

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}	▪ 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}	▪ Tamoxifen - oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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. 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. c. Seitens des G-BA wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen vorherigen adjuvanten endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat. d. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen erhalten. e. 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, ▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. 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		

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}	▪ 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	▪ 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}	▪ Tamoxifen oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)	Zusatznutzen nicht belegt
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. 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. c. Seitens des G-BA wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen vorherigen adjuvanten endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat. d. Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon erhalten. e. 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. 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. 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			

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