dass nach Erreichen der geplanten Anzahl von Ereignissen für die primäre PFS-Analyse der letzte Patient eintritt. • Die Anzahl der für den primären Studienendpunkt erforderlichen PFS-Ereignisse wurde von 227 auf 194 gesenkt, wodurch sich die Power der PFS-Analyse von 90 % auf 85 % ändert. Diese Anpassung wird als ausreichend für die primäre Endpunktbewertung angesehen. (Abschnitte 6, 6.1). • Es wurden eine zwischen- und eine abschließende OS-Analyse hinzugefügt, um die Integrität dieses wichtigen sekundären Studienendpunkts zu wahren. <u>Protokoll Version 7 vom 21. Oktober 2022</u> Protokoll Version 7 wurde in erster Linie geändert, um den Schwellenwert für die Kreatinin-Clearance in den Einschlusskriterien zu korrigieren. Die wichtigsten Änderungen sind im Folgenden zusammengefasst: • Der Schwellenwert für die Kreatinin-Clearance in den Einschlusskriterien wurde auf≥ 50 ml/min zurückgesetzt (vorher≥ 30 ml/min), um einen Fehler in der vorherigen Änderung in Version 6 zu korrigieren <u>Protokoll Version 6 vom 12. August 2022</u> Die Version 6 des Protokolls enthielt Änderungen sowohl gegenüber Version 4 (weltweit) als auch gegenüber Version 5 (Kanada). Protokollversion 5 (Kanada) wurde in erster Linie geändert, um mobile

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Krankenpflege (MN, mobile nursing) in Kanada zu ermöglichen und somit die Erreichbarkeit der teilnehmenden Patienten zu verbessern. Die wichtigsten Änderungen sind im Folgenden zusammengefasst: • Die Informationen über die Studienbehandlung, die Verantwortlichkeit für Prüfpräparate (IMP), die Berichterstattung über unerwünschte Ereignisse (AE) und bestimmte Studienbewertungen wurden aktualisiert, um MN zu ermöglichen • Die Hilfsmittel zur Erfassung der Ergebnisse von Patientenbefragungen (PRO) wurden um eine gesicherte Website erweitert • Lokale Einwilligungserklärungen wurden aktualisiert, um das MN-Zustimmungsformular aufzunehmen • Der Aktivitäts-Zeitplan wurde aufgrund MN aktualisiert Die Version 6 des Protokolls wurde in erster Linie geändert, um die Teilnahmeberechtigungen zu erweitern. Hierbei konnten die Teilnehmerzahlen gesteigert werden, ohne die wissenschaftliche Integrität der Studie zu schmälern. Die wichtigsten Änderungen von Version 4 zu Version 6, die in Version 5 (Kanada) nicht enthalten sind, werden im Folgenden zusammengefasst: • Der Schwellenwert für den HbA1C-Wert wurde von <5,7% [39 mmol/mol] auf <6,0% [42 mmol/mol] geändert. Der Wert ist somit näher am zulässigen Schwellenwert für den Nüchternglukosewert von <126 mg/dL bei Prädiabetes gemäß der American Diabetes Association (ADA) • Das Zulassungskriterium für eine messbare Erkrankung gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 wurde dahingehend erweitert, dass nun auch eine reine Knochenerkrankung mit einer messbaren Weichteilkomponente eingeschlossen ist. • Das Einschlusskriterium für die Kreatinin-Clearance wurde auf ≤ 30 mL/min auf der Grundlage der Cockcroft-Gault-Schätzung der glomerulären Filtrationsrate geändert, um eine Angleichung an andere Studien zu erreichen. • Eine neue Tabelle mit dem Titel "Proaktives Management von Teilnehmern mit Hyperglykämie-Risikofaktoren" wurde hinzugefügt, um die Identifizierung von Risikofaktoren für PI3K-Hemmung-assoziierte Hyperglykämie und das proaktive Management zu unterstützen. <u>Protokoll Version 5 vom 21. Mai 2021</u> Protokollversion 5 (Kanada) ersetzte Version 4 des Protokolls nur in Kanada. Version 5 (Kanada) wurde in erster Linie geändert, um mobile Krankenpflege (MN) in Kanada zu ermöglichen und somit die Erreichbarkeit der teilnehmenden Patienten zu verbessern. • Die Informationen zur Studienbehandlung, zur IMP-Verantwortlichkeit, zu UE Meldungen und zu bestimmten Studienbewertungen wurden aktualisiert, um MN zu ermöglichen

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Die Hilfsmittel zur Erfassung der Ergebnisse von Patientenbefragungen (PRO) wurden um eine gesicherte Website erweitert • Lokale Einwilligungserklärungen wurden aktualisiert, um das MN-Zustimmungsformular aufzunehmen • Der Aktivitäts-Zeitplan wurde aufgrund MN aktualisiert <u>Protokoll Version 4 vom 3. November 2020</u> Protokollversion 4 (Global) ersetzte sowohl Version 2 (Global) als auch Version 3 (Freiwilliges Harmonisierungsverfahren [VHP]) des Protokolls. Das Protokoll wurde in erster Linie dahingehend geändert, dass die VHP- und die globale Version zusammengeführt und um China-spezifische Formulierungen ergänzt wurden. Die wichtigsten Änderungen in Version 4 (Global) im Vergleich zu Version 2 (Global) und Version 3 (VHP) sind: • Abschnitt 1.3 wurde aktualisiert, um die neuesten klinischen Daten zu Inavolisib zu berücksichtigen. • Das Ausschlusskriterium, das eine vorherige Verabreichung von Fulvestrant oder anderen SERD (selektiven Östrogenrezeptor-Degradern) verbietet, wurde dahingehend geändert, dass eine vorherige Verabreichung von Fulvestrant oder anderen SERD nur bei neoadjuvantem Brustkrebs im Frühstadium und nur bei einer Verabreichung von weniger als 6 Monaten zulässig ist • China-spezifische Formulierungen wurden wie folgt hinzugefügt: • Ein neues Einschlusskriterium besagte, dass die in die Studie in China aufgenommenen Patienten ihren derzeitigen Wohnsitz auf dem chinesischen Festland haben und chinesischer Abstammung sein mussten. • Ein China-spezifisches pharmakokinetisches Ziel wurde hinzugefügt, zusammen mit einer entsprechenden Begründung und der Hinzufügung von Anhang 3, in dem der Zeitplan für die pharmakokinetische Probenahme beschrieben wird. <u>Protokoll Version 3 vom 4. August 2020</u> Protokoll Version 3 (VHP) wurde geändert, um die Rückmeldungen von VHP zu berücksichtigen. Die wichtigsten Änderungen des Protokolls sind im Folgenden zusammengefasst: • Klinische Daten für Inavolisib aus der Phase-I-Studie GO39374 wurden aktualisiert • Die Anforderungen an die Empfängnisverhütung für Frauen und Männer wurden als Reaktion auf die jüngste Änderung der Zulassung von Fulvestrant geändert • Das Ausschlusskriterium einer signifikanten und aktiven Lebererkrankung wurde präzisiert • Das Ausschlusskriterium für eine bekannte HIV-Infektion wurde dahingehend präzisiert, dass ein HIV-Test während des Screenings durchgeführt werden sollte, wie es die örtlichen Vorschriften vorsehen. • Klarstellung, dass Patienten, die Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Agonisten erhalten, kontinuierlich überwacht werden sollten

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>

Klarstellung, dass prophylaktisches Metformin am Tag 1 des Zyklus 1 bei Patienten mit hohem Hyperglykämierisiko eingesetzt werden kann, sofern dies nach den örtlichen Vorschriften und nach Ermessen des Prüfarztes zulässig ist
Zwischenzeitliche Sicherheitsanalyse der ersten 25 eingeschlossenen Patienten wurde hinzugefügt

<u>Protokoll Version 2 vom 16. Oktober 2019</u>
Zu den wichtigsten Änderungen der Protokollversion 2 gehören:

Neue Informationen über interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis, einschließlich schwerer oder tödlicher Ereignisse, unter Palbociclib (Ibrance®) basierend auf einer Aktualisierung der Fachinformation (USPI).
Die Leitlinien für die Behandlung von Pneumonitis wurden aktualisiert, zur Anpassung an die aktualisierte Kennzeichnung.

<u>Änderung im SAP</u>
<table>
<tr><th>SAP-Version</th><th>Datum der Genehmigung</th><th>Basierend auf dem Protokoll
(Version, Genehmigungsdatum)</th></tr>
<tr><td>2</td><td>Siehe elektronischer Datumsstempel auf der letzten Seite dieses Dokuments</td><td>Protokoll v8, 08. März 2023</td></tr>
<tr><td>1</td><td>25. April 2023</td><td>Protokoll v8, 08. März 2023</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>Abschnitt</th><th>Beschreibung der Änderung</th><th>Begründung für die Änderung</th></tr>
<tr><td>4.3</td><td>Klärung des statistischen Testverfahrens für wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</td><td>Die Reihenfolge, in der die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte im Anschluss an den primären Endpunkt in fester Reihenfolge getestet werden, wurde geklärt und das spezifische Verfahren hinzugefügt</td></tr>
<tr><td>4.3.1.1 und 4.7.1</td><td>Klärung der Aussagekraft von OS-Analysen</td><td>Die Aussagekraft der OS-Analyse zu vorgegebenen Zeitpunkten wurde geklärt</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Probanden / Patienten</td><td></td></tr>
<tr><td>4a</td><td>Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten</td><td>
Einschlusskriterien
Die Patienten müssen die folgenden Kriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllen:

Unterschriebene Einwilligungserklärung
Frauen oder Männer ≥ 18 Jahre alt zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung

</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Wenn es sich um eine Frau handelt, muss mindestens eine der folgenden Definitionen erfüllt sein: Postmenopausal, definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien: - Alter ≥60 Jahre - Alter < 60 Jahre und 12 Monate Amenorrhoe plus Follikel-stimulierendes Hormon und Plasma- oder Serum-Östradiolspiegel im postmenopausalen Bereich nach lokaler Laborbestimmung ohne orale Verhütungspillen, Hormonersatztherapie oder Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonist oder -Antagonist. - Dokumentierte bilaterale Oophorektomie (≥ 14 Tage vor der ersten Behandlung am Tag 1 des Zyklus 1 und Wiederherstellung des Ausgangswertes) Prämenopausal oder perimenopausal (d. h., sie erfüllen nicht die Kriterien für postmenopausal) und erfüllen das folgende Kriterium: - Behandlung mit einem Luteinisierendes Hormon– Releasing Hormon (LHRH) Agonisten (z.B. Goserelin oder Leuprolid), die mindestens 2 Wochen vor Tag 1 des Zyklus 1 beginnt und während der gesamten Dauer der Studienbehandlung fortgesetzt wird Bei einem männlichen Patienten empfiehlt sich eine Behandlung mit LHRH-Agonisten (z. B. Goserelin oder Leuprolid), die mindestens 2 Wochen vor Tag 1 des Zyklus 1 beginnt und während der gesamten Dauer der Studienbehandlung fortgesetzt wird. • Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Brust, das lokal fortgeschritten oder metastasiert ist und einer chirurgischen oder Strahlentherapie mit kurativer Absicht nicht zugänglich ist • Dokumentierter ER-positiver und/oder Progesteronrezeptor-–positiver Tumor gemäß den Richtlinien der American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP), definiert als ≥ 1 % der Tumorzellen, die bei der letzten Tumorbiopsie positiv gefärbt und lokal beurteilt wurden • Dokumentierter HER2-negativer Tumor gemäß ASCO/CAP-Richtlinien, definiert als ein HER2-Immunhistochemie (IHC)-Ergebnis von 0 oder 1+ , oder ein IHC-Ergebnis von 2+ in Verbindung mit einem negativen Fluoreszenz-, Chromogen- oder Silber-In-situ-Hybridisierungstest, der auf das Fehlen einer HER2-Genamplifikation hinweist, oder ein HER2/CEP17-Verhältnis von < 2,0 basierend auf der letzten Tumorbiopsie und lokaler Bewertung • Bestätigte Eignung des Biomarkers: gültige Ergebnisse entweder aus einer zentralen Blutuntersuchung oder aus einer lokalen Untersuchung von Blut oder Tumorgewebe, die den Status eines *PIK3CA*-mutierten Tumors belegen Die in Frage kommenden *PIK3CA*-Mutationen sind wie folgt definiert:

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen

		H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y **G1049**A/C/D/R/S
		E545A/D/G/K/L/Q/R/V **E453**A/D/G/K/Q/V
		E542A/D/G/K/Q/R/V **K111**N/R/E
		Q546E/H/K/L/P/R **G106**A/D/R/S/V
		N345D/H/I/K/S/T/Y **G118**D
		C420R **R88**Q
		M1043I/T/V
		
		Der zentrale Test zur Identifizierung in Frage kommender *PIK3CA*-Mutationen ist der von Foundation Medicine, Inc durchgeführte F1LCDx-Assay. An Orten, an denen dies nicht möglich ist, werden die Proben an ein alternatives, vom Sponsor bestimmtes zentrales Testlabor geschickt.
		Alle Patienten müssen eine vor der Behandlung frisch entnommene Blutprobe einreichen, unabhängig davon, ob die Patienten aufgrund lokaler oder zentraler Testergebnisse in die Studie aufgenommen werden.
		Lokale Tests von Blut oder Tumorgewebe dürfen nur mit einem vom Sponsor vorab genehmigten PCR- oder NGS– -basierten Assay in einem CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) – zertifizierten oder gleichwertigen Labor durchgeführt werden. Der vollständige Laborbericht des *PIK3CA*-Mutationsergebnisses muss vorliegen und zur Bestätigung eingereicht werden.
		Lokale Testergebnisse aus Blut sollten von einer Blutprobe stammen, die für den metastatischen Krankheitszustand des Patienten repräsentativ ist und nach Abschluss der letzten Krebstherapie des Patienten entnommen wurde.
		Lokale Testergebnisse aus Tumorgewebe sollten nach Möglichkeit aus dem metastasierten Stadium des Patienten stammen.
		• Zustimmung zur Einreichung einer frischen (bevorzugt) oder archivierten Tumorgewebeprobe. Die Probe sollte vorzugsweise aus dem zuletzt entnommenen und verfügbaren Tumorgewebe stammen, und wenn möglich aus einem metastasierten Stadium.
		• Die Patienten müssen während der adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen einen Progress erlitten haben.
		  • War ein CDK4/6 Inhibitor Bestandteil der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie dann muss die Progression >12 Monate nach Abschluss der Therapie mit dem CDK4/6 Inhibitor aufgetreten sein.
		• Messbare Erkrankung nach RECIST v1.1
		  • Erkrankungen, die sich auf den Knochen beschränken, aber lytische oder gemischt lytische/blastische Läsionen und mindestens eine messbare Weichteilkomponente gemäß RECIST v1.1 aufweisen, können in Frage kommen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Die Behandlung mit einer endokrinen Therapie (z. B. Palbociclib und Fulvestrant) wird zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie gemäß den nationalen oder lokalen Behandlungsrichtlinien empfohlen. • Für Frauen im gebärfähigen Alter: Zustimmung zur Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder zur Verwendung von Verhütungsmitteln und Zustimmung zum Verzicht auf Eizellspenden, wie unten definiert: Frauen müssen während des Behandlungszeitraums und für mindestens 60 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung abstinent bleiben oder nicht-hormonelle Verhütungsmethoden mit einer Versagerquote von < 1 % pro Jahr anwenden. Auf der Grundlage der lokalen Verschreibungsinformationen für Fulvestrant kann den Patienten empfohlen werden, bis zu 2 Jahre nach der letzten Fulvestrant-Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Während dieses Zeitraums dürfen die Frauen auch keine Eizellen spenden. Eine Frau gilt als gebärfähig, wenn sie postmenarcheal ist, keine postmenopausale Phase erreicht hat (≥ 12 Monate ununterbrochene Amenorrhoe ohne erkennbare Ursache außer der Menopause) und nicht aufgrund eines chirurgischen Eingriffs (d. h. Entfernung von Eierstöcken, Eileitern und/oder Gebärmutter) oder einer anderen vom Prüfer festgelegten Ursache (z. B. Müllerian agenesis) dauerhaft unfruchtbar ist. Die Definition des gebärfähigen Potenzials kann zur Anpassung an lokale Richtlinien oder Vorschriften angepasst werden. Beispiele für nicht-hormonelle Verhütungsmethoden mit einer Versagensrate von < 1 % pro Jahr sind die bilaterale Eileiterunterbindung, die Sterilisation des Mannes und Kupfer-Intrauterinpessare. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Enthaltsamkeit sollte in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Prüfung und der bevorzugten und üblichen Lebensweise der Patientin bewertet werden. Regelmäßige Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethoden) und Entzug sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. Falls gemäß den lokalen Richtlinien oder Vorschriften erforderlich sind, lokal anerkannte akzeptable Methoden der Empfängnisverhütung und Information über die Zuverlässigkeit der Abstinenz in den örtlichen Einverständniserklärungen beschrieben. • Für Männer: Zustimmung zur Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder zur Verwendung eines Kondoms und Zustimmung zum Verzicht auf eine Samenspende, wie unten definiert: Bei einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter oder einer schwangeren Partnerin müssen Männer während des Behandlungszeitraums und für mindestens 98 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung enthaltsam bleiben oder ein Kondom verwenden, um eine Exposition des Embryos zu

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		vermeiden. Auf der Grundlage der lokalen Verschreibungsinformationen für Fulvestrant kann den Patienten geraten werden, bis zu 2 Jahre nach der letzten Fulvestrant-Dosis ein wirksames Mittel zur Empfängnisverhütung zu verwenden. Männer müssen während dieses Zeitraums auf eine Samenspende verzichten. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Enthaltsamkeit sollte in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Studie und dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patienten bewertet werden. Regelmäßige Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethoden) und Entzug sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. Falls gemäß den lokalen Richtlinien oder Vorschriften erforderlich sind lokal anerkannte akzeptable Methoden der Empfängnisverhütung und Information über die Zuverlässigkeit der Abstinenz in den örtlichen Einverständniserklärungen beschrieben. • ECOG PS von 0 oder 1 • Lebenserwartung von > 6 Monate • Angemessene hämatologische und organische Funktion innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung, definiert durch die folgenden Kriterien: - Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1500/ Lμ - Hämoglobin ≥ 9 g/dL - Thrombozytenzahl ≥ 100.000/ Lμ - Nüchternglukose < 126 mg/dL (< 7,0 mmol/L) und HbA1c < 6,0% (< 42 mmol/mol) Für Patienten mit einem Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dL (≥ 5,5 mmol/L) (d. h. Schwellenwert für Prädiabetes) bei Studienbeginn, Empfehlung zur Änderungen des Lebensstils gemäß den Richtlinien der American Diabetes Association, d. h. Ernährungsberatung (z. B. kleine, häufige Mahlzeiten, niedriger Kohlenhydratgehalt, hoher Ballaststoffgehalt, ausgewogene Kohlenhydratzufuhr über den Tag verteilt, drei kleine Mahlzeiten und zwei kleine Zwischenmahlzeiten anstelle einer großen Mahlzeit) und Bewegung. Die Konsultation eines Endokrinologen oder Diabetologen wird dringend empfohlen. - Gesamtbilirubin ≤ 1,5× obere Normalgrenze (ULN) (< 3× ULN bei Gilbert-Krankheit) - Serumalbumin ≥ 2,5 g/dL (25 g/L) - AST und ALT ≤ 2,5× ULN mit der folgenden Ausnahme: Bei Patienten mit nachgewiesenen Lebermetastasen: AST- und ALT-Wert ≤ 5,0× ULN - Alkalische Phosphatase (ALP) ≤ 2.5× ULN mit der folgenden Ausnahme: Patienten mit nachgewiesenen Leber- oder Knochenmetastasen: ALP≤ 5,0× ULN - Kreatinin-Clearance ≥ 50 mL/min auf der Grundlage glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft Gault– Schätzung

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		- *CRCL = ((140 - Alter) x (Gw) (x 0,85 falls weiblich)) / (72 x Serum creatinine in mg/dL))* - INR< 1,5× ULN und aPTT< 1,5× ULN Bei Patienten, die eine Antikoagulationstherapie mit Warfarin oder ähnlichen Mitteln (wie Vitamin-K-Antagonisten) benötigen, ist ein stabiler INR-Wert zwischen 2 und 3 erforderlich. Wenn eine Antikoagulation für eine Herzklappenprothese erforderlich ist, ist ein stabiler INR-Wert zwischen 2,5 und 3,5 zulässig. Konsultieren Sie die lokalen Verschreibungsinformationen für Fulvestrant. • Fähigkeit und Bereitschaft, nach dem Urteil des Prüfers alle studienbezogenen Verfahren einzuhalten, einschließlich des Ausfüllens der von den Patienten berichteten Endpunkte. • Für Patienten, die in China eingeschrieben sind: derzeitiger Wohnsitz auf dem chinesischen Festland und chinesischer Abstammung. **Ausschlusskriterien** Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, werden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: • Metaplastischer Brustkrebs • Jede leptomeningeale Erkrankung oder karzinomatöse Meningitis in der Vorgeschichte • Vorherige systemische Therapie bei metastasiertem Brustkrebs • Vorherige Behandlung mit Fulvestrant oder einem selektiven Östrogenrezeptor-Degrader, mit Ausnahme von Patientinnen, die Fulvestrant oder einen selektiven Östrogenrezeptor-Degrader nur im Rahmen einer neoadjuvanten Therapie erhalten haben, und mit einer Behandlungsdauer von nicht mehr als 6 Monaten • Vorherige Behandlung mit einem PI3K, AKT oder mTOR-Inhibitor oder einem Mittel, dessen Wirkmechanismus die Hemmung des PI3K-AKT-mTOR-Signalwegs ist • Eignung für eine Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie gemäß den nationalen oder lokalen Behandlungsrichtlinien (z. B. Patienten mit viszeraler Krise) • Typ-2-Diabetes, der zum Zeitpunkt des Studieneintritts eine laufende systemische Behandlung erfordert; oder eine Vorgeschichte von Typ-1-Diabetes • Unvermögen oder Unwilligkeit, Tabletten zu schlucken oder intramuskuläre-Injektionen zu erhalten • Malabsorptionssyndrom oder eine andere Erkrankung, die die enterale Absorption beeinträchtigen würde • erkannte und unbehandelte oder aktive ZNS-Metastasen (die fortschreiten oder Antikonvulsiva oder Kortikosteroide zur Symptomkontrolle erfordern). Patienten mit einer Vorgeschichte von behandelten ZNS-Metastasen sind teilnahmeberechtigt, sofern sie alle folgenden Kriterien erfüllen:

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen

		- Messbare Erkrankung außerhalb des ZNS
		- Keine anhaltende Notwendigkeit für Kortikosteroide als Therapie für ZNS-Metastasen und wenn die Kortikosteroide mehr als 2 Wochen vor der Aufnahme in die Studie abgesetzt wurde und keine anhaltenden Symptome auf ZNS-Metastasen zurückzuführen sind
		- Radiologisch nachweisbare Besserung nach Abschluss der ZNS-dirigierten Therapie und keine Anzeichen für eine zwischenzeitliche Progression zwischen dem Abschluss der ZNS-dirigierten Therapie und den radiologischen Screening-Bewertungen
		- Radiologische Untersuchung des ZNS ≥ 4 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie
		- Keine intrakranielle Blutung oder Rückenmarks Hämorrhagie in der Vorgeschichte
		• Unkontrollierter Pleuraerguss, Perikarderguss oder Aszites, die zweiwöchentlich oder häufiger wiederkehrende Drainageverfahren erfordern
		Pleura- oder Abdominal-Verweilkatheter sind erlaubt, sofern sich der Patient ausreichend von dem Eingriff erholt hat, hämodynamisch stabil ist und sich die Symptome verbessert haben.
		• Schwere Infektion, die intravenöse (IV) Antibiotikagabe innerhalb von 7 Tagen vor Tag 1 des Zyklus 1 erfordert
		• Gleichzeitige auftretende okulare oder intraokulare Erkrankungen (z. B. Katarakt oder diabetische Retinopathie), die nach Ansicht des Prüfarztes während des Studienzeitraums einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern würden, um einen resultierenden Sehverlust zu verhindern oder zu behandeln
		• Akute Entzündungen (z. B. Uveitis oder Vitritis) oder Infektionen (z. B. Konjunktivitis, Keratitis, Skleritis oder Endophthalmitis) in einem der beiden Augen oder eine idiopathische oder autoimmun-assoziierte Uveitis an einem der beiden Augen
		• Erfordernis einer täglichen Sauerstoffsupplementierung
		• Symptomatische akute Lungenerkrankung, einschließlich Pneumonitis
		• Vorgeschichte oder akute entzündliche Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
		  • Patienten, die derzeit Immunsuppressiva für entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Sulfasalazine) erhalten, gelten als Patienten mit akuter Erkrankung und sind daher nicht teilnahmeberechtigt.
		• Jede akute Darmentzündung (einschließlich Divertikulitis)
		• Symptomatische Hyperkalzämie, die eine Behandlung mit Bisphosphonat- oder Denosumab-Therapie erfordert
		  • Eine Bisphosphonat- und Denosumab-Therapie bei Knochenmetastasen oder Osteopenie/Osteoporose ist zulässig.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Klinisch signifikante und akute Lebererkrankung, einschließlich schwerer Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse B/C), virale oder andere Hepatitis, bestehender Alkoholmissbrauch oder Zirrhose • Bekannte HIV-Infektionen • Akut schwere, unkontrollierte systemische Erkrankungen (z. B. klinisch relevante kardiovaskuläre, pulmonale, metabolische oder infektiöse Erkrankungen) oder andere Erkrankungen, akute oder unkontrollierte pulmonale Funktionsstörungen, metabolische Funktionsstörungen, körperliche Untersuchungsergebnisse oder klinische Laborbefunde, die einen Verdacht auf eine Krankheit oder einen Zustand begründen, der die Verwendung eines Prüfpräparats kontraindiziert, der die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen kann oder der den Patienten einem hohen Risiko für Behandlungskomplikationen aussetzt. • Chemotherapie, Strahlentherapie oder eine andere Anti-Krebs-Therapie innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung • Prüfpräparat(e) innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung • Vorherige Strahlentherapie ≥ 25 % des Knochenmarks oder hämatopoetische Stammzellen- oder Knochenmarktransplantation • bestehendes unerwünschtes Ereignis aus der vorherigen Therapie, außer Hitzewallungen, Alopezie und periphere Neuropathie Grad ≤ 2 • Vorgeschichte einer anderen bösartigen Erkrankung innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening, mit Ausnahme von Krebserkrankungen mit sehr geringem Rezidivrisiko, einschließlich, aber nicht beschränkt auf ein angemessen behandeltes Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses, ein Nicht-Melanom-Hautkarzinom oder Gebärmutterkrebs im Stadium I. Der Medical Monitor steht für Beratungen zur Verfügung. • Vorgeschichte oder aktive klinisch signifikante kardiovaskuläre Funktionsstörung, einschließlich der folgenden Punkte: - Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder einer transitorischen ischämischen Attacke innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung - Myokardinfarkt in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung - Herzerkrankung der New York Heart Association Klasse III oder IV oder medikamentös zu behandelnde Herzinsuffizienz - Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen, Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte oder aktive Herzrhythmusstörungen, die eine Medikation erfordern - Symtomatische, koronare Herzkrankheit oder instabile Angina pectoris - Angeborenes langes QT-Syndrom oder QT-Intervall korrigiert durch Anwendung der Fridericia-Formel> 470 ms, nachgewiesen durch mindestens zwei EKGs, aufgenommen im Abstand von mehr als 30 Minuten oder familiäre Vorgeschichte mit plötzlichem unerklärlichem Tod oder langem QT-Syndrom

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Klinisch signifikante Elektrolytanomalien (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie) • Chronische Kortikosteroidtherapie mit ≥ 10 mg Prednison pro Tag oder einer äquivalenten Dosis anderer entzündungshemmender Kortikosteroide oder Immunsuppressiva für eine chronische Erkrankung • Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Inavolisib/Placebo-, Palbociclib- oder Fulvestrant-Formulierungen • Behandlung mit starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Induktoren oder starken CYP3A4-Inhibitoren innerhalb von 1 Woche oder 5 Halbwertszeiten der Medikamentenelimination, je nachdem, was länger ist, vor Beginn der Studienbehandlung • schwanger, laktierend oder stillen oder beabsichtigen, während der Studie oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung schwanger zu werden (basierend auf den lokalen Verschreibungsinformationen für Fulvestrant kann den Patientinnen empfohlen werden, bis zu 2 Jahre nach der letzten Dosis Fulvestrant ein wirksames Mittel zur Empfängnisverhütung zu verwenden) Frauen im gebärfähigen Alter (einschließlich solcher, die eine Eileiterunterbindung hatten) müssen innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung einen negativen Schwangerschaftstest (Nachweis aus Serum) vorweisen. • Größere chirurgische Eingriffe oder erhebliche traumatische Verletzungen innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 des Zyklus 1 oder voraussichtliche Notwendigkeit eines größeren chirurgischen Eingriffs im Verlauf der Studienbehandlung • Kleinere chirurgische Eingriffe innerhalb von 7 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • Die Patienten müssen sich ausreichend von der Operation erholt haben, einschließlich einer ausreichenden Wundheilung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor F. Hoffmann-La Roche Ltd **Anzahl teilnehmender Studienzentren** Die Patienten wurden aus 123 Zentren in 28 Ländern rekrutiert. Die Anzahl der Patienten pro Land, gefolgt von der Anzahl der Zentren (in Klammern), ist in absteigender Reihenfolge zusammengefasst: China 43 (12), Russland 40 (8), Spanien 25 (11), Republik Korea 23 (11), Thailand 23 (4), Vereinigte Staaten 16 (9), Kanada 14 (5), Italien 14 (5), Polen 14 (3), Türkei 13 (5), Frankreich 12 (5), Taiwan 11 (5), Ukraine 10 (3), Australien 7 (6), Griechenland 7 (3), Ungarn 7 (3), Singapur 7 (2), Hongkong 7 (1), Deutschland 6 (6), Malaysia 6 (3), Vereinigtes Königreich 5 (2), Argentinien 4 (3) Portugal 4 (2), Republik Georgien 2 (2) Belgien 2 (1), Dänemark 1 (1), Brasilien 1 (1), Neuseeland 1 (1).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten werden im Verhältnis 1:1 auf einen der folgenden Behandlungsarme randomisiert: Inavolisib plus Palbociclib und Fulvestrant

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Inavolisib: 9-mg-Tablette, einmal tägliche orale Einnahme an den Tagen 1– 28 eines jeden 28-tägigen Zyklus, beginnend am Tag 1 des Zyklus 1 • Palbociclib: 125-mg-Kapsel oder -Tablette, einmal täglich orale Einnahme an den Tagen 1– 21 eines jeden 28-tägigen Zyklus, beginnend an Tag 1 des Zyklus 1 • Fulvestrant: 500 mg verabreicht durch intramuskuläre Injektion an den Tagen 1 und 15 des Zyklus 1 und dann am Tag 1 jedes folgenden 28-tägigen Zyklus oder etwa alle 4 Wochen. Placebo plus Palbociclib und Fulvestrant • Placebo: Tablette, einmal täglich orale Einnahme an den Tagen 1– 28 eines jeden 28-tägigen Zyklus, beginnend am Tag 1 des Zyklus 1 • Palbociclib: 125-mg-Kapsel oder -Tablette, einmal täglich orale Einnahme an den Tagen 1– 21 eines jeden 28-tägigen Zyklus, beginnend an Tag 1 des Zyklus 1 • Fulvestrant: 500 mg verabreicht durch intramuskuläre Injektion an den Tagen 1 und 15 des Zyklus 1 und dann am Tag 1 jedes folgenden 28-tägigen Zyklus oder etwa alle 4 Wochen. Die Studienbehandlung kann bis zur, durch den Prüfarzt festgestellten, Progression der Erkrankung, einer inakzeptablen Toxizität oder dem Rückzug der Einwilligung bzw. Abbruch durch den Patienten fortgesetzt werden. LHRH-Agonisten müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Studienbehandlung bei prä-/perimenopausalen Frauen eingesetzt werden. Für männliche Patienten wird eine LHRH-Agonisten-Therapie empfohlen, die mindestens zwei Wochen vor Beginn der Studie beginnt. Zulässige Wirkstoffe sind Goserelin oder Leuprolid; Triptorelin ist ebenfalls akzeptabel. Patienten, die bereits einen dieser drei Wirkstoffe einnehmen, können diesen ohne Wechsel beibehalten. <u>Dosisanpassung</u> Im Allgemeinen sollten Entscheidungen über die Unterbrechung einer der Studienkomponenten (Inavolisib/Placebo, Palbociclib, Fulvestrant) unabhängig von den anderen getroffen werden, d. h. eine Studienkomponente allein kann wegen unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel unterbrochen werden, ohne dass die anderen Studienkomponenten zwingend unterbrochen werden müssen. Bei unerwünschten Ereignissen sollte die Dosis zuerst für Inavolisib und nicht für Palbociclib geändert werden, es sei denn, dies ist aufgrund des bekannten Toxizitätsprofils und der Einschätzung des Prüfarztes eindeutig auf Palbociclib allein zurückzuführen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Dosisanpassung Inavolisib/Placebo:

	Inavolisib/Placebo
Anfangsdosis	9 mg QD
Erste Reduzierung	6 mg QD
Zweite Ermäßigung	3 mg QD [a]

[a]Wenn bei dem Patienten nach der zweiten Dosisreduktion weiterhin bestimmte arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse auftreten, sollte Inavolisib/Placebo abgesetzt werden.

Unterbrechung der Verabreichung von Inavolisib

Der Prüfarzt kann die Verabreichung von Inavolisib/Placebo vorübergehend aussetzen, wenn eine Inavolisib-bedingtes UE besteht oder ein unvorhergesehenes medizinisches Ereignis, das nicht mit der Toxizität der Behandlung oder mit dem Fortschreiten der Krankheit in Verbindung steht, auftritt.

Wenn ein unerwünschtes Ereignis eindeutig auf Palbociclib zurückzuführen ist, ist eine Dosisanpassung von Palbociclib allein auf der Grundlage seines bekannten Toxizitätsprofils und der Einschätzung des Prüfarztes zulässig.

Dosisanpassung Palbociclib bei hematologischer Toxizität:

CTCAE-Grad	Änderung der Dosis
Grad 1 oder 2	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Grad 3	• Tag 1 eines beliebigen Zyklus: Palbociclib aussetzen; vollständige Blutbildkontrolle innerhalb von 1 Woche wiederholen. Wenn sich das Blutbild auf Grad≤ 2 erholt hat, beginnen Sie erneut mit Palbociclib in der gleichen Dosis. • Tag 8 und/oder 15 der ersten 3 Zyklen: Palbociclib in der aktuellen Dosis fortsetzen und die Überwachung des kompletten Blutbildes innerhalb von 1 Woche wiederholen. • Eine Dosisreduktion ist in Betracht zu ziehen, wenn sich eine Neutropenie des Grades 3 über einen längeren Zeitraum (> 1 Woche) erholt hat oder wenn in nachfolgenden Zyklen erneut eine Neutropenie des Grades 3 auftritt.
Neutropenie Grad 3 mit Fieber≥ 38,3°C und/oder Infektion	• Palbociclib aussetzen, bis Grad ≤ 2 erreicht ist. • Mit der nächst niedrigeren Dosis fortfahren.
Grad 4 [a]	• Palbociclib aussetzen, bis Grad≤ 2 erreicht ist. • Wiederaufnahme mit der nächst niedrigeren Dosis

CTCAE= Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>[a] außer Lymphopenie (sofern nicht mit klinischen Ereignissen verbunden, z. B. opportunistischen Infektionen)

<u>Dosisanpassung Palbociclib bei nicht hematologischer Toxizität:</u>
<table>
<tr><th>CTCAE Grad</th><th>Dosis Modifikation</th></tr>
<tr><td>Grad 1 oder 2</td><td>Keine Dosisanpassung erforderlich</td></tr>
<tr><td>Grad ≥ 3[a]</td><td>Palbociclib aussetzen bis die Symptome auf ≤ Grad 1 oder ≤Grad 2 (falls diese kein Sicherheitsrisiko für den Patienten darstellen) zurückgehen
Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächst niedrigen Dosis[b]</td></tr>
</table>
CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events
[a] bei Fortbestehen trotz optimaler medizinischer Behandlung
[b] zu den empfohlenen Dosisreduzierungen siehe die lokale Fachinformation

Bei unerwünschten Ereignissen, die auf die Kombination von Inavolisib, Palbociclib und Fulvestrant zurückzuführen sind, ist es vorzuziehen, zunächst die Dosierung eines Arzneimittels (d. h. Inavolisib oder Palbociclib) zu ändern und dann das andere Arzneimittel zu modifizieren (z. B. wenn die Inavolisib-Dosis reduziert wurde, die Toxizität jedoch anhielt oder erneut auftrat, dann die Dosis von Palbociclib reduzieren), je nach Art und Schwere des unerwünschten Ereignisses. Eine weitere Dosisreduzierung kann in Betracht gezogen werden, wenn dieselbe Toxizität auftritt.

<u>Dosisänderung Fulvestrant:</u>
Die Höhe der Fulvestrant-Dosis kann nicht verändert werden.</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td><td>Primärer Endpunkt
Progressionsfreies Überleben (PFS),
Definition:
PFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Fortschreitens der Erkrankung, wie vom Prüferarzt gemäß RECIST v1.1 bestimmt, oder Tod jeglicher Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt).
Zensierung:
Die Daten der Teilnehmer, bei denen zum klinischen Datenschnitt (CCOD) keine Krankheitsprogression oder kein Tod auftrat, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung vor dem CCOD zensiert (oder zum Zeitpunkt der Randomisierung, wenn nach der Erstuntersuchung keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde).

Sekundäre Endpunkte
• Gesamtüberleben (OS)
Definition:</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		OS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache *Zensierung*: Die Daten von Patienten, die zum Zeitpunkt des Analyseschlusses noch leben, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, von dem bekannt ist, dass sie noch leben. Patienten, ohne dokumentierte Daten nach Baseline, werden bis zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • Objektive Ansprechrate (ORR) *Definition*: ORR definiert als der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) und/oder partiellem Ansprechen (PR) bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen im Abstand von ≥ 4Wochen, erfasst durch Prüfarzt gemäß RECIST v1.1. Patienten ohne Ansprechen auf die Therapie sowie Patienten, für die keine Bewertung des Ansprechens vorlag, werden als Non-Responder bezeichnet. *Zensierung*: keine Vorgesehen • Bestes Gesamtansprechen (BOR) Definition: BOR definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR), gemäß erfasst durch Prüfarzt RECIST v1.1 Patienten ohne Ansprechen auf die Therapie sowie Patienten, für die keine Bewertung des Ansprechens vorlag, werden als Non-Responder bezeichnet. Zensierung: keine Vorgesehen • Rate des klinischen Nutzens *Definition*: Rate des klinischen Nutzens definiert als der Anteil der Patienten mit einer CR, PR und/oder einer stabilen Erkrankung über mindestens 24 Wochen, gemäß RECIST v1.1 *Zensierung*: keine Vorgesehen • Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) *Definition*: Die DOR wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten Messung eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) und Progression gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt anhand RECIST v1.1 oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintrat.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Zensierung: Die Daten von Patienten, bei denen kein Fortschreiten der Krankheit oder der Tod eintritt, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. <u>Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> • EORTC QLQ-C30-Fragebogen. Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (TTCD) der körperlichen Funktion: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer Verschlechterung um ≥10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert auf der Physical Function-Skala (Items 1–5) des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire (EORTC QLQ-C30), die über mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen anhält, oder bis zu einer initialen Verschlechterung, gefolgt von Tod oder Behandlungsabbruch innerhalb von drei Wochen nach der letzten Beurteilung. TTCD der Rollenfunktion: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer Verschlechterung um ≥10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert auf der Role Function-Skala (Items 6 und 7) des EORTC QLQ-C30, die über mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen anhält, oder bis zu einer initialen Verschlechterung, gefolgt von Tod oder Behandlungsabbruch innerhalb von drei Wochen nach der letzten Beurteilung. TTCD des globalen Gesundheitsstatus/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL): Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer Verschlechterung um ≥10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert auf der GHS/QoL-Skala (Items 29 und 30) des EORTC QLQ-C30, die über mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen anhält, oder bis zu einer initialen Verschlechterung, gefolgt von Tod oder Behandlungsabbruch innerhalb von drei Wochen nach der letzten Beurteilung. • EORTC QLQ-BR23-Brustkrebsmodul • BPI-SF Fragebogen: TTCD der Schmerzsymptomatik: Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis eines Anstiegs um 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert in der Kategorie „stärkster Schmerz“ des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF), der über mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen anhält, oder bis zu einer initialen Verschlechterung, gefolgt von Tod oder Behandlungsabbruch innerhalb von drei Wochen nach der letzten Beurteilung.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Explorative Endpunkte • Zeit bis zum Ende der Folgebehandlung (stellvertretend für die Zeit bis zur zweiten objektiven Krankheitsprogression [PFS2]) • Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis (SRE) • Mittelwert und mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der Funktionswerte (körperliche, rollenbezogene, kognitive, emotionale und soziale Funktion), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) sowie krankheits- und behandlungsbedingter Symptome, gemessen anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 (Brustkrebsmodul) <u>Verträglichkeitsendpunkte</u> Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse gemäß National Cancer Institute (NCI CTCAE), Version 5.0 • Veränderung der Vitalparameter im Vergleich zu Baseline (z.B. Puls, Blutdruck, Körpergewicht) • Veränderung der klinischen Labortestergebnisse gegenüber Baseline • Veränderung der EKG-Parameter im Vergleich zu Baseline <u>Explorative Verträglichkeitsendpunkte</u> • Vorhandensein, Häufigkeit des Auftretens, Schweregrad und/oder Grad der Beeinträchtigung der täglichen Funktion von ausgewählter symptomatischer Behandlungstoxizitäten (d. h. Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit, Müdigkeit, wunde Stellen im Mund und Ausschlagssymptome), die anhand des NCI-Instruments "Patient-Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events" (PRO-CTCAE) bewertet wurden, sowie ein zusätzlicher Punkt zur allgemeinen Beeinträchtigung aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung • Veränderung zu Baseline der symptomatischen Behandlungstoxizitäten, bewertet anhand des PRO-CTCAE und zusätzlicher Störfaktoren.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Anzahl der für den primären Studienabschluss erforderlichen Ereignisse des progressionsfreien Überlebens (PFS) wurde von 227 auf 194 reduziert. Dadurch ändert sich die statistische Power für den primären Endpunkt PFS von 90 % auf 85 %, was für die Bewertung des primären Endpunkts als ausreichend erachtet wird. Die Auswirkungen auf die Aussagekraft für den zentralen sekundären Endpunkt des Gesamtüberlebens (OS) waren minimal. Eine Interims- und eine finale Analyse des Gesamtüberlebens (OS) wurden ergänzt, um die Integrität dieses wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkts zu gewährleisten.

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td>7</td><td>Fallzahl</td><td></td></tr>
<tr><td>7a</td><td>Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?</td><td>Die geschätzte Anzahl der Ereignisse, die für den Nachweis der Wirksamkeit in Bezug auf den PFS notwendig sind, beruht auf folgenden Annahmen:
Zweiseitiger Log-Rank-Test auf dem Signifikanzniveau von 0,05
85 % Power zum Nachweis einer Hazard Ratio für Inavolisib plus Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo plus Palbociclib und Fulvestrant von 0,65, was einer Verbesserung des medianen PFS von 11 auf 16,9 Monate entspricht
Exponentialverteilung des PFS
Eine jährliche Abbrecherquote von 15%
Unter diesen Annahmen sind 194 PFS-Ereignisse erforderlich, um eine Aussagekraft von 85 % für die primäre Analyse zu erreichen. Der minimal nachweisbare Unterschied für das PFS-Hazard-Ratio beträgt 0,754 (d. h. eine Verbesserung des medianen PFS um 11 bis 14,6 Monate). Von den 320 Patienten dürfen nicht mehr als 60 Patienten eine PIK3CA-Tumormutation aufweisen, die nicht durch den zentralen F1LCDx-Assay bestätigt wurde. Bei mindestens 260 Patienten wird das Vorhandensein von (einer oder mehreren) PIK3CA-Mutation(en) durch den zentralen F1LCDx-Assay bestätigt.</td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>Ein iDMC wird etwa alle 4 Monate zusammentreten, um die kumulativen Daten zur Verträglichkeit zu überprüfen.
Eine Interimsanalyse zur Testung der Unwirksamkeit des primären Endpunkts wurde vom iDMC durchgeführt, nachdem 75 PFS-Ereignisse (33 % der Informationen) beobachtet worden waren. Die Unwirksamkeits-Grenze war nicht bindend. Die Unwirksamkeits-Grenze (Punktschätzung der PFS-HR > 1,1) wurde so gewählt, dass die Wahrscheinlichkeit, die Studie wegen Unwirksamkeit abzubrechen, wenn die primäre Analyse positiv ausfallen würde, gering war (<3 %).
Als zusätzliche Sicherheitsüberwachungsmaßnahme wird nach der Rekrutierung der ersten 25 Patienten und einer Behandlung von mindestens drei Zyklen eine Zwischenprüfung durchgeführt.
Eine Interimsanalyse für das OS wird zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse durchgeführt.
Die Typ 1 Fehleranalyse wird mit der Lan-DeMets (O’Brien Fleming) Alpha Spending Funktion für den sekundären Endpunkt OS mit einem 5 % Signifikanzniveau kontrolliert. Der Grenzwert für die Beendigung der Wirksamkeitstests werden mit zweiseitigen Alpha Spending Funktion von Lan-DeMets berechnet. Diese Funktion erzeugt Grenzwerte für die Beendigung der Analyse, die starke Ähnlichkeit mit O´Brien-Fleming Grenzen haben.
Grenzwert für die Beendigung der Interims oder finalen Analyse des OS
<table>
<tr><th>Analyse</th><th>Grenzwert für die Beendigung der Analyse[b;] HR (p-Wert[a])</th><th>Geschätzte Zeit bis zum FPI (Monate)</th><th>Informations-anteil (Anz. Ereignisse)</th><th>Power</th></tr>
<tr><td>Erste Interimsanalyse</td><td>0,0132 (oder HR 0,615)</td><td>50</td><td>68 % (105/153)</td><td>25 %</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		<table><tr><td>Abschließende Analyse</td><td>0,0460 (oder HR 0,724)</td><td>69</td><td>100 % (153/153)</td><td>59 %</td></tr></table> a Zweiseitiger p-Wert. b Lan-DeMets (O'Brien Fleming).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach Einholung der schriftlichen Einverständniserklärung, nach Abschluss und Beurteilung des Screening-Verfahrens und nachdem die Eignung des Patienten festgestellt wurde, erhält das Studienzentrum die Identifikationsnummer und die Behandlungszuweisung des Patienten über ein interaktives voice or web-based response system (IxRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patientinnen werden nach dem Zufallsprinzip einem der beiden Behandlungsarme zugewiesen: Inavolisib plus Palbociclib und Fulvestrant oder Placebo plus Palbociclib und Fulvestrant. Die Randomisierung erfolgt in einem Verhältnis von 1:1 unter Verwendung einer Permuted-Block-Randomisierungsmethode, um eine ausgewogene Zuordnung zu jedem Behandlungsarm zu gewährleisten. Die Randomisierung wurde anhand der folgenden Faktoren stratifiziert: • Viszerale Erkrankungen (ja oder nein) • Endokrine Resistenz (primär oder sekundär gemäß den Leitlinien der European Society for Medical Oncology Advanced Breast Cancer 4 (ESMO ABC4) • Geografische Region (Nordamerika/Westeuropa, Asien, andere)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:1 nach der Methode der permutierten Blockrandomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IxRS service provider
11	Verblindung	

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Das Studienpersonal und die Patienten wurden hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Der Sponsor und seine Vertreter werden ebenfalls hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet sein. Nicht verblindet waren Personen, die zur Erfüllung ihrer Aufgaben während einer klinischen Studie Zugang zu den Behandlungszuweisungen der Patienten benötigten. Zu diesen Personen gehören die verantwortliche Entblindungsgruppe, die Manager der klinischen Versorgungskette, das Personal der Probenhandhabung, das Personal der operativen Testgruppe, der IxRS-Dienstleister und die Mitglieder des unabhängigen Data Monitoring Committee (iDMC). Personal, welches mit der Bereitstellung des Studienmedikaments betraut ist.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Inavolisib und das entsprechende Placebo werden vom Sponsor in Form von Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung geliefert (3-mg- und 9-mg). Die 3-mg-Tablette ist eine grau-orange bis bräunlich-orange, runde Filmtablette und die 9-mg-Tablette ist eine grau-orange bis bräunlich-orange, ovale Filmtablette. Die 3-mg- und 9-mg-Tabletten sollten bei oder unter 30°C (86°F) gelagert und vor Licht geschützt werden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt:</u> Der primäre Endpunkt wurde für beide Behandlungsarme anhand des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 bestimmt. Das mediane PFS wurde mittels Kaplan Meier-Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt, und die Kaplan Meier-Kurve wurde zur visuellen Darstellung des Unterschieds zwischen dem Behandlungsarm und dem Kontrollarm erstellt. Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde für die Erstellung der zweiseitigen 95 %-KI des medianen PFS in jedem Behandlungsarm angewendet. Das HR einschließlich eines zweiseitigen 95 %-KI wurde anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodels geschätzt. Die für diese Analyse genutzten Stratifizierungsfaktoren sind im oberen Abschnitt beschrieben. Die verwendeten Stratifizierungsfaktoren entsprechen den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Die HR der unstratifizierten Analyse wurden ebenso dargestellt. <u>Sekundäre Endpukte</u> <u>Die sekundären Endpunkte OS, DOR, TTCD wurden analog zum primären Endpunkt PFS bestimmt.</u> Die sekundären Endpunkte ORR, BOR und CBR wurden nach der Clopper-Pearson-Methode für jeden Behandlungsarm mit einem 95 %- KI berechnet. Das 95 %-KI zum Unterschied der ORR zwischen den beiden Armen wurde mittels normaler Näherung an die Binomialverteilung bestimmt. Zum Vergleich der ORR beider Behandlungsarme wurde der

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		stratifizierte Mantel-Haenszel-Test eingesetzt, stratifiziert nach denselben Faktoren wie in der primären PFS-Analyse. Eine Schätzung der Ansprechrate sowie des 95 %-KI wird für jede Behandlungsgruppe anhand der Blyth-Still-Casella-Methode berechnet. Die Ansprechraten der Behandlungsgruppen werden mithilfe des stratifizierten Mantel-Haenszel-Tests verglichen. Konfidenzintervalle für die Differenz der objektiven Ansprechraten (ORR) zwischen den beiden Gruppen werden unter Verwendung der normalen Approximation der Binomialverteilung bestimmt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt</u> Die Konsistenz der Ergebnisse wurde durch die Berechnung des Behandlungseffekts in prädefinierten Subgruppen nach demografischen Faktoren (Alter, Geschlecht, Ethnie) und prognostischen Charakteristika zu Baseline (z. B. Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Randomisierung, ECOG-Performance-Status, endokrine Resistenz, Hormonrezeptorstatus überprüft. • Alter (<65, ≥65) • Alter (<65, ≥65 bis <75, ≥75) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnizität (Hispanisch oder Latino; Nicht Hispanisch oder Latino) • Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier, Schwarze oder Afroamerikaner, Asiaten, Indianer oder Alaska-Ureinwohner, Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner) • Viszerale Erkrankung (ja/nein) • Lebermetastasen (ja/nein) • Anzahl der Organe mit Metastasen (<3 vs. ≥3) • Geografische Region (Nordamerika/Westeuropa; Asien; Weitere) • Endokrine Resistenz (primäre Resistenz, sekundäre Resistenz) • Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Randomisierung (nicht-postmenopausal, postmenopausal) • ECOG-PS (0, 1) • Hormonrezeptorstatus (ER+/PR+, ER+/PR-, ER-/PR+) • Art der vorherigen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie: - nur Aromatasehemmer - nur Tamoxifen - Aromatasehemmer und Tamoxifen • Vorherige (neo)adjuvanten endokrinen Therapie mit CDK4/6-Inhibitor (Ja/Nein) • Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie (Ja/Nein) Weitere prognostische Faktoren können bei Subgruppenanalysen berücksichtigt werden, wenn dies als angemessen erachtet wird. Aufgrund der potenziell begrenzten Anzahl von Patienten in jeder Untergruppe werden für die Subgruppenanalysen nicht-stratifizierte Analyseergebnisse vorgelegt. Zusammenfassungen des PFS nach den oben genannten

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Untergruppen werden in Forest-Plots dargestellt, einschließlich der Schätzungen für die HR und die 95 %-KI aus unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modellen.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Ergebnisse</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Siehe unter der Tabelle</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die
a) randomisiert wurden,
b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,
c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>Während des optionalen Prä-Screening-Zeitraums wurden insgesamt 1.836 Patienten einem Prä-Screening unterzogen. Von diesen Patienten fielen 1.246 Patienten aus dem Prä-Screening heraus, da sie entweder keine nachweisbare PIK3CA-Mutation aufwiesen oder sich aus anderen Gründen nicht für das Screening eigneten und daher nicht in den Screening-Zeitraum aufgenommen wurden. Insgesamt wurden dann 590 Patienten für die Aufnahme in die Studie gescreent, von denen 265 Patienten das Screening aufgrund der mit dem IxRS (interaktives Sprach-/Web-Response-System) erhobenen Informationen nicht bestanden (Abbildung 3).
<table>
<tr><th></th><th>Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant</th><th>Placebo + Palbociclib + Fulvestrant</th><th>Alle Patienten</th></tr>
<tr><td>Full Analysis Set (FAS)</td><td>161</td><td>164</td><td>325</td></tr>
<tr><td>Safety Analysis Set (SAS)</td><td>161</td><td>163</td><td>324[41]</td></tr>
</table>
Die häufigsten Gründe für das Screen failure (SF) waren: Nichteignung für Biomarker (81 Patienten), unzureichende hämatologische und organbezogene Gesundheit (65 Patienten), messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1, Patienten mit reiner Knochenerkrankung sind nicht teilnahmeberechtigt, auch wenn der Knochen als messbare Läsion gilt (31 Patienten), irrtümliche Teilnahme (16 Patienten) und Rücknahme der Zustimmung (15 Patienten). Es ist zu beachten, dass bei einigen Patienten mehr als ein Grund für das Versagen des Screenings vorlag. Der erste Patient wurde am 29. Januar 2020 und der letzte Patient am 14. September 2023 in die Studie aufgenommen. Zum Zeitpunkt des CCOD (29. September 2023) waren 325 Patienten in die Studie randomisiert worden. In den Inavolisib-Arm wurden 161 Patienten randomisiert, und in den Kontrollarm wurden 164 Patienten randomisiert.
Ein Patient, der dem Placebo-Arm zugeordnet wurde, erhielt irrtümlich mindestens eine Dosis Inavolisib und wurde daher für die Verträglichkeitsanalysen der SAS-Population des Inavolisib-Arms zugeordnet. Ein anderer Patient des Inavolisib-Arms wurde aus der SAS</td></tr>
</table>

[41] Die SAS-Population wurde im Vergleich zum ersten Datenschnitt vom **29. September 2023** aktualisiert (zuvor 162 Patienten in beiden Armen), da die ursprüngliche Behandlung eines Patienten, der dem Placebo-Arm zugeordnet war, fälschlicherweise als Patient des Inavolisib-Arms dokumentiert worden war.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		ausgeschlossen, da keine Behandlung mit jeglichem Prüfpräparat erfolgte (zurückgezogene Einverständniserklärung
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gesamtpopulation (ITT):

Studie INAVO120		**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant (N=161)**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (N=164)**
1. Datenschnitt: 29.09.2023			
Behandelt		160 (99,4%)	164 (100,0%)
On-study Status		104 (64,6%)	97 (59,1%)
	Lebend: in Behandlung	67 (41,6%)	49 (29,9%)
	Lebend: in Follow-Up	37 (23,0%)	48 (29,3%)
Studienabbruch		57 (35,4%)	67 (40,9%)
	Studienabbruch	**N = 57**	**N = 67**
	Unerwünschtes Ereignis	1 (1,8%)	0
	Verstorben	42 (73,7%)	55 (82,1%)
	Lost to Follow-Up	4 (7,0%)	1 (1,5%)
	Widerruf des Patienten	7 (12,3%)	11 (16,4%)
	Entscheidung des Arztes	1 (1,8%)	0
	Krankheitsprogression	1 (1,8%)	0
	Symptomatische Verschlechterung	1 (1,8%)	0

Studie INAVO120		**Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant (N=161)**	**Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (N=164)**
2. Datenschnitt: 15.11.2024			
Behandelt		160 (99,4%)	164 (100,0%)
On-study Status		75 (46,6%)	65 (39,6%)
	Lebend: in Behandlung	49 (30,4%)	20 (12,2%)
	Lebend: in Follow-Up	26 (16,1%)	45 (27,4%)
Studienabbruch		86 (53,4%)	99 (60,4%)
	Studienabbruch	**N = 86**	**N = 99**
	Unerwünschtes Ereignis	1 (1,2%)	0
	Verstorben	71 (82,6%)	79 (79,85)
	Lost to Follow-Up	4 (4,7%)	5 (5,1%)
	Widerruf des Patienten	7 (8,1%)	15 (17,4%)
	Entscheidung des Arztes	1 (1,2%)	0
	Krankheitsprogression	1 (1,2%)	0
	Symptomatische Verschlechterung	1 (1,2%)	0

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Behandlungsabbruch siehe separater Anhang 4-G.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 29. Januar 2020 in die Studie aufgenommen. Der letzte Patient wurde am 14. September 2023 in die Studie aufgenommen. Zum Zeitpunkt des 2. Clinical Cutoff Date (CCOD) am 15. November 2024 (finaler OS-Datenschnitt) waren 325 Patienten für die Studie randomisiert worden und insgesamt waren 244 PFS-Ereignisse aufgetreten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 34,2 Monate im Inavolisib-Arm und 32,3 Monate im Kontrollarm
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Derzeit ist die Studie ist noch laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flussdiagramm gemäß CONSORT dar.

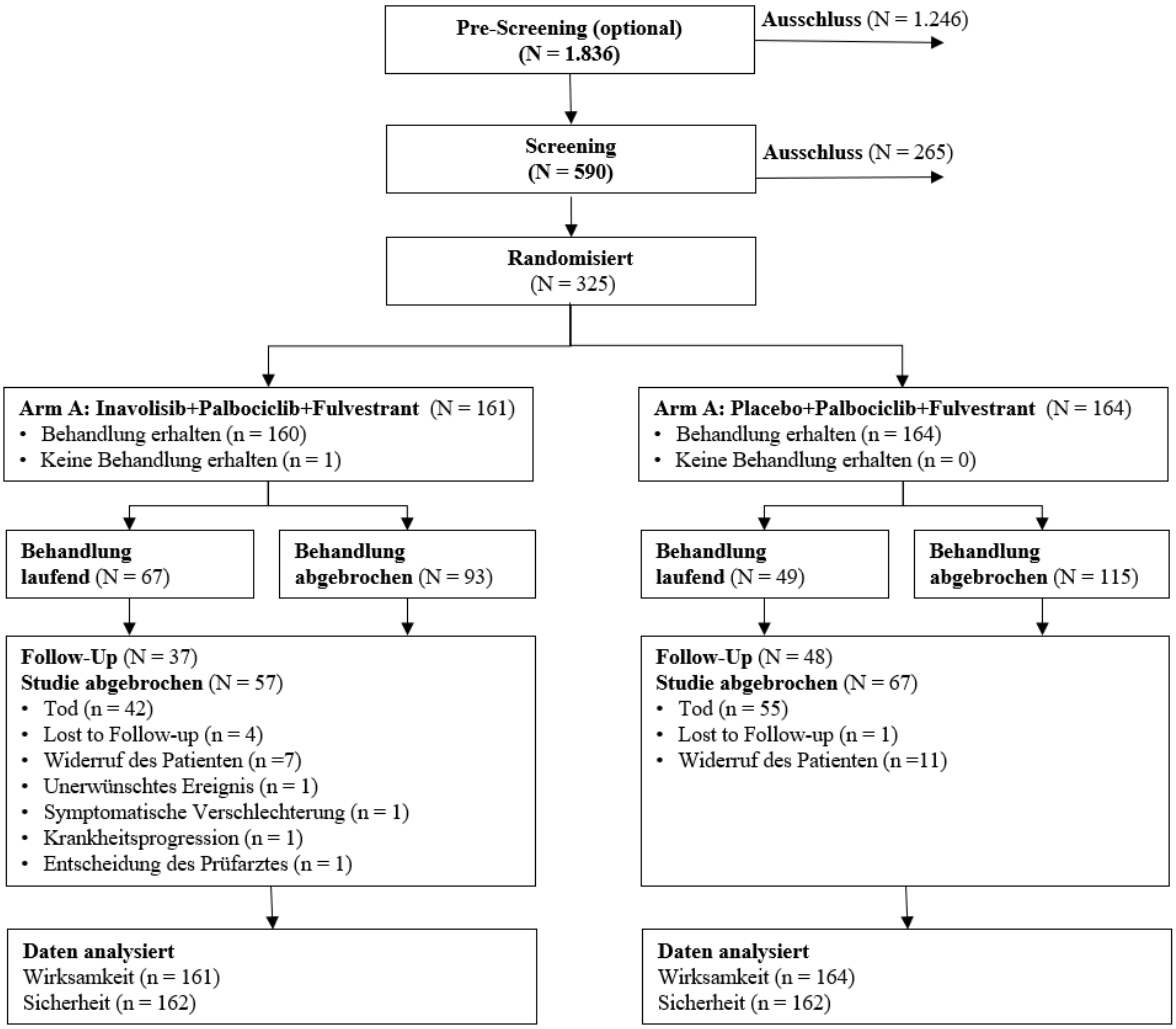


Abbildung 12: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie INAVO120, 1. Datenschnitt vom 29.09.2023

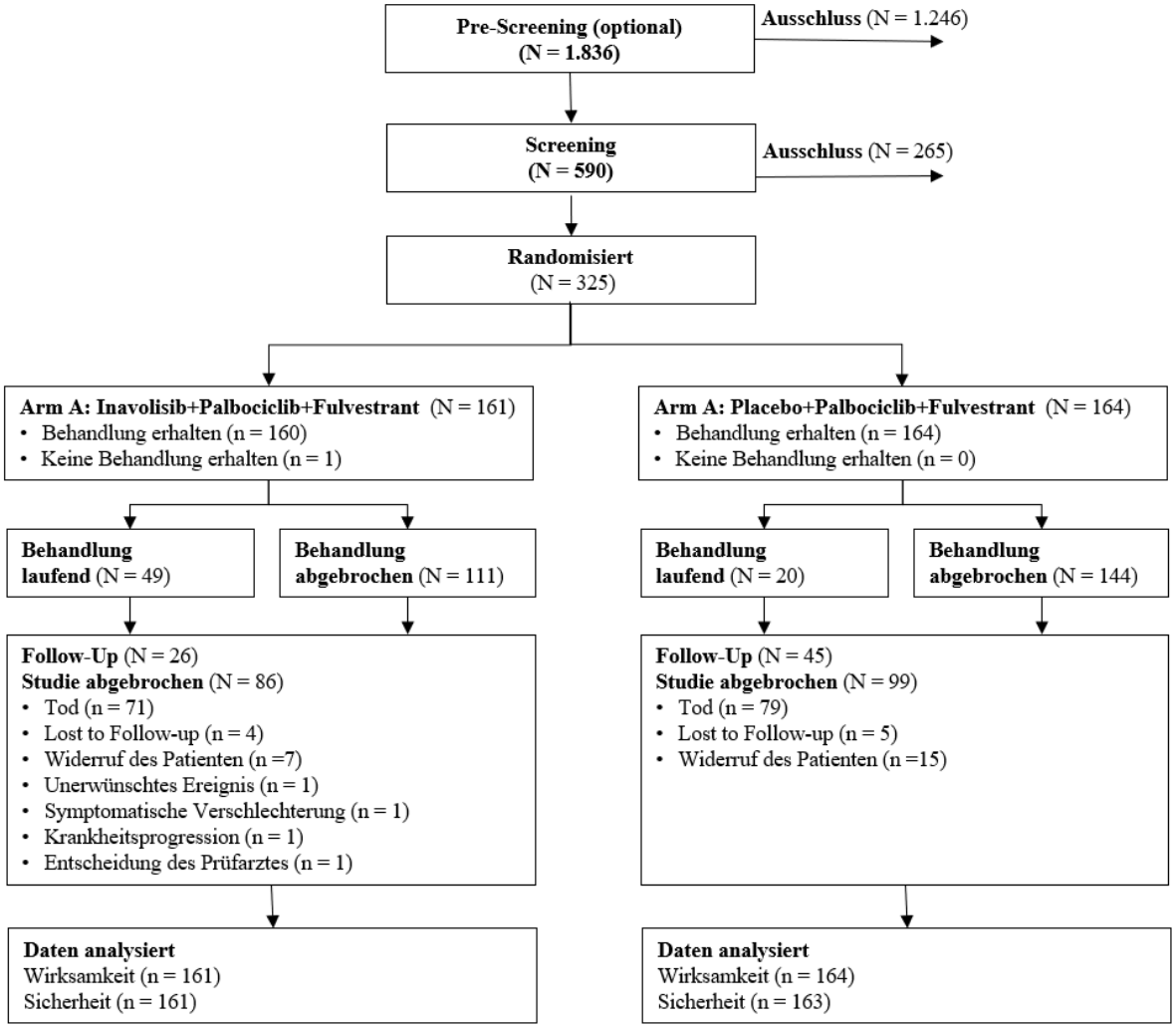


Abbildung 13: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie INAVO120, 2. Datenschnitt vom 15.11.2024 (finale OS-Analyse)

Die SAS-Population wurde im Vergleich zum ersten Datenschnitt vom **29. September 2023** aktualisiert (zuvor 162 Patienten in beiden Armen), da die ursprüngliche Behandlung eines Patienten, der dem Placebo-Arm zugeordnet war, fälschlicherweise als Patient des Inavolisib-Arms dokumentiert worden war.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <INAVO120>

Studie: INAVO120

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report - Study WO41554 (INAVO120) - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib plus Palbociclib and Fulvestrant versus Placebo plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2- Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Report No. 1126696: Stand: 02.2024.	CSR
Klinischer Studienbericht F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update Clinical Study Report - Study WO41554 (INAVO120) - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib plus Palbociclib and Fulvestrant versus Placebo plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2- Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Report No. 1136291: Stand: 04.2025.	Update CSR
Studienprotokoll F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol (WO41554) Version 9 – A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib plus Palbociclib and Fulvestrant versus Placebo plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2- Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: Stand: 12.09.2024; 2024.	CTP

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Statistischer Analyseplan F. Hoffmann-La Roche Ltd. STATISTICAL ANALYSIS PLAN Version 2 – A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib plus Palbociclib and Fulvestrant versus Placebo plus Palbociclib and Fulvestrant in Patients with PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2- Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: 2023; 2023.	SAP
Volltextpublikation 1. Datenschnitt Turner NC, Im S-A, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med; 391(17):1584–96, 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2404625.	Turner 2024
Volltextpublikation 2. Datenschnitt Jhaveri KL, Im S-A, Saura C, Loibl S, Kalinsky K, Schmid P et al. Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med, 2025.	Jhaveri 2025

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie INAVO120 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein IxRS. Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein IxRS. Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

INAVO120 ist eine Doppelblindstudie. Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

INAVO120 ist eine Doppelblindstudie. Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte waren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie INAVO120 ist eine global durchgeführte, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III Studie. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Inavolisib-Arm und den Kontrollarm. Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein IxRS. Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.
Sowohl Studienärzte und Patienten als auch Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Auf Gesamtstudienebene darf die Verblindung der Ärzte und Patienten bis zur finalen OS-Analyse nur bei Sicherheitsbedenken, die während der Studienbehandlung auftreten, durch ein unabhängiges Datenkoordinationszentrum (Independent Data Coordinating Center, IDCC) aufgehoben werden. Dies erfolgte nicht. Das gezielte Entblinden einzelner Patienten bedarf immer einer Absicherung durch den medizinischen Monitor außer bei medizinischen Notfällen.
Der Abgleich der Studienberichte mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Es wurden keine sonstigen potenziell verzerrenden Aspekte der Studie INAVO120 identifiziert. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

INAVO120 ist eine Doppelblindstudie. Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

INAVO120 ist eine Doppelblindstudie. Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert, beruht auf objektiven Parametern und wurde doppelblind erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur Chemotherapie oder Tod

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

INAVO120 ist eine Doppelblindstudie. Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert, beruht auf objektiven Parametern und wurde doppelblind erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Auftreten eines SRE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

INAVO120 ist eine Doppelblindstudie. Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert, beruht auf objektiven Parametern und wurde doppelblind erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30/BR23

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

INAVO120 ist eine Doppelblindstudie. Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.
Die Endpunkte zur patientenberichteten Symptomatik wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 erfasst. Die Patienten, die die Fragebögen ausgefüllt haben, waren verblindet, die Auswertung erfolgte ebenfalls verblindet. Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt, vor Erhalt der Studienmedikation und bevor sie Informationen über ihren Krankheitszustand erhalten, aus. Die Rücklaufquoten der beiden Fragebögen für die Gesamtpopulation waren wie folgt:

- EORTC QLQ-C30 Symptomatik: Die Rücklaufquote lag im Inavolisib-Arm bis einschließlich Zyklus 43 bzw. im Kontrollarm bis einschließlich Zyklus 37 bei über 70 % (siehe separater Anhang 4-G).
- EORTC QLQ-BR23 Symptomatik: Für „Belastung durch Haarausfall“ lag die Rücklaufquote in beiden Armen dauerhaft unter 70 %, da nur Patienten mit Haarausfall die Frage beantworten konnten. Für die verbleibenden Symptomskalen „Symptome im Brustbereich“, „Symptome im Armbereich“ und „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ lag die Rücklaufquote im Inavolisib-Arm bis einschließlich Zyklus 47 bzw. im Kontrollarm bis einschließlich Zyklus 35 bei über 70 % (siehe separater Anhang 4-G).

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   INAVO120 ist eine Doppelblindstudie. Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

   Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.
Der Endpunkt zum subjektiven Gesundheitszustand wurde mittels der EQ-5D VAS erfasst. Die Patienten, die die Skala ausgefüllt haben, waren verblindet, die Auswertung erfolgte ebenfalls verblindet. Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt, vor Erhalt der Studienmedikation und bevor sie Informationen über ihren Krankheitszustand erhalten, aus. Die Rücklaufquote lag im Inavolisib-Arm bis einschließlich Zyklus 43 bzw. im Kontrollarm bis einschließlich Zyklus 37 bei über 70 % (siehe separater Anhang 4-G).
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30/BR23

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   INAVO120 ist eine Doppelblindstudie. Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

   Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.
Die Endpunkte zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 erfasst. Die Patienten, die die Fragebögen ausgefüllt haben, waren verblindet, die Auswertung erfolgte ebenfalls verblindet. Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt, vor Erhalt der Studienmedikation und bevor sie Informationen über ihren Krankheitszustand erhalten, aus.
Die Rücklaufquoten der beiden Fragebögen waren wie folgt:

- EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen: Die Rücklaufquote lag im Inavolisib-Arm bis einschließlich Zyklus 43 bzw. im Kontrollarm bis einschließlich Zyklus 37 bei über 70 %, (siehe separater Anhang 4-G).
- EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen: Für „Freude an Sex“ lag die Rücklaufquote in beiden Armen dauerhaft unter 70 %. Für die verbleibenden Symptomskalen „Körperbild“, „Sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“ lag die Rücklaufquote im Inavolisib-Arm bis einschließlich Zyklus 47 bzw. im Kontrollarm bis einschließlich Zyklus 35 bei über 70 %. (siehe separater Anhang 4-G).

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeitsendpunkte

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

INAVO120 ist eine Doppelblindstudie. Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.
Die Verträglichkeitsendpunkte wurden adäquat operationalisiert und doppelblind erhoben. Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung (108). Die UE wurden entsprechend der MedDRA Version 27.1 kodiert (61). Die Einstufung des Schweregrades erfolgte durch die Prüfärzte gemäß NCI CTCAE (Version 5.0). Die Analysen der Endpunkte zur Bewertung der Verträglichkeit wurden für die Safety-Population (SAS) durchgeführt, Sie umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Für die Auswertungen werden die Patienten entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert („as treated“). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Inavolisib erhielten, werden dem Inavolisib-Arm zugeordnet (auch wenn dies fälschlicherweise geschah). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle Verträglichkeitsendpunkte als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimsanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimsanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimsanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: