

Inavolisib (Mammakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-104

Version: 1.0

Stand: 13.11.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2132

DOI: 10.60584/A25-104

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Inavolisib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.08.2025

Interne Projektnummer

A25-104

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-104>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Inavolisib (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-104>.

Schlagwörter

Inavolisib, Palbociclib, Fulvestrant, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT04191499

Keywords

Inavolisib, Palbociclib, Fulvestrant, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04191499

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Charlotte Guddat
- Thomas Jakubeit
- Stefan Kobza
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Veronika Schneck
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Inavolisib wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PIK3CA-mutiertem, Östrogenrezeptor-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.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Inavolisib (in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.08.2025 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.18
I 3 Fragestellung 1: Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.....	I.23
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.23
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.23
I 3.1.2 Studiencharakteristika.....	I.23
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.42
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.42
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.46
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.48
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.53
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.56
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.57
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.60
I 4 Fragestellung 2: Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	I.63
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.63
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.63
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.64
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.65
I 6 Literatur.....	I.68
I Anhang A Suchstrategien.....	I.73
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Fragestellung 1, Datenschnitt vom 15.11.2024 ...	I.74
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.82
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.89

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant	I.8
Tabelle 3: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant	I.19
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. zweckmäßige Vergleichstherapie	I.23
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant	I.24
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant.....	I.26
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant.....	I.31
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant	I.33
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant.....	I.36
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien in der Zweitlinie – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant	I.38
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant	I.41
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant.....	I.43
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant	I.47
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Neben-wirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant	I.49
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant	I.54

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant.....	I.58
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Palbociclib + Fulvestrant	I.61
Tabelle 19: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.66
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant	I.83
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant	I.86
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant.....	I.87
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant.....	I.88

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie INAVO120 ...	I.74
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie INAVO120, Subgruppe < 65 Jahre	I.74
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie INAVO120, Subgruppe ≥ 65 Jahre	I.75
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie INAVO120.....	I.75
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie INAVO120, Subgruppe nicht postmenopausal	I.76
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie INAVO120, Subgruppe postmenopausal	I.76
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie INAVO120	I.77
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie INAVO120	I.77
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (UEs), Studie INAVO120.....	I.78
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hyperglykämie (schwere UEs), Studie INAVO120	I.78
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (UEs), Studie INAVO120	I.79
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nichtinfektiöse Diarrhö (UEs), Studie INAVO120	I.79
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs), Studie INAVO120	I.80
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Studie INAVO120	I.81
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Studie INAVO120	I.81

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
ER	Östrogenrezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PIK3CA	Gen für katalytische Untereinheit (p110 α) der PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha)
PR	Progesteronrezeptor
PRO-CTCAE	Patient-reported Outcome – CTCAE
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Inavolisib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.08.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (im Folgenden Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha) (PIK3CA)-mutiertem, Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit Mutation im Gen für die katalytische Untereinheit (p110 α), wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt (Kurzbezeichnung im Folgenden: Patientinnen und Patienten mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt ^{b, c, d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen [neo-]adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind) oder ▪ Letrozol oder ▪ Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
2	Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt ^{b, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor im Rahmen der (neo-)adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt wurden, sollte zwischen dem Absetzen des CDK4/6-Inhibitors und dem Nachweis des Rezidivs ein Intervall von mindestens 12 Monaten liegen.</p> <p>c. Seitens des G-BA wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen vorherigen adjuvanten endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.</p> <p>d. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen erhalten.</p> <p>e. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet bisher keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, ▫ eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht, ▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. <p>ER: Östrogenrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor 2; PIK3CA: Gen für katalytische Untereinheit (p110α) der PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha); GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht der Festlegung des G-BA. Er beschränkt die zweckmäßige Vergleichstherapie in Modul 3 A des Dossiers auf die in der Tabelle genannten Wirkstoffkombinationen mit CDK4/6-Inhibitoren. Des Weiteren unterscheidet der pU nicht nach Geschlecht, d. h. er legt die identische zweckmäßige Vergleichstherapie für Frauen und Männer fest.

Damit schließt der pU die endokrinen Monotherapien sowie die Kombination aus Everolimus und Exemestan als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. Zur Begründung führt der pU an, dass die endokrinen Monotherapien in aktuellen Leitlinien nicht mehr oder nur in Einzelfällen empfohlen würden und keine Standardbehandlung bei metastasiertem Brustkrebs mehr darstellten. Zudem lägen für die Monotherapien keine G-BA-Bewertungen und damit keine Feststellung eines patientenrelevanten Nutzens vor.

Die Argumentation des pU für die Fragestellung 1 (Frauen) wird nicht weiter kommentiert, da die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU ohne Konsequenz ist.

Für Fragestellung 2 (Männer) argumentiert der pU, dass zum einen bei endokriner Resistenz oder Vorbehandlung mit einem Aromataseinhibitor ein Substanzklassenwechsel empfohlen

werde, wobei Fulvestrant als bevorzugter Kombinationspartner in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase (CDK)4/6-Inhibitor eingesetzt werden solle. Zum anderen orientiere sich gemäß den aktuellen Leitlinien die Behandlung für Männer an den Empfehlungen für Frauen.

Fulvestrant ist in der vorliegenden Indikation nur für Frauen zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Fulvestrant in der Patientengruppe der Männer eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Laut den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich aus den Leitlinien vor dem Hintergrund einer insgesamt schlechten Evidenzlage jedoch nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Fulvestrant (+ GnRH-Analogen) nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den für Männer bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. Der Einschätzung des G-BA wird gefolgt.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Fragestellung 1: Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die Studie INAVO120 eingeschlossen. Die Studie INAVO120 ist eine doppelblinde, RCT zum Vergleich der Wirkstoffkombination Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant mit Placebo + Palbociclib + Fulvestrant bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PIK3CA-mutiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Bei den Patientinnen und Patienten musste während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder bis maximal 12 Monate nach Abschluss dieser Behandlung ein Rezidiv aufgetreten sein. Falls ein CDK4/6-Inhibitor Bestandteil der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie war, musste die Progression dagegen > 12 Monate nach Abschluss der Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor aufgetreten sein. Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, der zum Zeitpunkt des Studieneintritts eine laufende systemische Behandlung erfordert, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 325 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant (N = 161) bzw. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (N = 164) randomisiert wurden.

In die Studie wurden insgesamt nur 6 Männer eingeschlossen. Die Nutzenbewertung für Fragestellung 1 erfolgt auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie INAVO120.

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen gemäß den aktuellen Fachinformationen.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt durch den Prüfarzt gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), Version 1.1. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum aktuellen 2. Datenschnitt vom 15.11.2024 herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie INAVO120 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen mit Ausnahme von Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils als hoch bewertet. Die geplante Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug bei diesen Endpunkten 30 Tage. Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe (maßgeblich durch die Krankheitsprogression) gesteuert, welche sich deutlich zwischen den Therapiearmen unterscheiden. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und diesen Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor:

Für Patientinnen und Patienten im Alter unter 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

Für Patientinnen und Patienten im Alter ab 65 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse; Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, Symptomskalen); stärkster Schmerz, erhoben mittels Item 3 des BPI-SF; Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS

Für die Endpunkte zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für alle Endpunkte dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal menopausaler Status vor:

Für nicht postmenopausale Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

Für postmenopausale Patientinnen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

PRO-CTCAE

Für PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist für PRO-CTCAE damit nicht belegt.

Stomatitis (UEs)

Für den Endpunkt Stomatitis (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

Hyperglykämie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Hyperglykämie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

Weitere spezifische UEs

Für die Endpunkte Appetit vermindert (UEs), Nichtinfektiöse Diarrhö (UEs), Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

Für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale viszerale Erkrankung und menopausaler Status vor. Allerdings sind die Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt nicht interpretierbar. Deshalb werden zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse für die Gesamtpopulation herangezogen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Inavolisib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Studie INAVO120 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen im Alter von < 65 Jahren ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß. Gleichzeitig zeigen sich für die Gesamtrate der SUEs (bei nicht postmenopausalen Patientinnen) sowie für mehrere spezifische UEs der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von geringem bis erheblichem Ausmaß. Aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter beim Endpunkt Gesamtüberleben wird der Zusatznutzen getrennt nach Altersgruppen abgeleitet.

Für Patientinnen im Alter von < 65 Jahren stellen die Nachteile bei verschiedenen UE-Endpunkten den beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben nicht vollständig infrage. Zusammenfassend ergibt sich für diese Altersgruppe ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Palbociclib + Fulvestrant.

Für Patientinnen im Alter von ≥ 65 Jahren zeigen sich keine positiven Effekte von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Palbociclib + Fulvestrant. Gleichzeitig zeigen sich mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von geringem bis erheblichem Ausmaß, insbesondere bei schweren / schwerwiegenden spezifischen UEs. Diese sind aber nicht ausreichend, um daraus einen geringeren Nutzen abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Palbociclib + Fulvestrant ist somit für Patientinnen im Alter von ≥ 65 Jahren nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in seinem Dossier keine separate Bewertung für Frauen und Männer vornimmt und auch nicht nach Altersgruppen unterscheidet, sondern übergreifend einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Fragestellung 2: Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Studienpool und Studiendesign

Der pU schließt für Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die Studie INAVO120 ein. Die Studie wird unter Fragestellung 1 ausführlich beschrieben.

In der Studie INAVO120 wurde Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant mit Placebo + Palbociclib + Fulvestrant verglichen. Der G-BA hat für Fragestellung 2 jedoch Tamoxifen oder Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Die Therapie im Vergleichsarm der Studie INAVO120 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in seinem Dossier keine separate Bewertung für Frauen und Männer vornimmt, sondern geschlechtsübergreifend einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant.

Tabelle 3: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt ^{b, c, d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen [neo-]adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind) oder ▪ Letrozol oder ▪ Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromatasehemmer gekommen ist) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen < 65 Jahre: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen^f ▪ Patientinnen ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt ^{b, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor im Rahmen der (neo-)adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt wurden, sollte zwischen dem Absetzen des CDK4/6-Inhibitors und dem Nachweis des Rezidivs ein Intervall von mindestens 12 Monaten liegen.</p> <p>c. Seitens des G-BA wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen vorherigen adjuvanten endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.</p> <p>d. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen erhalten.</p> <p>e. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet bisher keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, ▫ eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht und ▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. <p>f. In die Studie INAVO120 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ER: Östrogenrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PIK3CA: Gen für katalytische Untereinheit (p110α) der PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha); pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (im Folgenden Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha) (PIK3CA)-mutiertem, Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit Mutation im Gen für die katalytische Untereinheit (p110 α), wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt (Kurzbezeichnung im Folgenden: Patientinnen und Patienten mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt ^{b, c, d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen [neo-]adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind) oder ▪ Letrozol oder ▪ Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromatasehemmer gekommen ist) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
2	Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt ^{b, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor im Rahmen der (neo-)adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt wurden, sollte zwischen dem Absetzen des CDK4/6-Inhibitors und dem Nachweis des Rezidivs ein Intervall von mindestens 12 Monaten liegen.</p> <p>c. Seitens des G-BA wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen vorherigen adjuvanten endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.</p> <p>d. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon erhalten.</p> <p>e. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet bisher keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, ▫ eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht, ▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. <p>ER: Östrogenrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor 2; PIK3CA: Gen für katalytische Untereinheit (p110α) der PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha); GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht der Festlegung des G-BA. Er beschränkt die zweckmäßige Vergleichstherapie in Modul 3 A des Dossiers auf die Wirkstoffkombinationen:

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Des Weiteren unterscheidet der pU nicht nach Geschlecht, d. h. er legt die identische zweckmäßige Vergleichstherapie für Frauen und Männer fest.

Damit schließt der pU die endokrinen Monotherapien sowie die Kombination aus Everolimus und Exemestan als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. Zur Begründung führt der pU in Modul 3 A des Dossiers an, dass die endokrinen Monotherapien in aktuellen Leitlinien nicht mehr oder nur in Einzelfällen empfohlen würden [2-5] und keine Standardbehandlung bei metastasiertem Brustkrebs mehr darstellten. Zudem lägen für die Monotherapien keine G-BA-Bewertungen und damit keine Feststellung eines patientenrelevanten Nutzens vor.

Die Argumentation des pU für die Fragestellung 1 (Frauen) wird nicht weiter kommentiert, da die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU ohne Konsequenz ist. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA wurden neben der vom pU vorgelegten Studie INAVO120 zum Vergleich mit Palbociclib + Fulvestrant keine weiteren relevanten Studien identifiziert (siehe Abschnitt I 3.1). Davon unbenommen hätte der pU in der vorliegenden Situation die Möglichkeit, eine Option aus den verschiedenen Alternativen des G-BA auszuwählen.

Für Fragestellung 2 (Männer) argumentiert der pU, dass zum einen bei endokriner Resistenz oder Vorbehandlung mit einem Aromataseinhibitor ein Substanzklassenwechsel empfohlen werde, wobei Fulvestrant als bevorzugter Kombinationspartner in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitor eingesetzt werden solle [4,6-8]. Zum anderen orientiere sich gemäß den aktuellen Leitlinien die Behandlung für Männer an den Empfehlungen für Frauen [9-13].

Fulvestrant ist in der vorliegenden Indikation nur für Frauen zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Fulvestrant in der Patientengruppe der Männer eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Laut den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich aus den Leitlinien vor dem Hintergrund einer insgesamt schlechten Evidenzlage jedoch nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Fulvestrant (+ GnRH-Analogon) nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den für Männer bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. Der Einschätzung des G-BA wird gefolgt.

Für Fragestellung 2 (Männer) führt die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dazu, dass der pU die Studie INAVO120 als relevant bewertet und für die Bewertung vorlegt. Die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie entspricht jedoch nicht der Festlegung des G-BA. Eine relevante Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA liegt nicht vor (siehe Abschnitt I 4.1).

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1: Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Inavolisib (Stand zum 15.05.2025)
- bibliografische Recherche zu Inavolisib (letzte Suche am 15.05.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Inavolisib (letzte Suche am 15.05.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Inavolisib (letzte Suche am 15.05.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Inavolisib (letzte Suche am 22.08.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
WO41554 (INAVO120 ^c)	ja	ja	nein	ja [14,15]	ja [16,17]	ja [18,19]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
INAVO120	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen ^b und Patienten ^c (≥ 18 Jahre) mit PIK3CA-mutiertem ^d , HR-positivem ^e , HER2- negativem ^f , lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ^g <ul style="list-style-type: none"> mit Rezidiv während oder ≤ 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten^h endokrinen Behandlung ECOG-PS ≤ 1 	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant (N = 161) Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (N = 164)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende Nachbeobachtung ⁱ : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Lost-to-Follow-up, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende	123 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Hong Kong, Italien, Kanada, Republik Korea, Malaysia, Neuseeland, Polen, Portugal, Russland, Singapur, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 01/2020–laufend Datenschnitte: 29.09.2023 ^j 15.11.2024 ^k	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen galten als postmenopausal, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: Alter ≥ 60 Jahre; Alter < 60 Jahre und 12 Monate Amenorrhoe plus Follikel-stimulierendes Hormon und Plasma- oder Serum-Östradiolspiegel im postmenopausalen Bereich gemäß lokaler Laborbestimmung ohne orale Verhütungspräparate, Hormonersatztherapie oder Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonist oder -Antagonist; dokumentierte bilaterale Oophorektomie (≥ 14 Tage vor Beginn der Studienbehandlung und vollständiger Erholung). Prämenopausale / perimenopausale Frauen müssen mit einem LHRH-Agonisten (z. B. Goserelin, Leuprolid) behandelt werden (ab ≥ 2 Wochen vor Behandlungsbeginn über den gesamten Zeitraum der Studienbehandlung).</p> <p>c. Für männliche Patienten wird eine Behandlung mit LHRH-Agonisten (z. B. Goserelin oder Leuprolid) empfohlen (ab ≥ 2 Wochen vor Behandlungsbeginn über den gesamten Zeitraum der Studienbehandlung).</p> <p>d. Die Tumoren wurden mittels des F1LCDx-Assays von Foundation Medicine, Inc auf PIK3CA-Mutationen untersucht. Blut- und Gewebeproben wurden in einem zentralen Testlabor untersucht, wenn ein Test vor Ort nicht möglich war.</p> <p>e. Dokumentierter ER+ / PR+ Tumor gemäß ASCO/CAP, definiert als $\geq 1\%$ der Tumorzellen, die bei der letzten Tumorbiopsie positiv gefärbt und lokal beurteilt wurden. In die Studie wurden insgesamt 6 Patientinnen und Patienten (jeweils 3 Patientinnen und Patienten pro Studienarm) mit ER- / PR+ Hormonrezeptorstatus eingeschlossen.</p> <p>f. Dokumentierter HER2-negativer Tumor gemäß ASCO/CAP, definiert als HER2-IHC-Score von 0 oder 1+, IHC-Score von 2+ mit negativem Fluoreszenz-, Chromogen- oder Silber-ISH, der auf das Fehlen einer HER2-Genamplifikation hinweist oder ein HER2/CEP17-Verhältnis von $< 2,0$ basierend auf der letzten Tumorbiopsie (lokal bewertet).</p> <p>g. Das Adenokarzinom musste histologisch oder zytologisch bestätigt sein und durfte nicht für eine chirurgische oder Strahlentherapie mit kurativer Absicht geeignet sein.</p> <p>h. Falls ein CDK4/6-Inhibitor Bestandteil der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie war, musste die Progression > 12 Monate nach Abschluss der Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor aufgetreten sein.</p> <p>i. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>j. präspezifizierte primäre Analyse für PFS (geplant nach 194 PFS-Ereignissen) und Interimsanalyse zum Gesamtüberleben</p> <p>k. präspezifizierte finale Analyse zum Gesamtüberleben (geplant nach 153 Todesfällen)</p> <p>ASCO: American Society of Clinical Oncology; CAP: College of American Pathologists; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CEP17: chromosome enumeration probe 17; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunohistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; PIK3CA: Gen für katalytische Untereinheit (p110α) der PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha); PR: Progesteron Rezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
INAVO120	<p>Inavolisib 9 mg 1-mal täglich, oral</p> <p>+</p> <p>Palbociclib 125 mg 1-mal täglich, oral an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus</p> <p>+</p> <p>Fulvestrant 500 mg/Tag, i. m. an den Tagen 1 und 15 des Zyklus 1 und anschließend an Tag 1 jedes weiteren 28- tägigen Behandlungszyklus</p>	<p>Placebo 1-mal täglich, oral</p> <p>+</p> <p>Palbociclib 125 mg 1-mal täglich, oral an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus</p> <p>+</p> <p>Fulvestrant 500 mg/Tag, i. m. an den Tagen 1 und 15 des Zyklus 1 und anschließend an Tag 1 jedes weiteren 28- tägigen Behandlungszyklus</p>
<p>Dosisanpassungen</p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassung einzelner Komponenten der Studienmedikation unabhängig voneinander und nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers^a ▪ bei Auftreten von UEs zunächst Dosisreduktion / -unterbrechung von Inavolisib, sofern diese nicht zweifelsfrei auf Palbociclib zurückzuführen sind <ul style="list-style-type: none"> ▫ bis zu 2 Dosisreduktionen von Inavolisib / Placebo bei Auftreten von UEs (Stufe 1: 6 mg, Stufe 2: 3 mg, jeweils 1-mal täglich)^b ▪ Dosisreduktion / -unterbrechung von Palbociclib gemäß lokaler Zulassung (bei Auftreten von für Palbociclib bekannten hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizitäten Grad ≥ 3) ▪ Unterbrechung jeglicher Komponente der Studienmedikation bis maximal 1 Zyklus (28 Tage)^c <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktion von Fulvestrant 		
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante endokrine Behandlung mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie bei metastasiertem Brustkrebs ▪ Fulvestrant und andere selektive Östrogenrezeptor-Degrader^d ▪ PI3K-, AKT-, mTOR-Inhibitoren ▪ Chemotherapie, Strahlentherapie oder eine andere Krebstherapie (≤ 2 Wochen vor Randomisierung) ▪ Strahlentherapie an ≥ 25 % des Knochenmarks ▪ hämatopoetische Stammzell- oder Knochenmarktransplantation ▪ chronische Kortikosteroidtherapie mit ≥ 10 mg Prednison pro Tag (oder Äquivalent) oder Immunsuppressiva bei chronischer Erkrankung ▪ starke CYP 3A4-Inhibitoren und -Induktoren (≤ 1 Woche oder 5 Arzneimittel-Eliminationshalbwertszeiten vor Beginn der Studienbehandlung, je nachdem, was länger ist) ▪ größere chirurgische Eingriffe / erhebliche traumatische Verletzungen (≤ 28 Tage vor Beginn der Studienbehandlung), kleinere chirurgische Eingriffe (≤ 7 Tage vor Beginn der Studienbehandlung) 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>Erforderlich oder empfohlen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prä- oder perimenopausale Patientinnen müssen eine Begleitbehandlung mit einem LHRH-Agonisten (Goserelin, Leuprolid, Triptorelin) ≥ 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung durchführen. ▪ bei männlichen Patienten wird eine Begleitbehandlung mit einem LHRH-Agonisten ≥ 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung empfohlen ▪ eine zusammengesetzte alkoholfreie Mundspülung mit Dexamethason (0,5 mg in 5 ml) zur Prophylaxe oder Behandlung von Stomatitis / Mukositis wird empfohlen <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Therapie nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers und gemäß lokaler Standards ▪ antihyperglykämische Therapie (Metformin) bei Patientinnen und Patienten mit Hyperglykämie ▪ Bisphosphonate oder Denosumab zur Behandlung von Knochenmetastasen oder Osteopenie / Osteoporose <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jegliche begleitende Krebstherapie (einschließlich Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie, biologische Therapie, Strahlentherapie^e oder pflanzliche Präparate) ▪ Hormonersatztherapie, topische Östrogene, Megestrolacetat, selektive Östrogenrezeptormodulatoren ▪ Quinidin oder andere Antiarrhythmika ▪ Strahlentherapie bei Krankheitsprogression^f ▪ Primärprophylaxe mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren ▪ starke CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren 	
	<p>a. Bei Auftreten von Toxizitäten aufgrund der Kombination aller 3 Wirkstoffe, zunächst Dosisreduktion von einem Wirkstoff (d. h. Inavolisib oder Palbociclib) und bei anhaltender Toxizität des anderen Wirkstoffs. Weitere Dosisreduktionen sind erlaubt.</p> <p>b. Sofern nach 2 Dosisreduktionen weiterhin bestimmte arzneimittelbedingte UEs auftreten, sollte Inavolisib / Placebo abgesetzt werden. Bei Auftreten von UE Grad 4 (nicht lebensbedrohlich) ist eine Reeskalation der Dosis auf die Ausgangsdosis oder in reduzierter Dosis möglich. Bei Auftreten von lebensbedrohlichen UE Grad 4 soll die Behandlung mit Inavolisib / Placebo dauerhaft abgebrochen werden.</p> <p>c. bei einer Unterbrechung der Studienbehandlung > 28 Tage (über einen Behandlungszyklus hinaus) soll die Studienbehandlung abgebrochen werden</p> <p>d. außer im neoadjuvanten Setting mit einer Behandlungsdauer ≤ 6 Monate</p> <p>e. außer zur Behandlung von Gehirnmetastasen und zur Behandlung von lokalen Symptomen (z. B. drohenden Frakturen); für nähere Ausführungen siehe Text zum Studiendesign</p> <p>f. Eine palliative Strahlentherapie zur Behandlung neuer Gehirnmetastasen bei systemischem Therapieansprechen ist erlaubt. Sonstige lokale Strahlentherapie ist nicht erlaubt, mit Ausnahme von Situationen, in denen eine lokale Strahlentherapie erforderlich ist und die Symptome gemäß Einschätzung der Prüferin / des Prüfers nicht durch Krankheitsprogression verursacht werden. Zudem darf das Strahlendfeld keine Läsionen umfassen.</p> <p>AKT: Protein Kinase B; CYP: Cytochrom P450; i. m.: intramuskulär; LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon; mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; PI3K: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Studiendesign

Die Studie INAVO120 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich der Wirkstoffkombination Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant mit Placebo + Palbociclib + Fulvestrant bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PIK3CA-mutiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Bei den Patientinnen und Patienten musste während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder bis maximal 12 Monate nach Abschluss dieser Behandlung ein Rezidiv aufgetreten sein. Falls ein CDK4/6-Inhibitor Bestandteil der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie war, musste die Progression dagegen > 12 Monate nach Abschluss der Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor aufgetreten sein. Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, der zum Zeitpunkt des Studieneintritts eine laufende systemische Behandlung erfordert, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 325 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant (N = 161) bzw. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (N = 164) randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen viszeraler Erkrankung (ja vs. nein), endokriner Resistenz (primär vs. sekundär) und Region (Nordamerika / Westeuropa vs. Asien vs. andere). Eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

Inavolisib ist ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem Mammakarzinom zugelassen. In die Studie konnten jedoch auch Patientinnen und Patienten mit ER-negativem, Progesteronrezeptor (PR)-positivem Mammakarzinom eingeschlossen werden. Pro Studienarm wurden jedoch nur 3 Patientinnen und Patienten mit dem Hormonrezeptorstatus ER- / PR+ eingeschlossen (siehe Tabelle 9), sodass diese Abweichung von der Zulassungspopulation ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung ist.

In die Studie wurden insgesamt nur 6 Männer eingeschlossen. Daher kann zur Bearbeitung von Fragestellung 1 (Frauen) die Gesamtpopulation der Studie herangezogen werden. Grundsätzlich wären auch Subgruppenanalysen nach Geschlecht verfügbar. In der vorliegenden Situation werden die Auswertungen der Gesamtpopulation herangezogen, weil davon ausgegangen wird, dass die wenigen eingeschlossenen Männer die Aussagesicherheit der Auswertungen für Frauen nicht relevant beeinträchtigen. Zudem stellt die Gesamtpopulation die Grundlage für die Subgruppenanalysen dar. Des Weiteren liegt für die Gesamtpopulation zum Endpunkt Gesamtüberleben eine stratifizierte Analyse vor, welche der für diesen Endpunkt präspezifizierten Analyse entspricht. Die Nutzenbewertung für Fragestellung 1 erfolgt daher auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie INAVO120.

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen gemäß den aktuellen Fachinformationen [20-22]. Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität, oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung durch die Patientin / den Patienten erfolgen. Ein Wechsel von der Vergleichstherapie zu einer Behandlung mit Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant war bis zum finalen Datenschnitt nicht möglich.

Lokale Strahlentherapien spielen in der vorliegenden Situation eine Rolle in der palliativen Behandlung beispielsweise von Knochenmetastasen. Laut den Angaben im Studienprotokoll war eine Strahlentherapie zur Behandlung einer Krankheitsprogression in der Regel nicht erlaubt. Eine lokale Strahlentherapie war aber anlassbezogen möglich, z. B. um drohende Knochenbrüche zu verhindern. Dabei sollten Läsionen, die zur Bestimmung der Krankheitsprogression vorgesehen waren, möglichst ausgespart werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte noch vor der Bestrahlung eine Tumorbeurteilung durchgeführt werden, weil die betreffenden Läsionen ab dem Zeitpunkt der Bestrahlung für die Bestimmung der Progression ungeeignet sind. Es stellt sich vor dem Hintergrund der Protokollfestlegungen die Frage, ob diese trotz des generellen Verbots den Patientinnen und Patienten in erforderlichen Situationen ausreichend zur Verfügung standen. Insgesamt wird aber davon ausgegangen, dass die festgelegten Ausnahmen einen adäquaten Einsatz von Strahlentherapien ermöglichen.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt durch den Prüfarzt gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), Version 1.1. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Datenschnitte

Die Studie INAVO120 ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch laufend. Es liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (29.09.2023)
Präspezifizierte primäre Analyse zum PFS (geplant nach 194 Ereignissen in der Gesamtpopulation) und Interimsanalyse zum Gesamtüberleben
- 2. Datenschnitt (15.11.2024)
Präspezifizierte finale Analyse zum Gesamtüberleben (geplant nach 153 Todesfällen in der Gesamtpopulation)

Der pU stellt in Modul 4 A zur Ableitung des Zusatznutzens für alle Endpunkte Ergebnisse zum 2. Datenschnitt dar. Ergänzend legt der pU Ergebnisse zum PFS und Gesamtüberleben für den

1. Datenschnitt vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum aktuellen 2. Datenschnitt vom 15.11.2024 herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
INAVO120	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost-to-Follow-up, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
skelettale Ereignisse	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	bis 3 Monate nach Krankheitsprogression oder bis zum Beginn einer Folgetherapie ^b , Studienende oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat)
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) ^a	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	bis 3 Monate nach Krankheitsprogression oder bis zum Beginn einer Folgetherapie ^b , Studienende oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat)
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs / schwere UEs ^c	bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder Beginn einer anderen Antitumorthherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) ^{d, e}
PRO-CTCAE	bis 3 Monate nach Krankheitsprogression oder bis zum Beginn einer Folgetherapie ^b , Studienende oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat)
<p>a. Keine Angaben des pU in Modul 4, laut Studienunterlagen wird der BPI-SF ebenfalls bis 3 Monate nach Progression erhoben.</p> <p>b. Bei Therapieabbruch aus anderen Gründen als Progression der Erkrankung wird die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte bis zur Krankheitsprogression oder Beginn einer Folgetherapie fortgesetzt.</p> <p>c. Operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. Bei Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit einer antihyperglykämischen Therapie im Studienverlauf sowie bei Patientinnen und Patienten mit Hyperglykämie-Ereignissen im Rahmen der 30-tägigen Nachbeobachtung, erfolgte die Nachbeobachtung bis maximal 3 Monate nach Abbruch der Studienmedikation, unabhängig vom Start einer neuen Antitumorthherapie.</p> <p>e. SUEs, bei denen der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation bestand, wurden über diesen Zeitraum hinaus nachbeobachtet.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis 3 Monate

nach Krankheitsprogression bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N ^a = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N ^a = 164
INAVO120		
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (11)	54 (11)
Altersgruppen, n (%)		
< 65	136 (84)	130 (79)
≥ 65	25 (16)	34 (21)
Geschlecht [w / m], %	97 / 3	> 99 / < 1
Geographische Region (IxRS), n (%)		
Asien	58 (36)	62 (38)
Nordamerika / Westeuropa	62 (39)	63 (38)
andere	41 (25)	39 (24)
ECOG-Status zu Studienbeginn		
0	100 (62)	106 (65)
1	60 (37)	58 (35)
fehlend	1 (< 1)	0 (0)
Postmenopausaler Status bei Randomisierung, n (%)		
nicht postmenopausal	52 (32)	52 (32)
postmenopausal	104 (65)	111 (68)
fehlend ^b	5 (3)	1 (< 1)
Viszerale Erkrankung (eCRF), n (%)		
nein	29 (18)	36 (22)
ja	132 (82)	128 (78)
Krankheitsstatus zu Studienbeginn, n (%)		
lokal fortgeschritten	1 (< 1)	2 (1)
metastasiert	160 (> 99)	162 (99)
Knochenmetastasen, n (%)		
nein	53 (33)	70 (43)
ja	108 (67)	94 (57)
Hormonrezeptorstatus, n (%)		
ER+ / PR+	113 (70)	113 (69)
ER+ / PR-	45 (28)	45 (27)
andere ^c	3 (2)	6 (4)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate ^d], Median [Min; Max]	49,7 [5,8; 339,0]	47,0 [1,3; 197,3]

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N ^a = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N ^a = 164
Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie, n (%)		
nein	29 (18)	27 (16)
ja	132 (82)	137 (84)
Vorherige (neo)adjuvante Therapie mit CDK4/6 Inhibitor, n (%)		
nein	159 (99)	163 (> 99)
ja	2 (1)	1 (< 1)
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie, n (%)		
unklar	1 (< 1)	1 (< 1)
ja	160 (> 99)	163 (> 99)
Therapieabbruch (alle Komponenten), n (%) ^e	111 (69)	144 (88)
Krankheitsprogression	85 (53)	129 (79)
UE	8 (5)	1 (< 1)
Patientenwunsch	4 (2)	4 (2)
Tod	7 (4)	4 (2)
Inavolisib / Placebo	111 (69)	144 (88)
Krankheitsprogression	86 (53)	130 (79)
UE	9 (6)	1 (< 1)
Patientenwunsch	5 (3)	4 (2)
Tod	6 (4)	3 (2)
Palbociclib	113 (70)	144 (88)
Krankheitsprogression	87 (54)	130 (79)
UE	10 (6)	0 (0)
Patientenwunsch	5 (3)	5 (3)
Tod	5 (3)	3 (2)
Fulvestrant	111 (69)	144 (88)
Krankheitsprogression	89 (55)	130 (79)
UE	6 (4)	0 (0)
Patientenwunsch	5 (3)	5 (3)
Tod	5 (3)	3 (2)
Studienabbruch, n (%) ^f	86 (53)	99 (60)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N ^a = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N ^a = 164
<p>a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. männliche Patienten</p> <p>c. insgesamt 6 Patientinnen (jeweils 3 Patientinnen / Patienten pro Studienarm) mit ER- / PR+ Hormonrezeptorstatus</p> <p>d. eigene Berechnung aus Angaben in Tagen (Tage x 12 / 365,25)</p> <p>e. 1 vs. 0 der randomisierten Patientinnen und Patienten haben nie die Therapie begonnen.</p> <p>f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Patientenwunsch (4 % vs. 9 %), Lost to follow-up (2 % vs. 3 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 44 % vs. Kontrollarm: 48 %).</p> <p>CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: Electronic Case Report Form; ER: Östrogenrezeptor; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PR: Progesteron Rezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Studienpopulation bestand fast ausschließlich aus Frauen. Insgesamt wurden nur 6 Männer eingeschlossen (5 im Interventionsarm und 1 im Vergleichsarm). Über 80 % der Studienpopulation waren jünger als 65 Jahre. Jeweils etwas mehr als ein Drittel der Patientinnen und Patienten stammten aus Asien bzw. aus Nordamerika / Westeuropa. Bei über 60 % der Frauen in der Studie lag ein postmenopausaler Status vor. Bei allen bis auf 3 Patientinnen und Patienten lag zu Studienbeginn eine metastasierte Erkrankung vor, wobei etwas über 60 % Knochenmetastasen und 80 % eine viszerale Erkrankung aufwiesen. Der Hormonrezeptorstatus war bei 97 % ER-positiv.

Nahezu alle Patientinnen und Patienten hatten bereits eine adjuvante oder neoadjuvante endokrine Therapie erhalten, wobei CDK4/6-Inhibitoren nur in 3 Fällen zum Einsatz kamen. Über 80 % hatten daneben eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Behandlung (jegliche Komponente) vorzeitig abgebrochen haben, unterscheidet sich zwischen den Behandlungsarmen um ca. 20 Prozentpunkte (69 % vs. 88 %). In der Regel wurden alle Wirkstoffe abgesetzt, wobei nicht klar ist, ob das Absetzen der Wirkstoffe gleichzeitig oder sequenziell erfolgte. Der häufigste Grund für einen Behandlungsabbruch war die Krankheitsprogression (53 % bis 55 % vs. 79 % der Patientinnen und Patienten).

Behandlungsdauer und endpunktspezifische Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere bzw. mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N = 164
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie / Endpunkt		
INAVO120		
Behandlungsdauer [Monate]		
Inavolisib / Placebo		
Median [Q1; Q3]	13,1 [7,3; 25,9]	7,5 [3,2; 14,8]
Mittelwert (SD)	16,8 (13,1)	10,9 (10,7)
Palbociclib		
Median [Q1; Q3]	13,8 [7,1; 25,8]	7,2 [3,2; 14,7]
Mittelwert (SD)	16,8 (12,9)	10,8 (10,7)
Fulvestrant		
Median [Q1; Q3]	14,1 [7,4; 26,3]	7,5 [3,6; 14,9]
Mittelwert (SD)	17,4 (13,0)	11,0 (10,7)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Q1; Q3]	34,2 [22,6; 42,4]	32,3 [20,6; 40,0]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität (skelettale Ereignisse, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, BPI-SF Item 3, EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
UEs / SUEs / schwere UEs ^{b, c}		
Median [Min; Max]	14,5 [0,1; 52,3]	8,1 [0,1; 53,9]
Mittelwert (SD)	17,8 [12,9]	11,5 [10,6]
PRO-CTCAE		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Studie	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N = 164
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie / Endpunkt		
<p>a. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die mediane Beobachtungsdauer (sowie Q1 und Q3) berechnet wurde. Der pU gibt lediglich an, dass die individuelle Beobachtungsdauer definiert ist als Zeit seit Randomisierung bis zum Tod oder bis zum letzten Zeitpunkt, für den bekannt war, dass die Patientin / der Patient noch lebte, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>b. Die Angaben zu Nebenwirkungen basieren auf 161 vs. 163 Patientinnen und Patienten. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die mediane Beobachtungsdauer (sowie Q1 und Q3) berechnet wurde. Der pU gibt lediglich an, dass die Beobachtungsdauer definiert ist als Zeit seit der 1. Gabe der Studienmedikation bis zum Datenschnitt, bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation, bis zum Rückzug der Einverständniserklärung, bis zum Beginn einer Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>c. Bei Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit einer antihyperglykämischen Therapie im Studienverlauf sowie bei Patientinnen und Patienten mit Hyperglykämie-Ereignissen im Rahmen der 30-tägigen Nachbeobachtung, erfolgte die Nachbeobachtung bis maximal 3 Monate nach Abbruch der Studienmedikation, unabhängig vom Start einer neuen Antitumorthherapie.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Der pU hat nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie INAVO120 Angaben zur Beobachtungsdauer gemacht. Sie fehlen für alle patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Da die Erhebung dieser Endpunkte aber spätestens 3 Monate nach einer Krankheitsprogression endete, ist von maßgeblichen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen auszugehen: Laut den Angaben in Modul 4 A des Dossiers betrug die mediane Zeit bis Krankheitsprogression oder Tod zum 2. Datenschnitt 17,2 Monate vs. 7,3 Monate. Gleiches gilt auch für die Beobachtungsdauer von Endpunkten zu Nebenwirkungen, die bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben wurden (siehe Tabelle 8).

Folgetherapien nach Absetzen der Studienmedikation

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben. Die Angaben beziehen sich auf die erste Folgetherapie nach Absetzen der Studienmedikation (Zweitlinie).

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien in der Zweitlinie – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N = 164
INAVO120		
Gesamt	83 (51,6)	109 (66,5)
Chemotherapie	46 (55,4) ^a	79 (72,5) ^a
Capecitabin	26 (31,3)	37 (33,9)
Paclitaxel	12 (14,5)	20 (18,3)
Doxorubicin	2 (2,4)	4 (3,7)
Carboplatin	2 (2,4)	4 (3,7)
Gemcitabin	3 (3,6)	8 (7,3)
Eribulin	1 (1,2)	6 (5,5)
Vinorelbin	1 (1,2)	3 (2,8)
Antihormonelle Therapie	26 (31,3)	31 (28,4)
Aromatase-Inhibitor	16 (19,3)	20 (18,3)
Selektive Estrogenrezeptor Degradier	10 (12,0)	10 (9,2)
LHRH-Agonist	3 (3,6)	2 (1,8)
Tamoxifen	1 (1,2)	1 (0,9)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	1 (1,2)	1 (0,9)
Trastuzumab deruxtecan	0 (0)	1 (0,9)
DB 1303	1 (1,2)	0 (0)
Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor	8 (9,6)	5 (4,6)
Abemaciclib	2 (2,4)	0 (0)
Ribociclib	1 (1,2)	5 (4,6)
Palbociclib	5 (6,0)	0 (0)
mTOR-Inhibitor	8 (9,6)	10 (9,2)
Everolimus	8 (9,6)	10 (9,2)
PI3K-Inhibitor	5 (6,0)	11 (10,1)
Alpelisib	5 (6,0)	9 (8,3)
LOXO-783	0 (0)	1 (0,9)
RLY 2608	0 (0)	1 (0,9)
PARP-Inhibitor	2 (2,4)	2 (1,8)
Olaparib	2 (2,4)	2 (1,8)
Antineovaskuläres Mittel	3 (3,6)	6 (5,5)
Bevacizumab	2 (2,4)	6 (5,5)
Rivoceranib	1 (1,2)	0 (0)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien in der Zweitlinie – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N = 164
Immuntherapien	2 (2,4)	3 (2,8)
Pembrolizumab	1 (1,2)	3 (2,8)
Nivolumab	1 (1,2)	0 (0)
Sonstige	6 (7,2)	3 (2,8)
Methotrexat	1 (1,2)	0 (0)
Nicht näher spezifizierte pflanzliche und traditionelle Präparate	4 (4,8)	2 (1,8)
Megestrol acetat	1 (1,2)	0 (0)
Chidamid	0 (0)	1 (0,9)
a. Alle nachfolgenden Prozentangaben: basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie.		
LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon; mTOR: Mammalian target of rapamycin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PARP: Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie INAVO120 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Im Interventionsarm erhielten 83 (51,6 %) der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie, im Vergleichsarm waren es 109 (66,5 %). Es wird davon ausgegangen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression (90 vs. 133) eine systemische Folgetherapie erhalten hat. In der Studie INAVO120 sind die Patientinnen und Patienten bereits adjuvant mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt und haben in der Erstlinie in beiden Studienarmen sowohl einen CDK4/6-Inhibitor als auch Fulvestrant erhalten. In Leitlinien wird keine einheitliche Empfehlung zu Folgetherapien gegeben. Je nach Vorbehandlung kommen Alpelisib, Trastuzumab deruxtecan und weitere endokrine Therapien oder Chemotherapien mit einer Reihe verschiedener Wirkstoffe infrage [6,10,11]. Dabei werden keine genauen Angaben gemacht, in welchen Fällen eine Chemotherapie gegenüber einer endokrinen Therapie zu bevorzugen ist. Die ESMO-Guideline [23] empfiehlt eine Chemotherapie insbesondere bei Gefahr eines bevorstehenden Organversagens und bei Progression nach mehreren Linien endokriner Therapie.

Die häufigsten Folgetherapien in der Studie INAVO120 in der Zweitlinie waren Chemotherapien, wobei diese im Interventionsarm seltener verabreicht wurden als im Vergleichsarm (55,4 % vs. 72,5 % aller Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie). Am

häufigsten eingesetzt wurden dabei Capecitabin (31,3% vs. 33,9 %) und Paclitaxel (14,5 % vs. 18,3 %). Andere Chemotherapeutika kamen nur vereinzelt zum Einsatz. Abseits der Chemotherapien waren antihormonelle Therapien (31,3 % vs. 28,4 %), insbesondere Aromataseinhibitoren und selektive Östrogenrezeptor-Degrader, die häufigsten Wirkstoffgruppen in der Zweitlinie. Andere Wirkstoffe wie CDK4/6-Inhibitoren, zielgerichtete Therapien und Immuntherapien wurden nur vereinzelt als Folgetherapie eingesetzt.

Laut Patientencharakteristika in Modul 4 A des Dossiers wurden Aromataseinhibitoren adjuvant bei ca. 40 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt, Tamoxifen bei knapp 50 % und eine Kombination beider bei 11 %. Insofern ist nachvollziehbar, dass Aromataseinhibitoren bei 19 % der Patientinnen und Patienten mit Zweitlinientherapie eingesetzt wurden.

Der PIK3CA-Inhibitor Alpelisib wurde in der Studie INAVO120 bei 6,0% bzw. 8,3% aller Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie verabreicht. Alpelisib kommt laut aktuellen Leitlinien grundsätzlich in der Zweitlinie bei Patientinnen und Patienten mit PIK3CA-Mutation infrage, jedoch als eine von mehreren Therapieoptionen [11,23,24]. In der aktuellen ESMO-Guideline wird darauf hingewiesen, dass der Einsatz von Alpelisib aufgrund seiner Toxizität anhand von Vorbehandlung und Komorbiditäten sorgfältig abgewogen werden muss [23]. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Alpelisib wurde bei Patientinnen mit Krankheitsprogression im Anschluss an eine endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium ein geringerer Nutzen der Kombination von Alpelisib + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant festgestellt [25,26]. Mit Hinblick darauf wird nicht davon ausgegangen, dass Alpelisib für einen wesentlich höheren Anteil der Patientinnen und Patienten eine geeignete Folgetherapie darstellt. Davon unabhängig ist Alpelisib seit 2021 in Deutschland nicht mehr verfügbar.

Trastuzumab deruxtecan ist laut der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zur Endokrin-basierten und zielgerichteten Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eine Therapieoption für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom mit HER2-low- oder HER2-ultralow-Status, die eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt [24,27]. Mit der Studie DESTINY-Breast06 [28] liegt Evidenz für Trastuzumab deruxtecan nach endokriner Therapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor vor, die Vorteile in Bezug auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nach ärztlicher Maßgabe) zeigt [29]. Allerdings waren nur wenige Patientinnen und Patienten in der Studie in der Erstlinie mit einer Kombination aus endokrinen Therapien und CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelt. In die Studie INAVO120 wurden entsprechende Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Es ist jedoch unklar, wie hoch der Anteil von Patientinnen und Patienten mit HER2-low und HER2-ultralow-Mammakarzinomen in der Studie INAVO120 ist und für wie viele Patientinnen und

Patienten eine endokrine Therapie in der Zweitlinie nicht mehr infrage kommt. In der Studie INAVO120 erhielt in der Zweitlinie eine Person Trastuzumab deruxtecan als Folgetherapie. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass Trastuzumab deruxtecan für einen höheren Anteil von Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen der Studie INAVO120 eine geeignete Folgetherapie darstellt. Es ist jedoch unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten dies der Fall ist.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die meisten Patientinnen und Patienten in der Studie INAVO120 eine leitliniengerechte Folgetherapie erhalten haben.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
INAVO120	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie INAVO120 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU diskutiert die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anhand der Patientencharakteristika Alter, Herkunft, menopausaler Status, ECOG-PS und viszerale Erkrankung in der Studie INAVO120 im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassend sei die Studienpopulation der Studie INAVO120 sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter, Ethnie und menopausaler Status als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-Status und Metastasierung hinreichend vergleichbar zum deutschen Versorgungskontext von Patientinnen und Patienten mit PIK3CA-mutiertem, Hormonrezeptor-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 seien durch die Selektion eines Hochrisikokollektivs bedingt, welches in der Studie INAVO120 untersucht werde.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - symptomatische skelettale Ereignisse
 - Symptomatik, erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) (Symptomskalen)
 - Stärkster Schmerz, erhoben mittels Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) Item 3
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Patient-reported Outcome – CTCAE (PRO-CTCAE)
 - Stomatitis (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - Hyperglykämie (PT, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatische skelettale Ereignisse	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Stomatitis (PT, UEs)	Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^{a, b}
INAVO120	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.

b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Appetit vermindert (PT, UEs), Nichtinfektiöse Diarrhö (SMQ, UEs), Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs).

c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe den Abschnitt Anmerkungen zu einzelnen patientenrelevanten Endpunkten

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu einzelnen patientenrelevanten Endpunkten

Symptomatische skelettale Ereignisse

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

- pathologische Fraktur,
- Strahlentherapie am Knochen,
- krebsbedingte Operation am Knochen und
- Rückenmarkskompression.

Grundsätzlich ist der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse für die Nutzenbewertung relevant. Im Dossier des pU fehlen jedoch für die Studie INAVO120 Angaben zum Auftreten der einzelnen Teilkomponenten. Diese Angaben sind zur Beurteilung der Ergebnisse dieses Endpunkts notwendig, um beispielsweise Aussagen über die Effektrichtung der Teilkomponenten machen zu können.

Des Weiteren ist aus den vorliegenden Angaben unklar, ob die vorliegende Operationalisierung tatsächlich symptomatische skelettale Ereignisse abbildet. So ist beispielsweise in der Beschreibung der Operationalisierung nicht enthalten, ob alle pathologischen Frakturen auch symptomatisch waren.

Des Weiteren ist gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls der Einsatz lokaler Strahlentherapie an bestimmte Bedingungen bzw. zusätzliche Konsultationen gebunden. So ist im Studienprotokoll unter anderem beschrieben, dass lokale Radiotherapien auch deshalb möglichst vermieden werden sollen, da sie die Unterscheidung neuer symptomatischer Schmerzereignisse oder die Verschlechterung lytischer Knochenläsionen von einem Progress der Erkrankung erschweren. In bestimmten Konstellationen soll daher bei Patientinnen und Patienten für den Endpunkt skelettale Ereignisse eine Zensurierung erfolgen, wenn sie eine palliative Strahlenbehandlung erhalten haben. Letztlich bleibt anhand dieser Festlegungen unklar, ob alle relevanten Ereignisse in die Analyse eingegangen sind.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten werden die Ergebnisse zum Endpunkt skelettale Ereignisse nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Patientenberichtete Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten nicht verwertbar

Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, [jeweils erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23]; Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]; stärkster Schmerz [Item 3 des BPI-SF]) sowohl Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch Auswertungen zur Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor. Die Erhebung sollte jeweils zu Beginn prädefinierter Behandlungszyklen erfolgen. Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die Rückläufe schon frühzeitig zu gering sind und sich zwischen den Behandlungsarmen stark unterscheiden. Die Rückläufe lagen für den EORTC QLQ-C30, die EQ-5D VAS und den BPI-SF nur in den ersten 2 Folgerhebungen, d. h. bis 2 Monate nach Studienbeginn, über 80 %. Ab der 3. Folgerhebung nach Studienbeginn (Monat 5) unterscheiden sich die Rückläufe zwischen den Studienarmen stark und sinken zudem im Vergleichsarm auf unter 70 %. Für den EORTC QLQ-BR23 gilt dies aufgrund der geringeren Erhebungsfrequenz bereits ab der

1. Folgeerhebung, die im Monat 5 nach Randomisierung stattfand. Dies zeigt sich auch bei der Betrachtung der vom pU in Modul 4 A vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung). Insbesondere im Vergleichsarm treten Zensierungen in erheblichem Ausmaß in den ersten 3 Monaten auf. Insgesamt sind die Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten in der vorliegenden Datensituation nicht verwertbar.

Stärkster Schmerz (Item 3 des BPI-SF)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz, erhoben über Item 3 des BPI-SF, stellt der pU in Modul 4 A des Dossiers keine Ergebnisse dar. Dies begründet er damit, dass das Instrument mit einem falschen Zeitbezug erhoben worden sei: 7 Tage anstelle von 24 Stunden, die das Auswertungsmanual des BPI-SF vorsehe. Allerdings ist dieses Item auch in der umfangreicheren „long form“ des BPI enthalten, für die das Auswertungsmanual eine Recallzeit von 7 Tagen angibt [30,31]. Daher wäre der abweichende Zeitbezug allein kein Grund, die Daten auszuschließen. Wie oben beschrieben, sind die Daten jedoch nicht verwertbar.

Endpunkte zu Nebenwirkungen

PRO-CTCAE

Gemäß Studienprotokoll wurden in der Studie INAVO120 Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben. Insgesamt stellt das System PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar. Das System umfasst insgesamt 78 symptomatische UEs des CTCAE-Systems, die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden. Der Auswahlprozess sollte a priori geplant und transparent durchgeführt werden. Die Auswahl der einzelnen symptomatischen UEs muss nachvollziehbar sein, z. B. die Erfassung aller wichtigen potenziellen Nebenwirkungen der Wirkstoffe im Interventions- und Kontrollarm. Zur ausführlichen Beschreibung des PRO-CTCAE Systems siehe die entsprechenden Ausführungen in der Nutzenbewertung A20-87 [32]. Gemäß Studienprotokoll sollten in der Studie INAVO120 aus dem PRO-CTCAE-System 7 symptomatische UEs erhoben werden:

- Diarrhö
- Übelkeit
- Erbrechen
- Appetit vermindert
- Fatigue
- Geschwüre im Mund
- Hautausschlag

Zusätzlich wurde 1 Item zur generellen Belastung durch Nebenwirkungen abgefragt. Für die symptomatischen UEs wurden Auftreten, Häufigkeit, Schweregrad und / oder Ausmaß der Beeinträchtigung des täglichen Lebens erhoben.

Im Modul 4 A legt der pU keine Angaben zum PRO-CTCAE vor. Im Studienprotokoll wird die Auswahl dieser 7 UEs damit begründet, dass sie hervorstechende Symptome für die Behandlung mit Inavolisib, Palbociclib und Fulvestrant seien. Genauere Angaben zu seinem Vorgehen, beispielsweise zur Recherche oder der Art der gesichteten Dokumente, macht der pU nicht. Ansätze für eine Auswahl der Items sind bei Tolstrup [33] oder Taarnhøj [34] beschrieben (siehe auch A20-87 [32]). Es lässt sich insgesamt nicht erkennen, nach welchen Kriterien die Items ausgewählt wurden und ob Nebenwirkungen von Inavolisib, Palbociclib oder Fulvestrant hinreichend abgebildet sind.

Insgesamt wird der Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses und der nicht nachvollziehbaren Auswahl der Items zur Abbildung der symptomatischen UEs von Inavolisib, Palbociclib und Fulvestrant nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Andere Endpunkte zu Nebenwirkungen

Für Endpunkte zu Nebenwirkungen mit 0 Ereignissen in einem Studienarm liegen keine Angaben zur Effektschätzung der Ereigniszeitanalysen vor. Eine Möglichkeit, in solchen Situationen Punkt- und Intervallschätzung aus einer Ereigniszeitanalyse zu erhalten, bietet die Firth-Korrektur zum Cox-Modell [35-38] in Kombination mit Profile-Likelihood-Methoden für die 95 %-Konfidenzintervalle.

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtüberleben	Symptomatische skelettale Ereignisse		Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Stomatitis (PT, UEs)	Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^{a, b}
INAVO120	N	N	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	H ^d	H ^d	N ^e	– ^c	H ^d	H ^d	H ^d	

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.

b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Appetit vermindert (PT, UEs), Nichtinfektiöse Diarrhö (SMQ, UEs), Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs).

c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung

d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen

e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgender Textabschnitt).

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen mit Ausnahme von Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils als hoch bewertet. Die geplante Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug bei diesen Endpunkten 30 Tage. Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe (maßgeblich durch die Krankheitsprogression) gesteuert, welche sich deutlich zwischen den Therapiearmen unterscheiden (siehe Tabelle 9). Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen

Krankheitsprogression und diesen Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant mit Placebo + Palbociclib + Fulvestrant bei Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu allen Endpunkten sind in I Anhang B dargestellt. Eine Auflistung der häufigen UEs in der Studie INAVO120 befindet sich in I Anhang C.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Palbociclib + Fulvestrant		Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
INAVO120					
Mortalität					
Gesamtüberleben	161	34,0 [28,4; 44,8] 72 (44,7)	164	27,0 [22,8; 38,7] 82 (50,0)	0,67 [0,48; 0,94]; 0,019
Morbidität					
symptomatische skelettale Ereignisse				keine geeigneten Daten ^b	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, Symptomskalen)				keine geeigneten Daten ^b	
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)				keine geeigneten Daten ^b	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)				keine geeigneten Daten ^b	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)				keine geeigneten Daten ^b	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	161	k. A. 161 (100,0)	163	k. A. 163 (100,0)	–
SUEs	161	k. A. 44 (27,3)	163	k. A. 22 (13,5)	1,64 [0,98; 2,74]; 0,058
schwere UEs ^c	161	k. A. 148 (91,9)	163	k. A. 140 (85,9)	1,14 [0,90; 1,44]; 0,276
Abbruch wegen UEs ^d	161	k. A. 14 (8,7)	163	k. A. 1 (0,6)	12,72 [1,67; 96,95]; 0,002
PRO-CTCAE				keine geeigneten Daten ^b	
Stomatitis (PT, UEs)	161	k. A. 57 (35,4)	163	k. A. 30 (18,4)	2,07 [1,33; 3,22]; 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Palbociclib + Fulvestrant		Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^c)	161	k. A. 9 (5,6)	163	k. A. 0 (0)	–; 0,003
Appetit vermindert (PT, UEs)	161	k. A. 44 (27,3)	163	k. A. 18 (11,0)	2,30 [1,33; 3,99]; 0,002
Nichtinfektiöse Diarrhö (SMQ, UEs)	161	k. A. 84 (52,2)	163	k. A. 26 (16,0)	3,73 [2,40; 5,79]; < 0,001
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs ^c)	161	k. A. 14 (8,7)	163	k. A. 5 (3,1)	2,95 [1,06; 8,20]; 0,029
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^c)	161	k. A. 20 (12,4)	163	k. A. 5 (3,1)	3,64 [1,36; 9,75]; 0,006
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^c)	161	k. A. 18 (11,2)	163	k. A. 4 (2,5)	4,12 [1,39; 12,21]; 0,006
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; bei den Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils stratifiziert nach Viszerale Erkrankungen, Endokrine Resistenz und Geografische Region, bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen jeweils unstratifiziert</p> <p>b. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>d. Abbruch jeglicher Komponenten der Studienmedikation</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für die Endpunkte zu Nebenwirkungen aufgrund des hohen

Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 3.2.4). Für die Altersgruppe < 65 Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre ergibt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse; Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, Symptomskalen); stärkster Schmerz, erhoben mittels Item 3 des BPI-SF; Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS

Für die Endpunkte zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich für alle Endpunkte dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal menopausaler Status vor (siehe Abschnitt I 3.2.4). Für nicht-postmenopausale Patientinnen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, für postmenopausale Patientinnen ergibt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

PRO-CTCAE

Für PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für PRO-CTCAE damit nicht belegt.

Stomatitis (UEs)

Für den Endpunkt Stomatitis (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

Hyperglykämie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Hyperglykämie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

Weitere spezifische UEs

Für die Endpunkte Appetit vermindert (UEs), Nichtinfektiöse Diarrhö (UEs), Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

Für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale viszerale Erkrankung und menopausaler Status vor.

Allerdings sind die Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt nicht interpretierbar (siehe Abschnitt I 3.2.4). Daher werden zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse für die Gesamtpopulation herangezogen.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- viszerale Erkrankung (ja vs. nein)
- menopausaler Status (nicht postmenopausal vs. postmenopausal; zur Operationalisierung siehe Tabelle 6)

Das Merkmal viszerale Erkrankung wird als Maß für die Schwere der Erkrankung angesehen. Die Betrachtung des Merkmals menopausaler Status ist zusätzlich explizit vom Auftrag des G-BA umfasst. Die Auswertungen hierzu waren vom pU im Dossier vorzulegen.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Kaplan-Meier-Kurven zu allen Subgruppenanalysen, die in die Ableitung des Zusatznutzens eingehen, sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Palbociclib + Fulvestrant		Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p- Wert ^b
INAVO120						
Gesamtüberleben						
Alter						
< 65 Jahre	136	36,0 [29,5; n. b.] 59 (43,4)	130	26,8 [22,3; 36,0] 68 (52,3)	0,65 [0,46; 0,92]	0,015
≥ 65 Jahre	25	14,4 [9,1; n. b.] 13 (52,0)	34	n. e. [16,6; n. b.] 14 (41,2)	1,65 [0,77; 3,51]	0,191
					Interaktion ^c :	0,033
SUEs						
menopausaler Status						
nicht postmenopausal	52	k. A. 13 (25,0)	52	k. A. 1 (1,9)	8,45 [1,09; 65,85]	0,016
postmenopausal	104	k. A. 29 (27,9)	110	k. A. 21 (19,1)	1,24 [0,71; 2,19]	0,447
					Interaktion ^c :	0,017
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs^d)						
viszerale Erkrankung						
nein	29	k. A. 3 (10,3)	36	k. A. 4 (11,1)	0,71 [0,15; 3,28]	0,658
ja	132	k. A. 17 (12,9)	127	k. A. 1 (0,8)	15,14 [2,01; 113,98]	< 0,001
					Interaktion ^c :	0,010
menopausaler Status						
nicht - postmenopausal	52	k. A. 8 (15,4)	52	k. A. 0 (0)	–	0,009
postmenopausal	104	k. A. 12 (11,5)	110	k. A. 5 (4,5)	2,32 [0,82; 6,63]	0,104
					Interaktion ^c :	0,042

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant		Placebo + Palbociclib + Fulvestrant		Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p- Wert ^b
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; unstratifiziert b. Log-Rank-Test; unstratifiziert c. Interaktionstestung: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm; Likelihood Ratio Test d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Alter: < 65 Jahre

Für Patientinnen und Patienten im Alter unter 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

Alter: ≥ 65 Jahre

Für Patientinnen und Patienten im Alter ab 65 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Menopausaler Status: nicht postmenopausal

Für nicht postmenopausale Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant. Es

ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant.

Menopausaler Status: postmenopausal

Für postmenopausale Patientinnen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)

Viszerale Erkrankung: nein

Für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Viszerale Erkrankung: ja

Für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant.

Menopausaler Status: nicht postmenopausal

Für nicht -postmenopausale Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant.

Menopausaler Status: postmenopausal

Für postmenopausale Patientinnen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) eine Effektmodifikation durch 2 Subgruppenmerkmale vorliegt, wäre zur Interpretation eine Auswertung separat für jeden Schweregrad getrennt nach menopausalem Status nötig. Eine solche Analyse liegt im Dossier des pU nicht vor. Damit sind die vorliegenden Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt nicht interpretierbar. Deshalb werden zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen (siehe Abschnitt I 3.2.3). Die Subgruppenergebnisse für den Endpunkt werden in den Tabellen zur Ableitung des Zusatznutzens nicht mehr dargestellt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [39].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbrüche wegen UEs

Für den Endpunkt Abbrüche wegen UEs liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Alter		
< 65 Jahre	36,0 vs. 26,8 43,4 % vs. 52,3 % HR: 0,65 [0,46; 0,92]; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	14,4 vs. n. e. Monate 52,0 % vs. 41,2 % HR: 1,65 [0,77; 3,51]; p = 0,191	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs		
menopausaler Status		
nicht postmenopausal	k. A. vs. k. A. 25,0 % vs. 1,9 % HR: 8,45 [1,09; 65,85]; HR: 0,12 [0,02; 0,92] ^d ; p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
postmenopausal	k. A. vs. k. A. 27,9 % vs. 19,1 % HR: 1,24 [0,71; 2,19]; p = 0,447	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	k. A. vs. k. A. 91,9 % vs. 85,9 % HR: 1,14 [0,90; 1,44]; p = 0,276	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Abbruch wegen UEs	k. A. vs. k. A. 8,7 % vs. 0,6 % HR: 12,72 [1,67; 96,95]; HR: 0,08 [0,01; 0,60] ^d ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Stomatitis (UEs)	k. A. vs. k. A. 35,4 % vs. 18,4 % HR: 2,07 [1,33; 3,22]; HR: 0,48 [0,31; 0,75] ^d ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hyperglykämie (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. 5,6 % vs. 0 % HR: – p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Appetit vermindert (UEs)	k. A. vs. k. A. 27,3 % vs. 11,0 % HR: 2,30 [1,33; 3,99]; HR: 0,43 [0,25; 0,75] ^d ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
nichtinfektiöse Diarrhö (UEs)	k. A. vs. k. A. 52,2 % vs. 16,0 % HR: 3,73 [2,40; 5,79]; HR: 0,27 [0,17; 0,42] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. 8,7 % vs. 3,1 % HR: 2,95 [1,06; 8,20]; HR: 0,34 [0,12; 0,94] ^d ; p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. 12,4 % vs. 3,1 % HR: 3,64 [1,36; 9,75]; HR: 0,27 [0,10; 0,74] ^d ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. 11,2 % vs. 2,5 % HR: 4,12 [1,39; 12,21]; HR: 0,24 [0,08; 0,72] ^d ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechnet; n. e.: nicht erreicht; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Palbociclib + Fulvestrant

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs <ul style="list-style-type: none"> ▫ menopausaler Status (nicht postmenopausal) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Hyperglykämie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Thrombozytenzahl vermindert: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Stomatitis: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Appetit vermindert: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ nichtinfektiöse Diarrhö: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor.	
PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Studie INAVO120 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen im Alter von < 65 Jahren ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß. Gleichzeitig zeigen sich für die Gesamtrate der SUEs (bei nicht postmenopausalen Patientinnen) sowie für mehrere spezifische UEs der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von geringem bis erheblichem Ausmaß. Aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter beim Endpunkt Gesamtüberleben wird der Zusatznutzen getrennt nach Altersgruppen abgeleitet.

Für Patientinnen im Alter von < 65 Jahren stellen die Nachteile bei verschiedenen UE-Endpunkten den beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben nicht vollständig infrage. Zusammenfassend ergibt sich für diese Altersgruppe ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Palbociclib + Fulvestrant.

Für Patientinnen im Alter von ≥ 65 Jahren zeigen sich keine positiven Effekte von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Placebo + Palbociclib + Fulvestrant. Gleichzeitig zeigen sich mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von geringem bis erheblichem Ausmaß, insbesondere bei schweren / schwerwiegenden spezifischen UEs. Diese sind aber nicht ausreichend, um daraus einen geringeren Nutzen abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant gegenüber Palbociclib + Fulvestrant ist somit für Patientinnen im Alter von ≥ 65 Jahren nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in seinem Dossier keine separate Bewertung für Frauen und Männer vornimmt und auch nicht nach Altersgruppen unterscheidet, sondern übergreifend einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

I 4 Fragestellung 2: Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Inavolisib (Stand zum 15.05.2025)
- bibliografische Recherche zu Inavolisib (letzte Suche am 15.05.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Inavolisib (letzte Suche am 15.05.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Inavolisib (letzte Suche am 15.05.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Inavolisib (letzte Suche am 22.08.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU schließt für Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die Studie INAVO120 ein. Die Studie ist in Abschnitt I 3.1.2 ausführlich beschrieben.

In der Studie INAVO120 wurde Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant mit Placebo + Palbociclib + Fulvestrant verglichen. Wie in Kapitel I 2 beschrieben, hat der G-BA für Fragestellung 2 jedoch Tamoxifen oder Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Die Therapie im Vergleichsarm der Studie INAVO120 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Unabhängig davon sind in der Studie INAVO120 nur 6 Männer eingeschlossen (5 im Interventions- und 1 im Vergleichsarm).

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs liegen keine

geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in seinem Dossier keine separate Bewertung für Frauen und Männer vornimmt, sondern geschlechtsübergreifend einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt ^{b, c, d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen [neo-]adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind) oder ▪ Letrozol oder ▪ Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen < 65 Jahre: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen^f ▪ Patientinnen ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt ^{b, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor im Rahmen der (neo-)adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt wurden, sollte zwischen dem Absetzen des CDK4/6-Inhibitors und dem Nachweis des Rezidivs ein Intervall von mindestens 12 Monaten liegen.</p> <p>c. Seitens des G-BA wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen vorherigen adjuvanten endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.</p> <p>d. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon erhalten.</p> <p>e. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet bisher keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, ▫ eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht und ▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. <p>f. In die Studie INAVO120 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ER: Östrogenrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PIK3CA: Gen für katalytische Untereinheit (p110α) der PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha); pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome; Version 2024.1 [online]. 2024. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/AGO_2024D_Gesamtdatei.pdf.
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). Breast 2024; 76: 103756. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756>.
4. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4; AWMF-Registernummer 032-045OL [online]. 2021. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
5. Gennari A, André F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. 2021; 32(12): 1475-1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome; 2025; Version 1 [online]. 2025. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2025/AGO_2025D_Gesamtdatei.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. 2023.
8. Gennari A, André F, Barrios CH 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 [online]. 2025. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/hr-positive-her2-negative-metastatic-breast-cancer>.

9. Deutsche Gesellschaft für Haematologie und medizinische Onkologie. Mammakarzinom des Mannes. Leitlinie [online]. 2016. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@guideline/html/index.html>.
10. Deutsche Gesellschaft für Haematologie und medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
11. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 5.02; AWMF-Registernummer 032-045OL; Konsultationsfassung [online]. 2025. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_5.02_Konsultationsfassung.pdf.
12. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020; 38(16): 1849-1863. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03120>.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer; Version 4.2025 [online]. 2025. URL: <https://www.nccn.org>.
14. F. Hoffmann-La Roche. 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; Study WO41554 (INAVO120); Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
15. F. Hoffmann-La Roche. 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; Study WO41554 (INAVO120); Update Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2025.
16. F. Hoffmann-La Roche. 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 [online]. [Zugriff: 26.08.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002455-42.

17. Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs Placebo + Palbociclib + Fulvestrant in Participants With PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (INAVO120) [online]. 2025 [Zugriff: 26.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04191499>.
18. Turner NC, Im SA, Saura C et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2024; 391(17): 1584-1596.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404625>.
19. Jhaveri KL, Im SA, Saura C et al. Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2025; 393(2): 151-161.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501796>.
20. Roche. Itovebi [online]. 07.2025 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. Pfizer. IBRANCE 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten [online]. 10.2024 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung [online]. 05.2025 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Gennari A, Andre F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2021; 32(12): 1475-1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
24. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2025/D_PDF/AGO_2025D_18_Endokrine_und_zielger_Therapie_met.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alpelisib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-81_alpelisib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) [online]. 2021 [Zugriff: 22.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4706/2021-02-18_AM-RL-XII_Alpelisib_D-574_BAnz.pdf.
27. Daiichi-Sankyo. Enhertu 100 mg; Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2025 [Zugriff: 03.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

28. Bardia A, Hu X, Dent R et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2024; 391(22): 2110-2122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407086>.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom); Addendum zum Projekt A25-54 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-116>.
30. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory [online]. 1991 [Zugriff: 10.10.2025]. URL: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI-Long_English_SAMPLE.pdf.
31. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory User Guide [online]. 2009 [Zugriff: 10.10.2025]. URL: https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
33. Tolstrup LK, Bastholt L, Zwisler AD et al. Selection of patient reported outcomes questions reflecting symptoms for patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. J Patient Rep Outcomes 2019; 3(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0111-8>.
34. Taarnhoj GA, Lindberg H, Johansen C et al. Patient-reported outcomes item selection for bladder cancer patients in chemo- or immunotherapy. J Patient Rep Outcomes 2019; 3(1): 56. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0141-2>.
35. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of monotone likelihood in Cox regression. Biometrics 2001; 57(1): 114-119. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2001.00114.x>.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-34_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
37. Schulz A, Skipka G, Beckmann L. Evaluation of adverse events in early benefit assessment (Part II): current and possible future strategies for time to event analyses and zero events [online]. 2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <https://www.egms.de/static/en/meetings/gmds2023/23gmds079.shtml>.

38. Beckmann L, Skipka G, Schulz A. Evaluation of adverse events in early benefit assessment (Part I): Firth correction for Cox models in the case of zero events [online]. 2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <https://cen2023.github.io/home/data/ConferenceBook%201.1.pdf>.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Inavolisib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
inavolisib OR GDC-0077 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
inavolisib* OR GDC-0077 OR GDC0077 OR (GDC 0077)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
inavolisib, GDC-0077, GDC0077 [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Fragestellung 1, Datenschnitt vom 15.11.2024

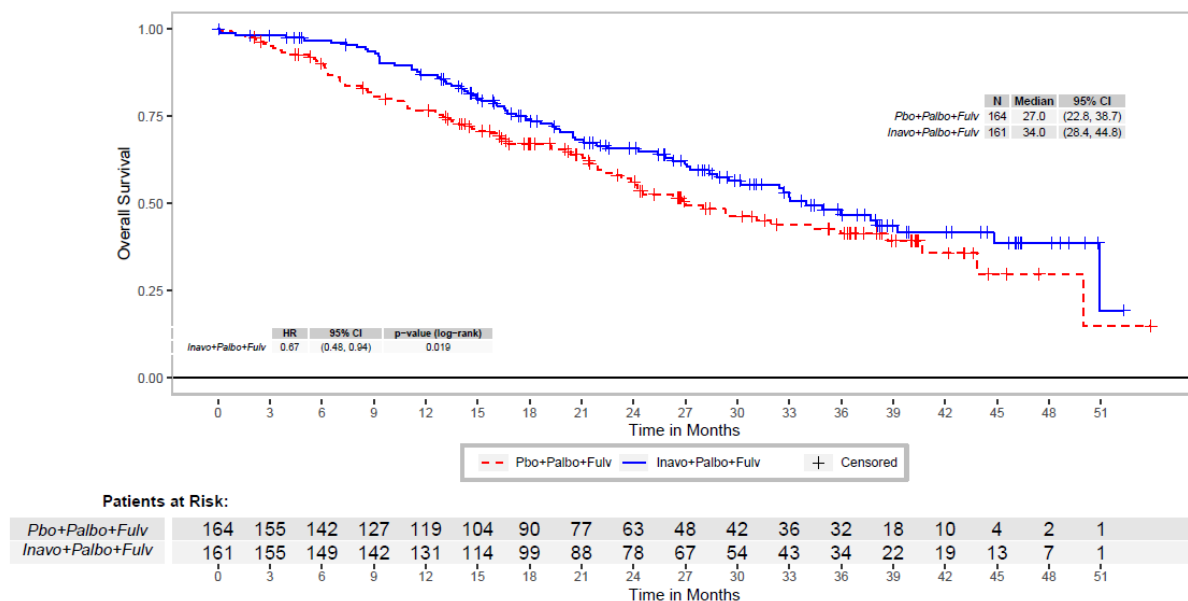


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie INAVO120

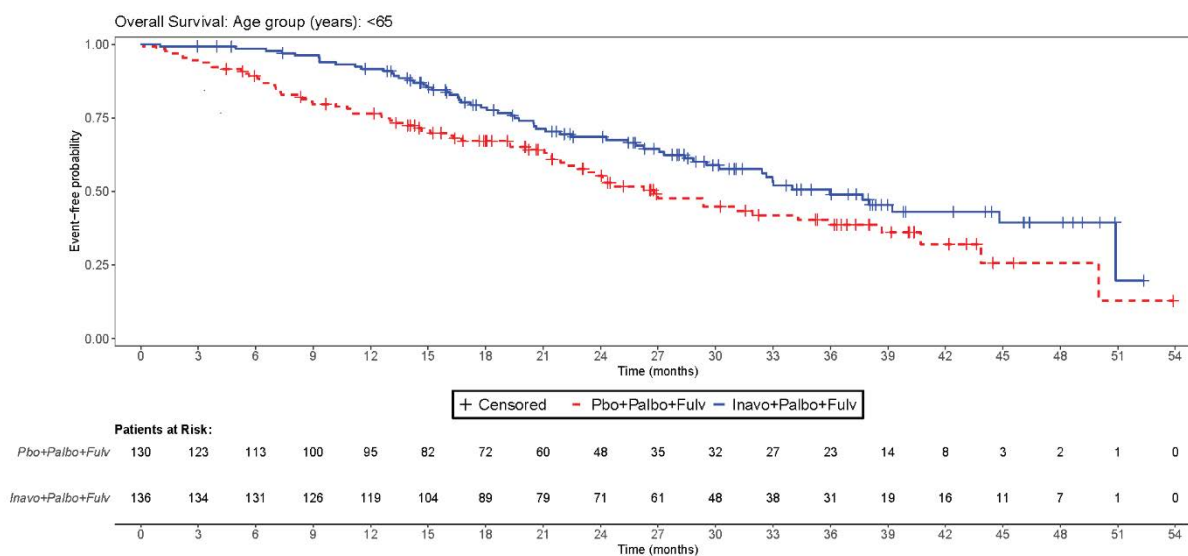


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie INAVO120, Subgruppe < 65 Jahre

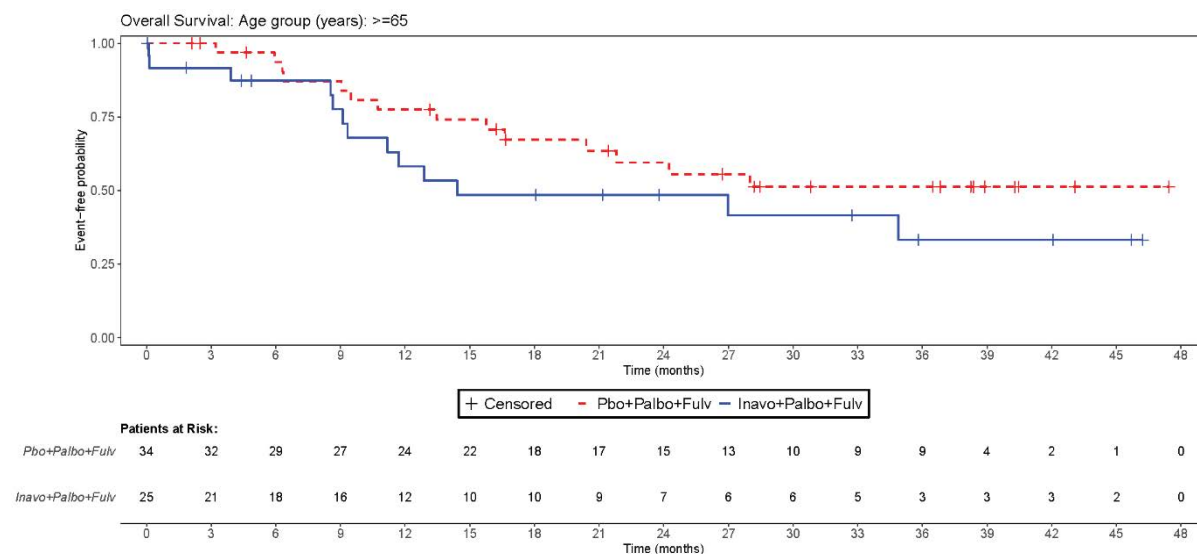


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie INAVO120, Subgruppe ≥ 65 Jahre

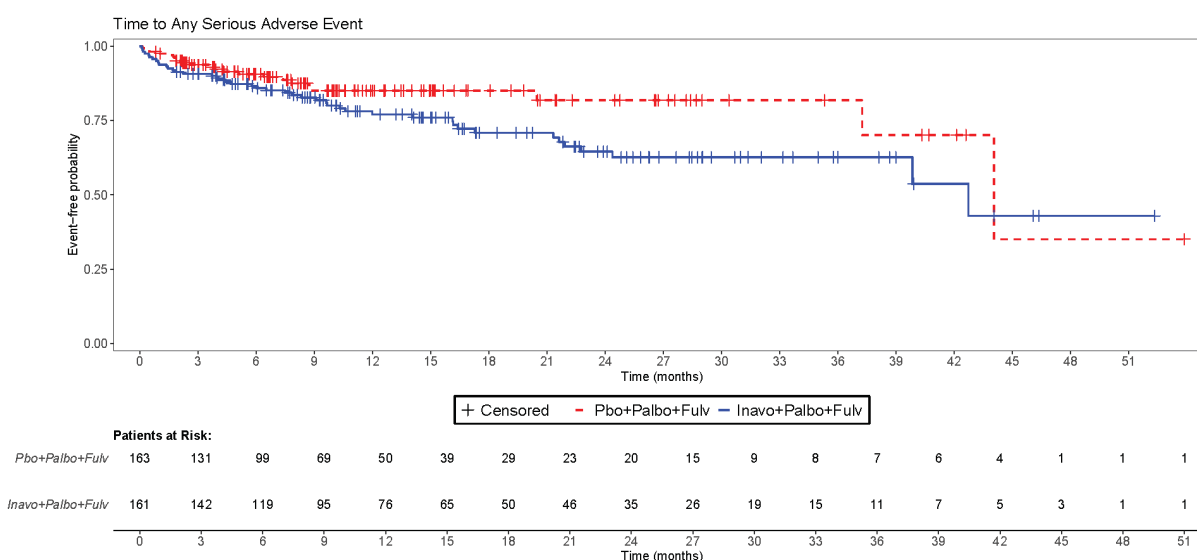


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie INAVO120

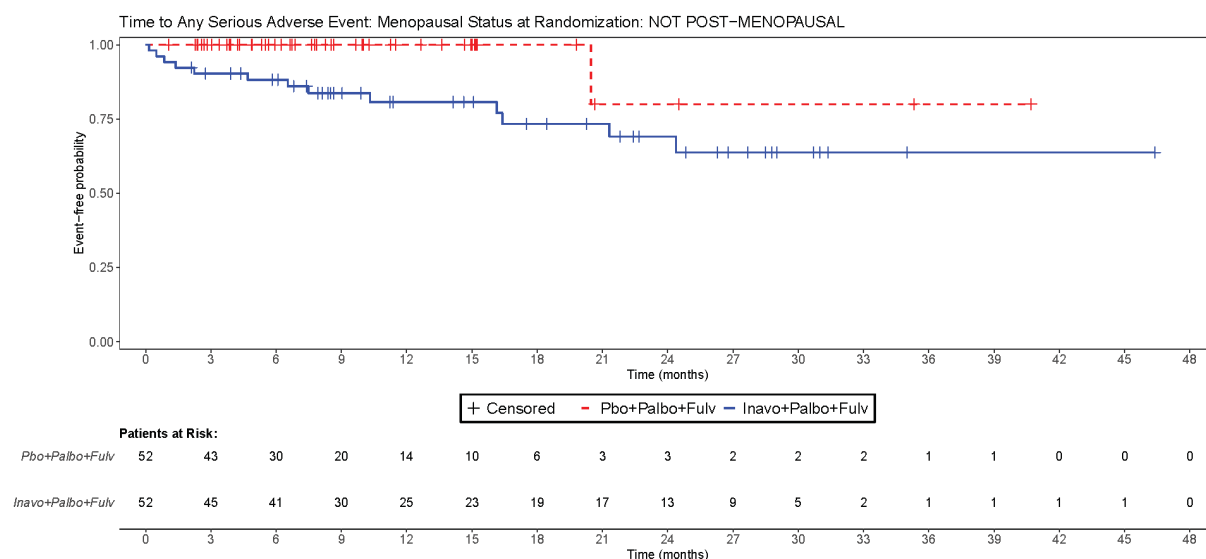


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie INAVO120, Subgruppe nicht postmenopausal

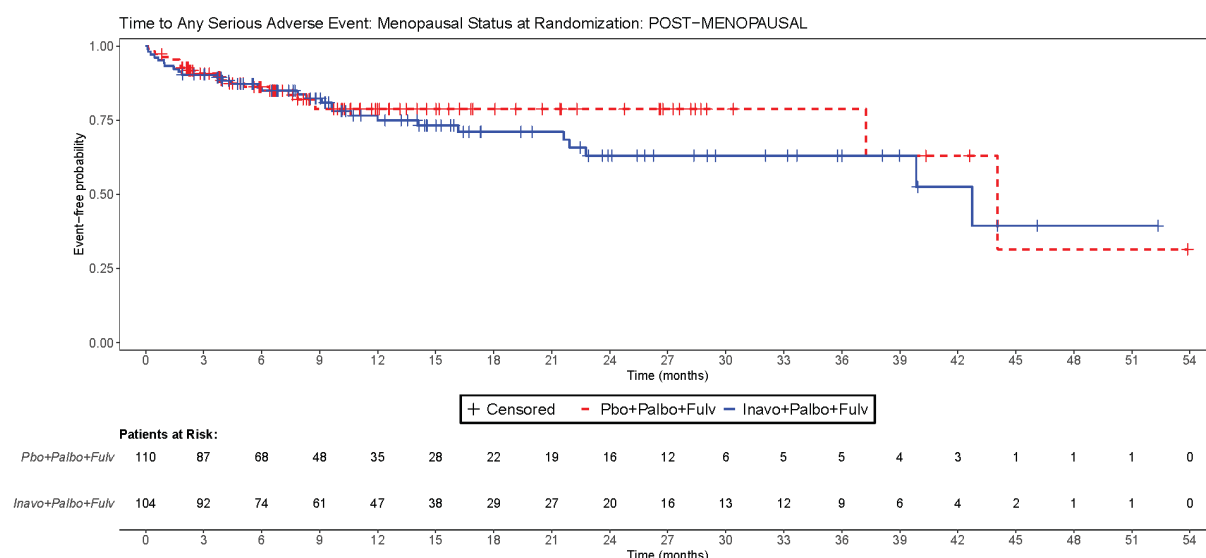


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie INAVO120, Subgruppe postmenopausal

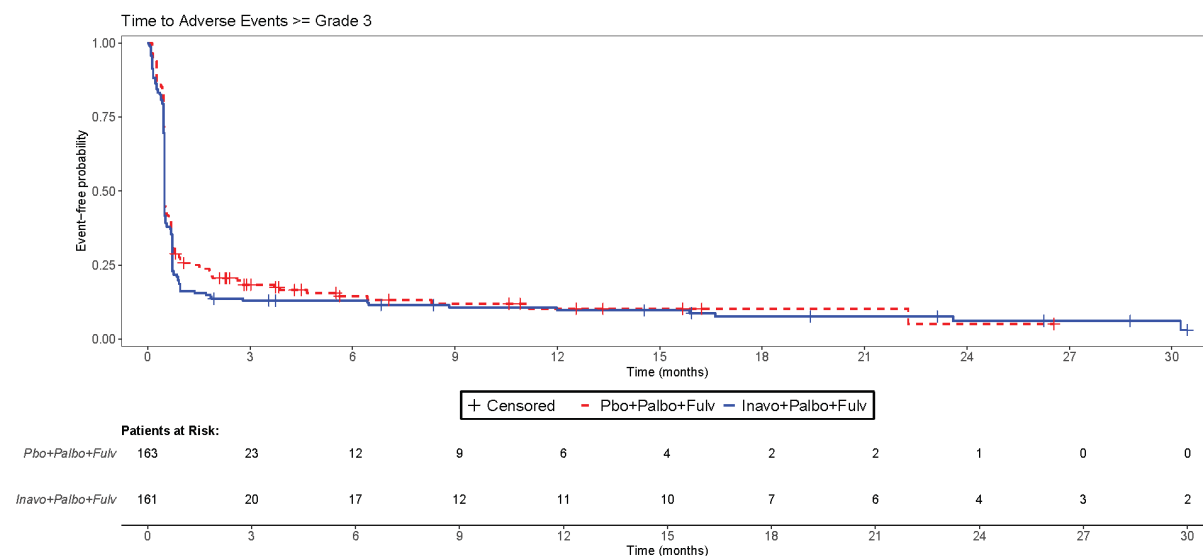


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie INAVO120

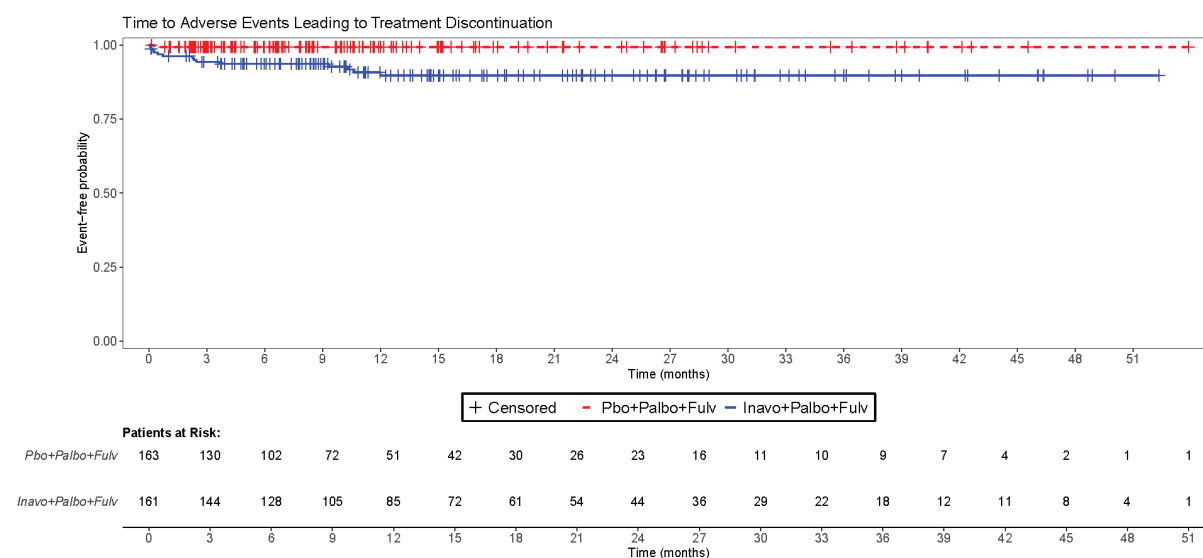


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie INAVO120

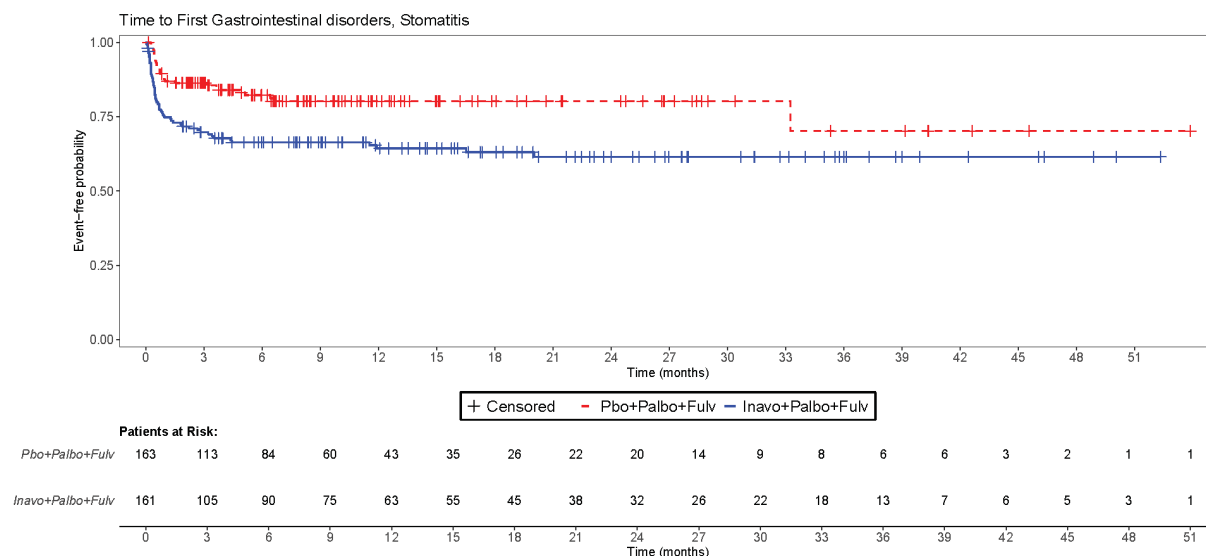


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (UEs), Studie INAVO120

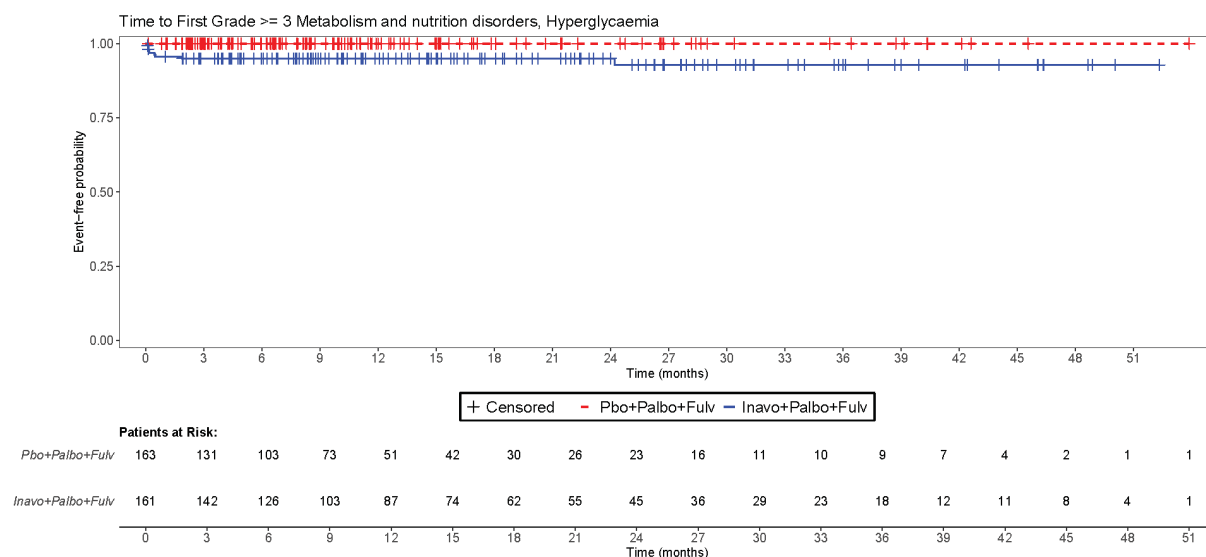


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hyperglykämie (schwere UEs), Studie INAVO120

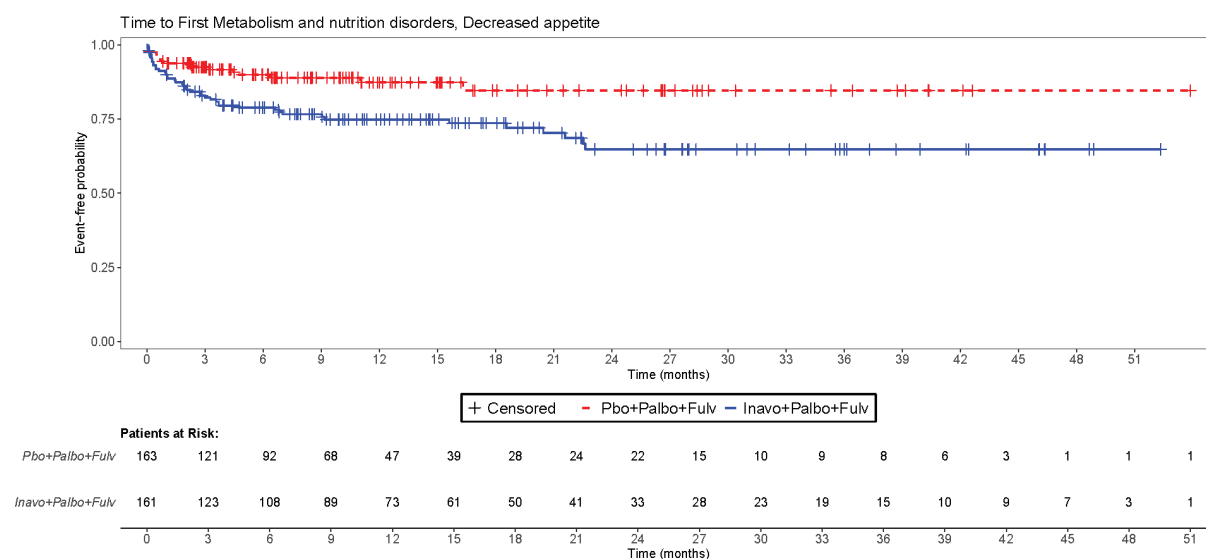


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (UEs), Studie INAVO120

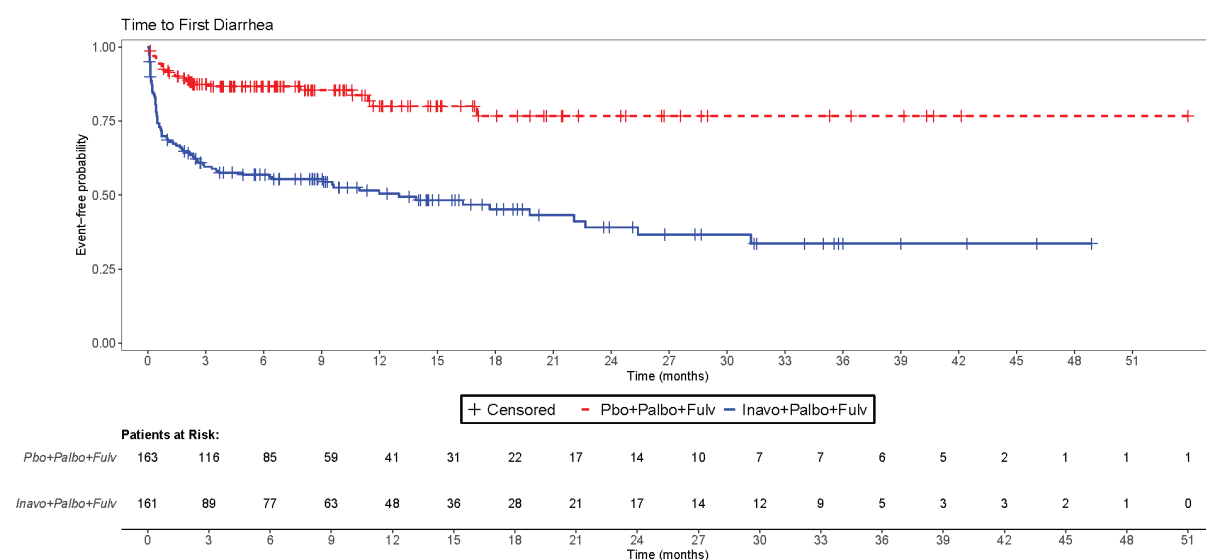


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nichtinfektiöse Diarrhö (UEs), Studie INAVO120

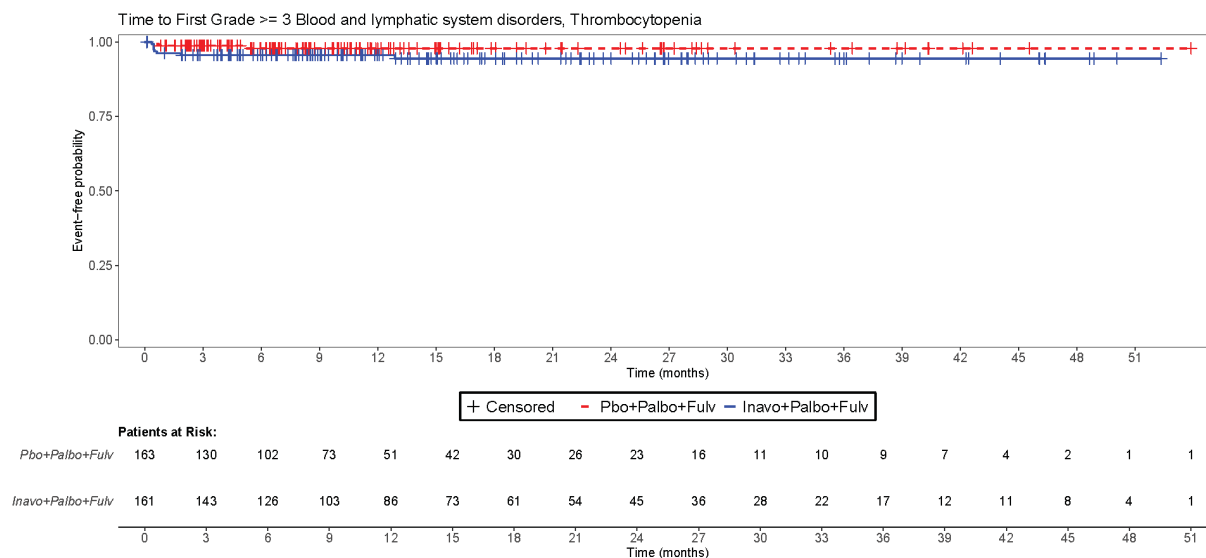


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs), Studie INAVO120

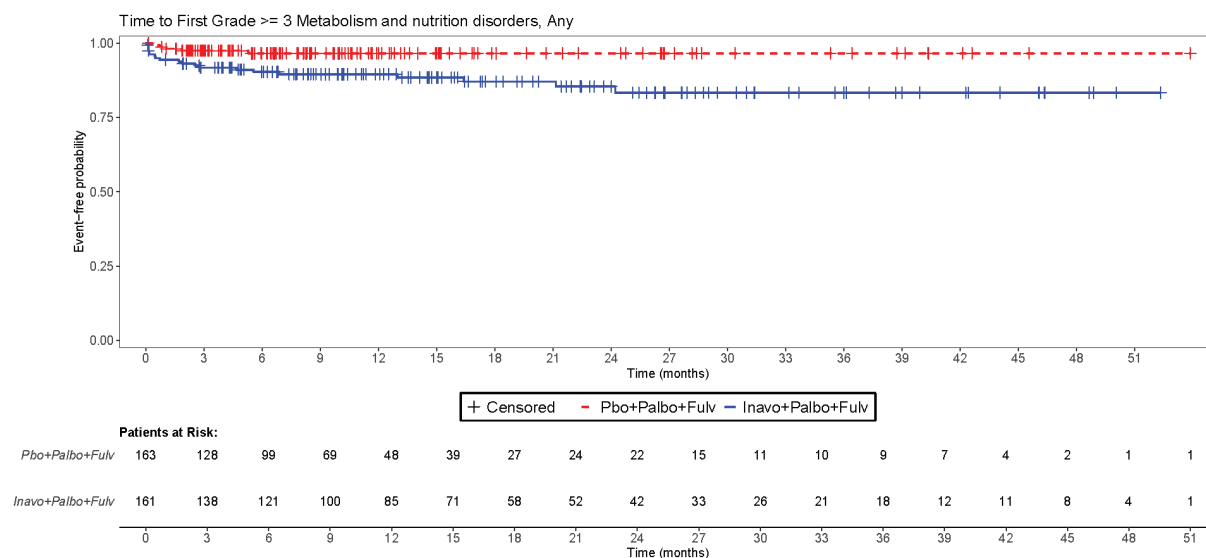


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Studie INAVO120

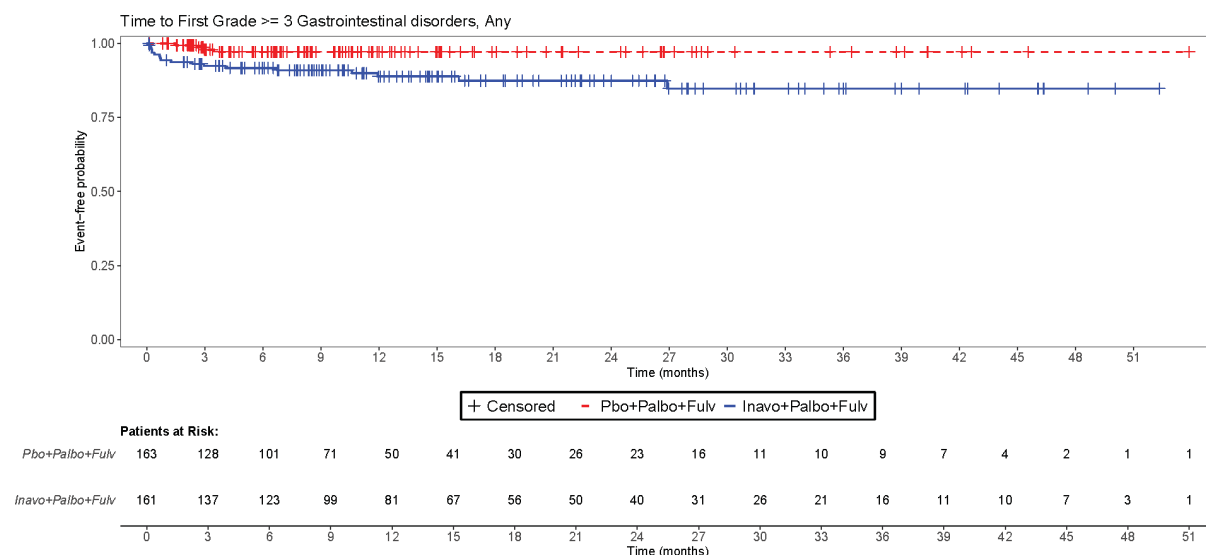


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Studie INAVO120

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOC's / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N = 163
INAVO120		
Gesamtrate UEs	161 (100)	163 (100)
Blood and lymphatic system disorders	114 (70,8)	120 (73,6)
Neutropenia	91 (56,5)	89 (54,6)
Anaemia	63 (39,1)	62 (38,0)
Thrombocytopenia	38 (23,6)	41 (25,2)
Leukopenia	28 (17,4)	40 (24,5)
Investigations	118 (73,3)	106 (65,0)
Neutrophil count decreased	64 (39,8)	64 (39,3)
Platelet count decreased	43 (26,7)	38 (23,3)
White blood cell count decreased	37 (23,0)	37 (22,7)
Aspartate aminotransferase increased	31 (19,3)	32 (19,6)
Alanine aminotransferase increased	31 (19,3)	27 (16,6)
Weight decreased	31 (19,3)	1 (0,6)
Blood creatinine increased	9 (5,6)	12 (7,4)
Glycosylated haemoglobin increased	15 (9,3)	3 (1,8)
Lymphocyte count decreased	5 (3,1)	10 (6,1)
Blood insulin increased	10 (6,2)	1 (0,6)
Gastrointestinal disorders	131 (81,4)	85 (52,1)
Diarrhoea	84 (52,2)	26 (16,0)
Stomatitis	57 (35,4)	30 (18,4)
Nausea	47 (29,2)	32 (19,6)
Constipation	26 (16,1)	25 (15,3)
Vomiting	26 (16,1)	10 (6,1)
Abdominal pain	18 (11,2)	12 (7,4)
Abdominal pain upper	14 (8,7)	12 (7,4)
Dyspepsia	14 (8,7)	4 (2,5)
Gastrooesophageal reflux disease	14 (8,7)	2 (1,2)
Haemorrhoids	11 (6,8)	3 (1,8)
Toothache	10 (6,2)	4 (2,5)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N = 163
General disorders and administration site conditions	97 (60,2)	88 (54,0)
Fatigue	46 (28,6)	24 (14,7)
Mucosal inflammation	33 (20,5)	19 (11,7)
Asthenia	27 (16,8)	23 (14,1)
Pyrexia	18 (11,2)	16 (9,8)
Oedema peripheral	12 (7,5)	6 (3,7)
Metabolism and nutrition disorders	119 (73,9)	63 (38,7)
Hyperglycaemia	91 (56,5)	15 (9,2)
Decreased appetite	44 (27,3)	18 (11,0)
Hypokalaemia	27 (16,8)	13 (8,0)
Hypocalcaemia	14 (8,7)	4 (2,5)
Hyponatraemia	10 (6,2)	5 (3,1)
Infections and infestations	99 (61,5)	62 (38,0)
COVID-19	39 (24,2)	18 (11,0)
Urinary tract infection	28 (17,4)	15 (9,2)
Upper respiratory tract infection	17 (10,6)	9 (5,5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	79 (49,1)	57 (35,0)
Rash	27 (16,8)	23 (14,1)
Alopecia	29 (18,0)	12 (7,4)
Dry skin	20 (12,4)	9 (5,5)
Pruritus	13 (8,1)	14 (8,6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	72 (44,7)	58 (35,6)
Arthralgia	22 (13,7)	25 (15,3)
Back pain	23 (14,3)	18 (11,0)
Muscle spasms	20 (12,4)	7 (4,3)
Pain in extremity	11 (6,8)	10 (6,1)
Myalgia	10 (6,2)	9 (5,5)
Nervous system disorders	66 (41,0)	45 (27,6)
Headache	39 (24,2)	23 (14,1)
Dizziness	15 (9,3)	14 (8,6)
Dysgeusia	14 (8,7)	6 (3,7)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N = 163
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	57 (35,4)	38 (23,3)
Cough	24 (14,9)	13 (8,0)
Dyspnoea	15 (9,3)	9 (5,5)
Oropharyngeal pain	10 (6,2)	5 (3,1)
Eye disorders	40 (24,8)	25 (15,3)
Dry eye	14 (8,7)	7 (4,3)
Psychiatric disorders	30 (18,6)	21 (12,9)
Insomnia	21 (13,0)	14 (8,6)
Vascular disorders	32 (19,9)	16 (9,8)
Hot flush	10 (6,2)	5 (3,1)
Renal and urinary disorders	20 (12,4)	14 (8,6)
Injury, poisoning and procedural complications	24 (14,9)	9 (5,5)
Cardiac disorders	15 (9,3)	15 (9,2)
Reproductive system and breast disorders	14 (8,7)	16 (9,8)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N = 163
INAVO120		
Gesamtrate SUEs	44 (27,3)	22 (13,5)
Infections and infestations	12 (7,5)	6 (3,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N = 163
INAVO120		
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	148 (91,9)	140 (85,9)
Blood and lymphatic system disorders	88 (54,7)	84 (51,5)
Neutropenia	79 (49,1)	81 (49,7)
Leukopenia	11 (6,8)	18 (11,0)
Anaemia	11 (6,8)	3 (1,8)
Investigations	77 (47,8)	63 (38,7)
Neutrophil count decreased	58 (36,0)	54 (33,1)
White blood cell count decreased	22 (13,7)	18 (11,0)
Platelet count decreased	14 (8,7)	5 (3,1)
Metabolism and nutrition disorders	20 (12,4)	5 (3,1)
Hyperglycaemia	9 (5,6)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	18 (11,2)	4 (2,5)
Infections and infestations	13 (8,1)	6 (3,7)
General disorders and administration site conditions	9 (5,6)	5 (3,1)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Palbociclib + Fulvestrant

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant N = 161	Placebo + Palbociclib + Fulvestrant N = 163
INAVO120		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	14 (8,7)	1 (0,6)
Investigations	3 (1,9)	1 (0,6)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,6)	0 (0)
Blood creatinine increased	0 (0)	1 (0,6)
Neutrophil count decreased	1 (0,6)	0 (0)
Weight decreased	1 (0,6)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	2 (1,2)	0 (0)
Neutropenia	2 (1,2)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	2 (1,2)	0 (0)
Gastric ulcer	1 (0,6)	0 (0)
Intestinal perforation	1 (0,6)	0 (0)
Stomatitis	1 (0,6)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	2 (1,2)	0 (0)
Hyperglycaemia	1 (0,6)	0 (0)
Type 2 diabetes mellitus	1 (0,6)	0 (0)
Infections and infestations	1 (0,6)	0 (0)
Anal abscess	1 (0,6)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0,6)	0 (0)
Bone pain	1 (0,6)	0 (0)
Musculoskeletal pain	1 (0,6)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,6)	0 (0)
Transitional cell carcinoma	1 (0,6)	0 (0)
Renal and urinary disorders	1 (0,6)	0 (0)
Acute kidney injury	1 (0,6)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,6)	0 (0)
Skin ulcer	1 (0,6)	0 (0)
a. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
b. UEs, die zum Abbruch jeglicher Studienmedikation (Inavolisib / Placebo, Palbociclib oder Fulvestrant) führten.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung und Art der Anwendung

Für die Behandlung mit Itovebi sind Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs basierend auf dem Vorhandensein einer oder mehrerer PIK3CA-Mutationen in einer Tumor- oder Plasmaprobe auszuwählen. Der Nachweis der PIK3CA-Mutation(en) ist unter Verwendung eines CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck durchzuführen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden. Wenn bei einem Probenmaterial keine Mutation festgestellt wird, könnte bei dem anderen Probenotyp, falls verfügbar, eine Mutation festgestellt werden.

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

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte benötigen möglicherweise eine intensiverte antihyperglykämische Behandlung und häufigere Nüchtern-Glukosetests während der Behandlung mit Itovebi. Die Behandlung mit Itovebi sollte erst begonnen werden, wenn der Nüchtern-Glukosespiegel optimiert ist. Vor Beginn der Behandlung mit Itovebi sollte die Konsultation eines in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arztes in Betracht gezogen werden. In der Fachinformation sind spezifische Informationen zum Umgang mit Hyperglykämie und Stomatitis enthalten, ebenso zum Umgang mit

Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP-Substrate

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.16	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.22
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.23
II 4 Literatur	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CDK	Cyclin-dependent Kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
NSAI	nonsteroidal Aromatase Inhibitor (nicht steroidaler Aromatasehemmer)
PIK3CA	Gen für katalytische Untereinheit (p110 α) der PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
pTNM-Klassifikation	Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Mammakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, Humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit Mutation im Gen für die katalytische Untereinheit (p110 α) der PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate-3-Kinase Catalytic Subunit Alpha) (PIK3CA) angewendet, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt.

Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor im Rahmen der (neo-)adjuvanten Therapie mit einem Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)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.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in 2 Fragestellungen:

- Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt (Fragestellung 1)
- Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt (Fragestellung 2)

Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass

- die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet bisher keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben,

- eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht und
- keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

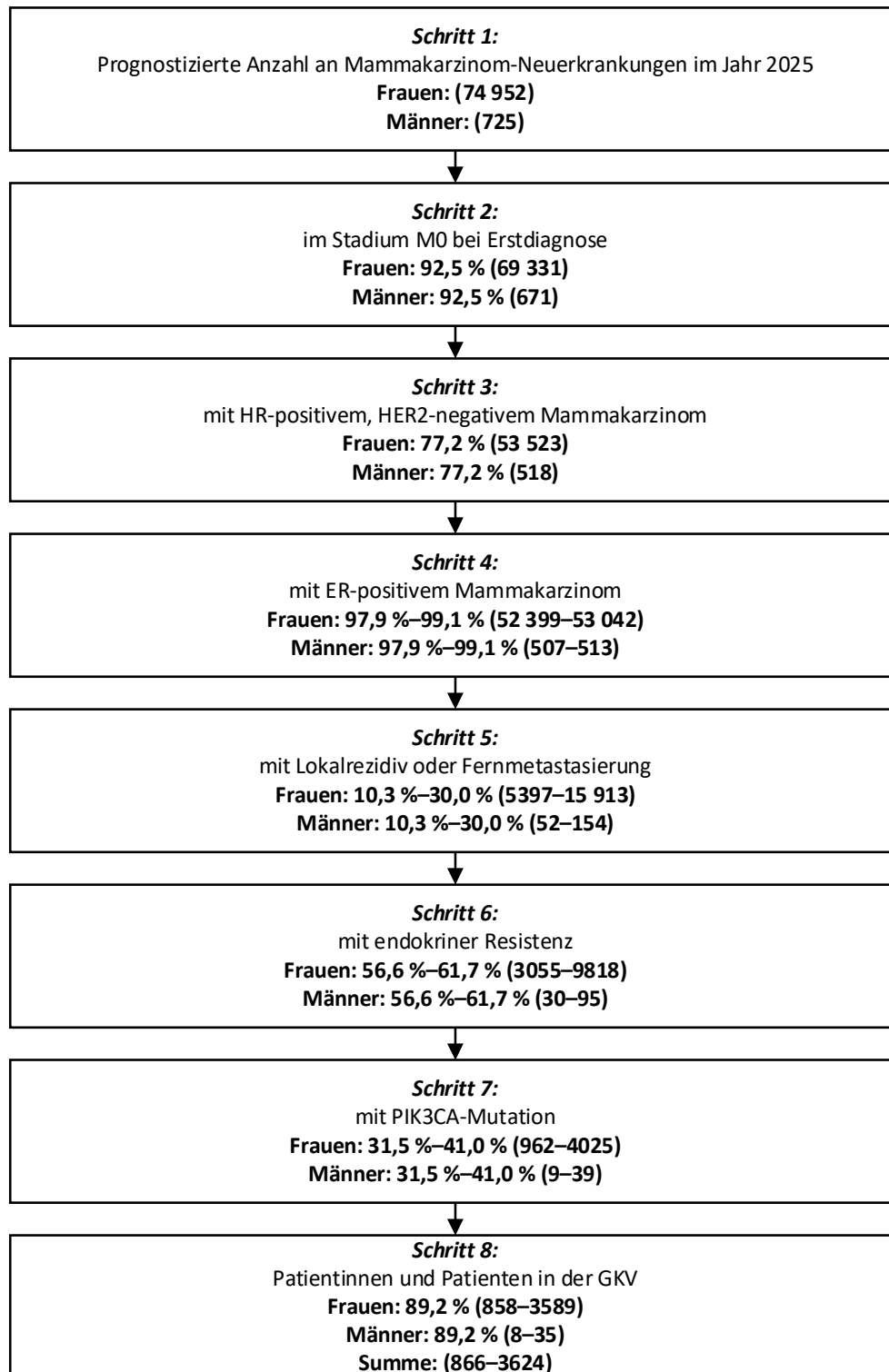
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge stellt das Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet eine Hochrisikopopulation dar. Für sie habe vor der Zulassung von Inavolisib in der Europäischen Union keine effektive und rasch wirksame Therapie zur Verfügung gestanden. Der zu erwartende aggressive Verlauf der Erkrankung unterstreiche die Dringlichkeit neuer Therapieansätze und den somit bestehenden erheblichen therapeutischen Bedarf.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
ER: Östrogenrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-
rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; PIK3CA: Gen für katalytische Untereinheit (p110 α) der PI3-Kinase
(Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha); pU: pharmazeutischer
Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Prognostizierte Anzahl an Mammakarzinom-Neuerkrankungen im Jahr 2025

Den Angaben des pU zufolge wurden basierend auf der Vorgehensweise des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) [2] mittels einer Joinpoint-Regressionsanalyse auf Basis von geschlechts- und altersgruppen-spezifischen loglinearen Modellen [3] Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten des Mammakarzinoms ermittelt. Die mittlere jährliche Änderung wurde gemäß pU beginnend im Jahr 2023 bis ins Jahr 2030 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2 [G2-L2-W2]: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) des Statistischen Bundesamts [4,5].

Insgesamt schätzt der pU die Anzahl an Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2025 auf 74 952 bei Frauen und 725 bei Männern. Diese Schätzung liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) aktuellste vorliegende Schätzung (angegebene Anzahl an Mammakarzinom-Neuerkrankungen im Jahr 2022: 74 512 [weiblich] bzw. 694 [männlich]; letzte Aktualisierung: 05.09.2024 [6]¹).

Schritt 2: Patientinnen und Patienten im Stadium M0 bei Erstdiagnose

Der pU zieht eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zu 56 209 Frauen mit Mammakarzinom und Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen(pTNM)-Klassifikation basierend auf den Diagnosejahrgängen von 1998 bis 2020 heran [7] und entnimmt der Quelle, dass 4230 (7,5 %) der Frauen bei Diagnose das Stadium M1 aufwiesen. Für die übrigen 92,5 % geht der pU vom Stadium M0 bei Diagnose aus.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom zieht der pU ein Poster von Schrodi et al. [8] zu Daten des TRM heran. Diese umfasst Angaben u. a. zum Subtyp bei 30 419 Frauen im Stadium M0, diagnostiziert in den Jahren 2004 bis 2015. Aus der Auswertung leitet der pU für die Subtypen Luminal A und Luminal B (davon HER2-negativ) in Summe einen Anteilswert von 77,2 % für HR-positiv, HER2-negativ ab.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit ER-positivem Mammakarzinom

Der pU zieht eine Publikation von Dou et al. [9] heran. Darin werden Ergebnisse zu 2 US-amerikanischen Kohorten dargestellt.

¹ Die Angaben zum Jahr 2022 sind noch als vorläufig anzusehen und es ist mit einem nachträglichen Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen [6].

Für die untere Grenze zieht der pU Ergebnisse zur Kohorte 2 heran. Hierzu wird über 879 Patientinnen mit Mammakarzinom in den Stadien I bis III gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) (d. h. ohne Fernmetastasen) berichtet, die in den Jahren 2012 bis 2019 am Harbin Medical University Cancer Hospital behandelt wurden. Von 379 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom war es bei 371 (97,9 %) ER-positiv.

Für die obere Grenze zieht der pU Ergebnisse zur Kohorte 1 heran. Hierzu wird über 72 666 Patientinnen aus der US-Datenbank Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) berichtet, bei denen in den Jahren 2010 bis 2015 ein Mammakarzinom ohne Fernmetastasen diagnostiziert wurde. Von 54 886 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom war es bei 54 379 (99,1 %) ER-positiv.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung

Für die untere Grenze zieht der pU erneut das Poster von Schrodi et al. [8] (siehe Schritt 3) heran. Hierzu liest der pU für 32 450 Frauen mit Angaben zur Zeit bis zum Lokalrezidiv zunächst grafisch den Anteilswert mit Lokalrezidiv innerhalb von 5 Jahren getrennt für Luminal A und Luminal B (davon HER2-negativ) ab. Anschließend bildet der pU einen gewichteten Mittelwert von 3,7 % über beide Subtypen. Entsprechend geht der pU auch für 29 829 Frauen mit Angaben zur Zeit bis zur Metastase vor und gibt einen gewichteten Mittelwert von 6,6 % über beide Subtypen an. Zuletzt bildet der pU die Summe und gibt als Ergebnis einen Anteilswert von 10,3 % an.

Für die obere Grenze zieht der pU ein Review [10] heran, in dem – mit Verweis auf eine Quelle aus dem Jahr 2005 [11] – angegeben ist, dass von Patientinnen bzw. Patienten mit HR-positivem Mammakarzinom, die eine adjuvante endokrine Therapie mit kurativer Zielsetzung erhalten, ca. 30 % ein Rezidiv mit Metastasen erleiden.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit endokriner Resistenz

Für die untere Grenze führt der pU eine Publikation von Lambertini et al. [12] an, der Auswertungen zu den Phase-3-Studien MIG1, GIM2, GIM3 und GIM4 zu entnehmen sind. Zwischen 11/1992 und 07/2012 wurden 9058 Personen mit Mammakarzinom in diese Studien randomisiert. Von 493 Personen mit Fernmetastase als 1. Rezidivereignis wiesen 72 (14,6 %) eine primäre und 207 (42,0 %) eine sekundäre endokrine Resistenz auf. Der pU bildet die Summe und veranschlagt somit 56,6 % als untere Grenze des Anteilswerts für die endokrine Resistenz.

Für die obere Grenze zieht der pU ein Poster von Dhillon et al. [13] heran, auf dem u. a. Ergebnisse zu 7096 Personen mit zwischen 01/2015 und 11/2023 diagnostiziertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom aus der US-amerikanischen Flatiron Health Datenbank präsentiert werden. Zusätzlich musste ein Rezidiv nach vorheriger adjuvanter

endokriner Therapie und eine Erstlinienbehandlung innerhalb von 90 Tagen nach Diagnose der metastasierten Erkrankung vorgelegen haben. Insgesamt wiesen 1471 (20,7 %) eine primäre und 2907 (41,0 %) eine sekundäre endokrine Resistenz auf. Der pU bildet die Summe und veranschlagt somit 61,7 % als obere Grenze des Anteilswerts für die endokrine Resistenz.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit PIK3CA-Mutation

Für die untere Grenze liefert der pU eine Datenbankanalyse des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Heidelberg [14]. Darin wurde auf Daten von 773 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom zurückgegriffen, die im Zeitraum zwischen 01.01.2015 und 30.06.2024 behandelt wurden. Bei 124 dieser Patientinnen, deren Erkrankung sekundär metastasiert war und die ein endokrinresistentes Rezidiv aufwiesen, lag das Ergebnis einer Testung mittels „next generation sequencing“ vor. Bei 39 (31,5 %) von ihnen wurde eine PIK3CA-Mutation festgestellt.

Für die obere Grenze zieht der pU erneut das Poster von Dhillon et al. [13] (siehe Schritt 6, obere Grenze) heran. Von einer Teilpopulation (339 Personen, insbesondere eingeschränkt auf endokrine Resistenz und Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant als Erstlinienbehandlung nach Diagnose der metastasierten Erkrankung) wurden 200 Personen auf das Vorliegen einer PIK3CA-Mutation getestet. Bei 82 (41,0 %) von ihnen wurde eine PIK3CA-Mutation festgestellt.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,2 % [15,16] ermittelt der pU eine Anzahl von 866 bis 3624 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon

- 858 bis 3589 Frauen (Fragestellung 1) und
- 8 bis 35 Männer (Fragestellung 2).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Für die Population der Fragestellung 2 (Männer) ist die vom pU angegebene Patientenzahl mit Unsicherheit behaftet, da der pU die Anteilswerte für Frauen auf Männer überträgt und die Übertragbarkeit unklar ist. Es liegen weitere maßgebliche Gründe dafür vor, dass die Patientenzahlen für beide Fragestellungen mit Unsicherheit behaftet sind. Diese Gründe werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Mammakarzinom-Neuerkrankungen

Zusätzlich zu Mammakarzinom-Neuerkrankungen im Jahr 2025 umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten, die in vorherigen Jahren erst-diagnostiziert wurden und im Jahr 2025 die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen. Zum Beispiel kann eine primäre endokrine Resistenz als Rezidiv während der ersten 2 Jahre einer adjuvanten endokrinen Therapie definiert werden. Eine sekundäre endokrine Resistenz kann als Rezidiv während einer adjuvanten endokrinen Therapie nach mehr als 2 Jahren oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer endokrinen Therapie definiert werden [12]. Demnach sollten auch Patientinnen und Patienten zumindest eines 3-Jahres-Zeitraums – statt nur Neuerkrankungen im Jahr 2025 – berücksichtigt werden. Auch waren in der Zulassungsstudie INAVO120 bei Studieneinschluss im Mittel 1689,8 Tage – also 4,63 Jahre – seit Erst-diagnose vergangen [17].

Zu Schritt 5: Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung

Für die untere Grenze ist unklar, weshalb der pU aus dem Poster von Schrodi et al. [8], in der für Lokalrezidive sowie für Metastasen jeweils kumulative Inzidenzen in Jahres-Intervallen bis 10 Jahre angegeben sind, diejenigen für 5 Jahre heranzieht. Außerdem ist unklar, inwieweit Patientinnen zunächst ein Lokalrezidiv und später eine Metastasierung aufwiesen, sodass diese Patientinnen durch die Summierung der Anteilswerte für Lokalrezidiv bzw. Metastasierung doppelt gezählt worden wären. Zusätzlich ist unklar, inwieweit Patientinnen mit lokalem nicht fortgeschrittenem Mammakarzinom eingeschlossen wurden, die nicht von der Zielpopulation umfasst sind.

Für die obere Grenze ist der Anteilswert der zitierten Quelle [11] nicht unmittelbar zu entnehmen, sodass die Datenbasis unklar ist.

Zu Schritt 6: endokrine Resistenz

In den Anteilswerten sind ausschließlich Metastasen als Rezidivereignis berücksichtigt, sodass lokal fortgeschrittene Rezidive unberücksichtigt bleiben. Der Quelle zur unteren Grenze [12] ist darüber hinaus explizit zu entnehmen, dass nur das 1. Rezidivereignis berücksichtigt wurde. Insbesondere Personen mit Fernmetastasen als späterem Rezidivereignis bleiben somit ebenfalls unberücksichtigt. Darüber hinaus wird in der Quelle zur unteren Grenze [12] darauf hingewiesen, dass einige der durchgeführten adjuvanten Behandlungen nicht vollständig den klinischen Standard repräsentierten. Auch könne Lambertini et al. zufolge die Heterogenität zwischen den Studienpopulationen den Zeitpunkt der Fernmetastase und somit die Zuordnung zu primärer bzw. sekundärer endokriner Resistenz bzw. endokriner Sensitivität beeinflusst haben.

Zu Schritt 7: PIK3CA-Mutation

Gemäß der Quelle zur unteren Grenze [14] wurde bei 97 von 223 und gemäß der Quelle zur oberen Grenze [13] wurde bei 139 von 339 Personen keine Testung auf PIK3CA-Mutation durchgeführt. Es ist unklar, inwieweit die Anteilswerte für die PIK3CA-Mutation abweichen, wenn der Mutationsstatus der nicht getesteten Personen berücksichtigt wird.

Darüber hinaus wurden für die obere Grenze ausschließlich Personen betrachtet, die Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant als Erstlinienbehandlung nach Diagnose der metastasierten Erkrankung erhalten hatten [13]. Sofern eine Abhängigkeit zwischen dieser Therapieentscheidung und dem PIK3CA-Mutationsstatus besteht, könnte der Anteilswert unter Berücksichtigung anderer Therapieentscheidungen abweichen.

Weitere Einschränkung der Zielpopulation

Für Patientinnen und Patienten, die 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]. Der pU gibt an, dass zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die mindestens 12 Monate nach Absetzen des CDK4/6-Inhibitors ein Rezidiv erleiden, derzeit keine belastbaren Daten vorliegen. Vor diesem Hintergrund nimmt er keine weitere Einschränkung der Zielpopulation vor.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 1 (Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt) Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen der Zielpopulation für die Fragestellung 1 nach Alter unterteilt (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre). In Modul 3 A liegen keine Angaben zu den Anteilen der Patientengruppen vor. Jedoch lässt sich aus der Studie INAVO120 [17] entnehmen, dass summiert über beide Studienarme der Anteil der Patientinnen und Patienten < 65 Jahre bei 81,8 % und der Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre bei 18,2 % lag². Dabei ist unklar, inwieweit die Anteilswerte auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Für die Fragestellung 2 (Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten

² Zwar beziehen sich die Anteilswerte nicht auf die Teilpopulation der Frauen, sondern auf die Gesamtpopulation. Diese bestand jedoch zu 98,2 % aus Frauen [17].

endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt) wurden keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden für die Fragestellung 2 keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der Joinpoint-Regressionsanalyse (siehe Abschnitt II 1.3.1, Schritt 1) geht der pU von leicht steigenden Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030 aus (863 bis 3610 Frauen; 9 bis 37 Männer). Dabei setzt er die gleichen Anteilswerte an wie für die Herleitung der Patientenzahlen für das Jahr 2025 (siehe Abschnitt II 1.3.1, Schritte 2 bis 8). Die damit verbundenen Unsicherheiten sind in Abschnitt II 1.3.2 dargestellt.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant	erwachsene Patientinnen und Patienten mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt ^{b, c} , davon	866–3624	Die Patientenzahlen sind mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ die fehlende Berücksichtigung von Personen, die vor dem Betrachtungsjahr erkrankt sind, ▪ nicht sachgerechtes Vorgehen zur Ermittlung von Anteilswerten für Rezidive, ▪ unklare Repräsentativität der Populationen, auf denen die Anteilswerte zu endokriner Resistenz basieren, ▪ unklarer PIK3CA-Mutationsstatus bei ungetesteten Personen und ▪ fehlende Berücksichtigung des Intervalls von mindestens 12 Monaten zwischen dem Absetzen eines ggf. (neo-)adjuvant eingesetzten CDK4/6-Inhibitors und dem Nachweis des Rezidivs.
	Frauen (Fragestellung 1), davon	858–3589	
	< 65 Jahre	-	Aus der Studie INAVO120 lässt sich entnehmen, dass summiert über beide Studienarme der Anteil der Patientinnen und Patienten < 65 Jahre bei 81,8 % und der Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre bei 18,2 % lag.
	≥ 65 Jahre		
	Männer (Fragestellung 2)	8–35	Die Patientenzahlen sind aus den oben genannten Gründen mit Unsicherheit behaftet. Zusätzliche Unsicherheit besteht dadurch, dass der pU die Anteilswerte für Frauen auf Männer überträgt und die Übertragbarkeit unklar ist.

a. Angaben des pU

b. Bei Patientinnen und 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].

c. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass

- die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet bisher keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben,
- eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht und
- keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ER: Östrogenrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PIK3CA: Gen für katalytische Untereinheit (p110α) der PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha); pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant benannt:

- Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt (Fragestellung 1)
 - Tamoxifen (nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen [neo-]adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind) oder
 - Letrozol oder
 - Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder
 - Anastrozol oder
 - Fulvestrant oder
 - Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromatasehemmer [NSAI] gekommen ist) oder
 - Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder
 - Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder
 - Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder
 - Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder
 - Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder
 - Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
- Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt (Fragestellung 2)
 - Tamoxifen oder
 - Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)

Für Fulvestrant liefert der pU für die Behandlungsdauer Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr (14 bzw. 13 Behandlungstage) als auch je Folgejahr (12 Behandlungstage pro Jahr). Für die Jahrestherapiekosten hingegen basieren die Angaben des pU ausschließlich auf dem Verbrauch im 1. Behandlungsjahr.

Für Everolimus in Kombination mit Exemestan liefert der pU keine Kostenangaben.

Gemäß Fachinformation von Inavolisib [1] ist bei prä-/perimenopausalen Frauen und bei Männern die endokrine Therapie mit einem Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon(LHRH)-Agonisten zu kombinieren. Zusätzlich wird seitens des G-BA davon ausgegangen, dass prä-/perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon erhalten. Der pU liefert keine Angaben zu Kosten von LHRH-Agonisten / GnRH-Analoga.

Für die Fragestellung 2 liefert der pU – zusätzlich zu den oben aufgeführten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Angaben zu Palbociclib + Fulvestrant, die nicht kommentiert werden, da Palbociclib + Fulvestrant nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,18-25].

Da in den Fachinformationen [1,18-25] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,18-25].

Für Tamoxifen berücksichtigt der pU für seine Berechnungen ausschließlich die Dosis von 20 mg täglich, da diese Dosis gemäß Fachinformation in der Regel ausreichend wirksam ist [18]. Der Fachinformation ist zusätzlich zu entnehmen, dass die Dosierung im Allgemeinen bei bis zu 40 mg täglich liegt. In diesem Fall kann der Verbrauch für Tamoxifen auch höher liegen als vom pU veranschlagt.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Inavolisib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2025, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der weiteren Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant veranschlagt der pU Kosten für die Bestimmung von Glukose und von glykiertem Hämoglobin (HbA1c). Sie sind unterschätzt, da der pU sie 1-mal pro Jahr ansetzt, die Leistungen jedoch gemäß Fachinformation [1] häufiger anfallen.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist gemäß den Fachinformationen [18-25] nachvollziehbar, da diese Leistungen aufgrund der Formulierung („sollten“ statt z. B. „müssen“) in den Fachinformationen als nicht zwingend erforderlich angesehen werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Für Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 217 657,41 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind für postmenopausale Frauen im 1. Jahr plausibel. Je Folgejahr entstehen niedrigere Arzneimittelkosten wegen einer geringeren Anzahl an Behandlungstagen mit Fulvestrant. Für prä-/perimenopausale Frauen und für Männer entstehen zusätzliche Kosten für LHRH-Agonisten, die der pU nicht veranschlagt. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.4).

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Dies ist nachvollziehbar. Sie sind für Männer und für postmenopausale Frauen im 1. Jahr und – für alle Therapien, die nicht Fulvestrant umfassen – je Folgejahr plausibel. Für Therapien, die Fulvestrant umfassen, entstehen je Folgejahr niedrigere Arzneimittelkosten wegen einer geringeren Anzahl an Behandlungstagen mit Fulvestrant. Für prä-/perimenopausale Frauen entstehen zusätzliche Kosten für GnRH-Analoga, die der pU nicht veranschlagt. Für Tamoxifen entsteht bei Berücksichtigung der zusätzlich in der Fachinformation [18] angegebenen Dosis von 40 mg eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant	erwachsene Patientinnen und Patienten mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt	217 654,49	2,92	0	217 657,41	Die Arzneimittelkosten sind für postmenopausale Frauen im 1. Jahr plausibel. Je Folgejahr entstehen niedrigere Arzneimittelkosten. Für prä-/perimenopausale Frauen und für Männer [1] entstehen zusätzliche Kosten für LHRH-Agonisten, die der pU nicht veranschlagt. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b						
Tamoxifen ^c	Frauen mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt (Fragestellung 1)	72,34	0	0	72,34	Die Jahrestherapiekosten sind für postmenopausale Frauen als untere Grenze plausibel. Bei Veranschlagung einer höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Jahrestherapiekosten. Für prä-/perimenopausale Frauen entstehen zusätzliche Kosten für GnRH-Analoga, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Letrozol	siehe oben	170,12	0	0	170,12	Die Angaben sind für postmenopausale Frauen plausibel. Für prä-/perimenopausale Frauen entstehen zusätzliche Kosten für GnRH-Analoga, die der pU nicht veranschlagt.
Exemestan ^d		425,48	0	0	425,48	
Anastrozol		134,23	0	0	134,23	
Ribociclib + Anastrozol		29 793,17	0	0	29 793,17	
Ribociclib + Letrozol		29 829,06	0	0	29 829,06	
Abemaciclib + Anastrozol		26 111,28	0	0	26 111,28	
Abemaciclib + Letrozol		26 147,17	0	0	26 147,17	
Palbociclib + Anastrozol		23 258,24	0	0	23 258,24	
Palbociclib + Letrozol		23 294,13	0	0	23 294,13	
Fulvestrant		4183,66	0	0	4183,66	Die Angaben sind für postmenopausale Frauen im 1. Jahr plausibel. Je Folgejahr entstehen für sie niedrigere Kosten. Für prä-/perimenopausale Frauen entstehen zusätzliche Kosten für GnRH-Analoga, die der pU nicht veranschlagt.
Ribociclib + Fulvestrant		34 164,42	0	0	34 164,42	
Abemaciclib + Fulvestrant		30 160,71	0	0	30 160,71	
Palbociclib + Fulvestrant		27 629,49	0	0	27 629,49	
Everolimus + Exemestan ^e		keine Angabe				-

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Tamoxifen	Männer mit PIK3CA-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt (Fragestellung 2)	72,34	0	0	72,34	Die Jahrestherapiekosten sind als untere Grenze plausibel. Bei Veranschlagung einer höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Jahrestherapiekosten.
Palbociclib + Anastrozol	Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt (Fragestellung 2)	23 258,24	0	0	23 258,24	Die Angaben sind plausibel.
Palbociclib + Letrozol		23 294,13	0	0	23 294,13	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass prä-/perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon erhalten.</p> <p>c. 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</p> <p>d. nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</p> <p>e. nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist</p> <p>ER: Östrogenrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; PIK3CA: Gen für katalytische Untereinheit (p110α) der PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha); pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Dem pU zufolge kann der Einsatz von Inavolisib durch Vor- und Begleiterkrankungen sowie Präferenzen von Patientinnen und Patienten sowie behandelnden Ärztinnen und Ärzten für alternative Therapien eingeschränkt werden. Es sei zu erwarten, dass eine Therapie mit Inavolisib überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu Versorgungsanteilen.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der vom pU angegebene Studienpool (Studien INAVO120 und GO39374) ist nachvollziehbar. Jedoch basiert der vom pU angegebene Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V von 1,2 % auf 191 in die Studie GO39374 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zum Stand 27.03.2023 [26], während laut pU die letzte Patientin bzw. der letzte Patient erst später (02.08.2023) in die Studie eingeschlossen wurde. Trotz dieser Diskrepanz wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin unter 5 % liegt.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Roche Registration. Itovebi [online]. 07.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025370/itovebi-r>.
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
3. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. Stat Med 2000; 19(3): 335-351. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(20000215\)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z).
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021) [online]. 2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0001/search/s/YmV2JUMzJUI2bGtIcnVuZ3NlbnR3aWNrbHVuZw==#modal=table-download¶ms=JTVCTdCJTlycGFyYW1zJTlyJTnBJTdCJTlyYWQIMjllM0EIMjllMjllM0QIN0QINUQ=>.
5. Roche Pharma. Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Inavolisib [unveröffentlicht]. 2025.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 09.09.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
7. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
8. Schrodi S, Eckel R, Hölzel D et al. Outcome für Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten [online]. 2017. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_20_20170629_OutmodSubtypPoster.pdf.
9. Dou H, Li F, Wang Y et al. Estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer has distinct characteristics and pathologic complete response rate after neoadjuvant chemotherapy. Diagn Pathol 2024; 19(1): 5. <https://doi.org/10.1186/s13000-023-01433-6>.

10. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7(6): 304-320.
<https://doi.org/10.1177/1758834015608993>.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0).
12. Lambertini M, Blondeaux E, Bisagni G 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* 2023; 59: 101931. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101931>.
13. Dhillon P, Lambert P, Thanopoulou E et al. 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. 2024.
14. Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg. Abschlussbericht zu Projekt "Inavo120 Population" [unveröffentlicht]. 2024.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
16. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2023: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 und 2022 [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>.
17. F. Hoffmann-La Roche. 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; Study WO41554 (INAVO120); Update Clinical Study Report; Report No. 1136291 [unveröffentlicht]. 2025.
18. Ratiopharm. Tamoxifen-ratiopharm 20 mg Tabletten [online]. 05.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/002019/tamoxifen-ratiopharm-r-20-mg-tabletten>.
19. Ratiopharm. Letrozol-ratiopharm 2,5 mg Filmtabletten [online]. 08.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013189/letrozol-ratiopharm-r-2-5-mg-filmtabletten>.

20. Ratiopharm. Exemestan-ratiopharm 25 mg Filmtabletten [online]. 06.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013187/exemestan-ratiopharm-r-25-mg-filmtabletten>.
21. Ratiopharm. Anastrozol-ratiopharm 1 mg Filmtabletten [online]. 06.2025 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Hexal. Fulvestrant HEXAL [online]. 01.2022. URL: https://hexal-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/doc_de-de_24110508172.pdf.
23. Novartis Europharm. Kisqali 200 mg Filmtabletten. 04.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021677/kisqali-r-filmtabletten>.
24. Eli Lilly Nederland. Verzenio 50 /100/150 mg Filmtabletten [online]. 07.2025 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Pfizer Europe. IBRANCE 75/100/125 mg Filmtabletten [online]. 10.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022953/ibrance-r-75-100-125-mg-filmtabletten>.
26. Roche Pharma. WO41554/GO39374: Patients in German Sites, Full Analysis Set [unveröffentlicht]. 2025.