DGHO e.V. • Bauhofstraße 12, 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

8. Dezember 2025

Stellungnahme zur

Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Inavolisib

(in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant)

veröffentlicht am 15. November 2025

Vorgangsnummer *2025-08-15-D-1222*

IQWiG Bericht Nr. 2132

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Inavolisib (Itovebi®)
4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
4. 2. Studien
4. 3. Endpunkte
4. 3. 1. Mortalität
4. 3. 2. Morbidität
4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben, Remissionsrate
4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Inavolisib (Itovebi®) in Kombination mit Fulvestrant ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim metastasierten Mammakarzinom. Inavolisib ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit *PIK3CA*-mutiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms mit Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subpopulationen	**ZVT**	**Zusatznutzen**	**Ergebnissicherheit**	**weitere Subpopulation**	**Zusatznutzen**	**Ergebnissicherheit**
Frauen	Tamoxifen (prämenopausal) Aromatase-Inhibitoren (AI) Fulvestrant Everolimus + Exemestan CDK4/6 Inhibitoren + AI CDK4/6 Inhibitoren + Fulvestrant	erheblich	Hinweis	<65 Jahre	gering	Hinweis
				≥65 Jahre	nicht belegt	-
Männer	Tamoxifen Palbociclib + AI	erheblich	Hinweis		nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Diese frühe Nutzenbwertung wird bei einem Kollektiv von Patientinnen mit besonders ungünstiger Prognose durchgeführt.
- Die Festlegung der ZVT ist umfassend. Aktuell neu hinzugekommen ist Capivasertib in Kombinatoin mit Fulvestrant bei Pat. mit Nachweis von einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen. Die Subgruppenbildung für Männer ist biologisch nachvollziehbar, angesichts der sehr kleinen Gruppe Betroffener (n=6) aber nicht zielführend.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Fulvestrant + Palbociclib + Inavolisib vs Fulvestrant + Palbociclib ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie INAVO 120.
- Die Kombination von Fulvestrant + Palbociclib + Inavolisib führte gegenüber Fulvestrant + Palbociclib zur signifikanten Steigerung der Ansprechrate sowie zur signifikanten Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben.
- Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich.
- Die Rate schwerer, Therapie-assoziierter Nebenwirkungen war mit 84,7% im Kontrollarm hoch, sie wurde durch die Hinzunahme von Inavolisib auf 90,7% gesteigert. Die Rate an Therapieabbrüchen lag bei 8,7 7 im Inavolisib Arm vs 0,6% im Standardarm.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Inavolisib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Der IQWiG Bericht rechnet den Überlebensvorteil gegen die Nebenwirkungen auf. Diese Methodik ist nicht patientengerecht. Die weitere Subgruppenbildung für die kleinere Gruppe von Pat. ≥65 Jahre deckt sich nicht mit den bisherigen Erfahrungen bei Arzneimitteln dieser Substanzklasse.

- Zusammenfassend ist Inavolisib eine hochwirksame Therapie bei Pat. mit *PIK3CA*-mutiertem, HR+, HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit früherem Rezidiv innerhalb unter bzw. nach endokriner Therapie, die unter den bislang verfügbaren Therapien eine deutlich eingeschränkte Prognose haben.

2. Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktale Karzinom. In Deutschland lag die Zahl der Neuerkrankungen bei Frauen bei 74.500, bei Männern bei 690 [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung, die Biologie des Karzinoms und die leitlinienbasierte, qualitätsgesicherte Therapie [1-3].

3. Stand des Wissens

Standard der systemischen Therapie des metastasierten, HR+ Mammakarzinoms ist die endokrine Therapie, bis 2016 als Monotherapie mit einem Aromatasehemmer, Tamoxifen oder Fulvestrant [1-3]. Zur Verstärkung der Wirksamkeit stehen seit 2016 drei konsekutiv zugelassene CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib) zur Verfügung. Diese sind hochwirksame Substanzen, die die Behandlungsmöglichkeiten des Mammakarzinoms deutlich erweitert und die Prognose verbessert haben, ohne jedoch in der metastasierten Situation eine kurative Option darzustellen.

Eine zentrale Rolle in der Progression des HR+/HER2- Mammakarzinom in ein fortgeschrittenes, metastasiertes Stadium spielt der PI3K/AKT-Signalübertragungsweg. Eine Überaktivierung dieses Signalübertragungsweges wird bei etwa der Hälfte der Mammakarzinome gefunden, häufig induziert durch aktivierende, genetische Alterationen im *PIK3CA*-Gen.

Der frühere Therapiestandard war nicht spezifisch auf diese genetisch definierte Subgruppe ausgerichtet. Das änderte sich kurzzeitig durch die Verfügbarkeit von Alpelisib [5] und aktuell durch die Zulassung von Capivasertib [6].

Inavolisib ist ein selektiver Inhibitor der p110α-Isoform von PI3K. Ergebnisse randomisierter Studien mit Inavolisib in Kombination mit Fulvestrant und Palbociclib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Inavolisib beim fortgeschrittenen oder metastasierten HR+/HER2-, PIK3CAmut Mammakarzinom in Kombination mit Fulvestrant und Palbociclib

Studie[1]	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[3] HR[5]	ÜL[4] HR[5]
INAVO 120, [7], Dossier	**PIK3CAmut, HR+, HER2-, negativem, lokal fortgeschritten oder metastasiert,**	**Fulvestrant + Palbociclib + Placebo**	**Fulvestrant + Palbociclib + Inavolisib**	**325**	**28,0 vs 62,7**	**7,3 vs 17,2[6]** **0,42[7]** **p < 0,0001**	**27,0 vs 34,0** **0,67** **p = 0,0190**

[1] N - Anzahl Pat.; [2] RR – Remissionsrate; [3] PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, in Monaten; [4] ÜL - Gesamtüberleben, in Monaten; [5] HR - Hazard Ratio; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Inavolisib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat in dieser Indikation erneut eine eigene Subgruppen für Männer gebildet. Er folgt damit der EMA, die Männer in der Zulassung ausdrücklich erwähnt. Eine separate Subgruppenbildung in der frühen Nutzenbewertung ist jedoch nicht sinnvoll. In die Zulassungsstudie zu Inavolisib wurden nur 6 Männer aufgenommen. Das passt auch zur Situation in Deutschland: Die Zahl der erkrankten Männer mit Brustkrebs lag 2022 bei 690, entsprechend <1% der Gesamtpopulation. Darüber hinaus ist die Gruppe der erkrankten Männer durch die relativ häufigen Risikofaktoren der hereditären BRCA1/2 Belastung und der Männer mit Klinefelter-Syndrom in sich heterogen.

Wir hatten in früheren Verfahren mit Bildung von Subgruppen darauf hingewiesen, dass diese nur bei zahlenmäßig relevanten Patientenpopulationen sinnvoll ist. Diese Bedingung ist hier nicht erfüllt.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie INAVO 120 zum Vergleich von Fulvestrant + Palbociclib + Inavolisib vs Fulvestrant + Palbociclib + Placebo. Eingeschlossen wurden nur Pat. mit früher endokriner Resistenz, klinisch definiert durch ein Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung sowie weiter präzisionsonkologisch definiert durch den Nachweis von *PIK3CA*-Mutationen.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Finaler Datenschnitt war der 15. November 2024.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. In INAVO 120 führte die Hinzunahme von Inavolisib zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,67; p=0,0190). In der Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich eine frühe Separation der Überlebenskurven unmittelbar nach Therapiebeginn.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Inavolisib führt zu einer hochsignifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,42 und einem Median der PFÜ-Verlängerung von 9,9 Monaten.

Die Ansprechrate in der Gesamtstudie wurde durch Inavolisib mit 62,7% gegenüber 28% mehr als verdoppelt.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in INAVO 120 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, und EQ-5D-5L VAS erhoben. Insbesondere in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Unterschiede bei den Symptomen Diarrhoe und Obstipation rechnen wir den Nebenwirkungen von Inavolisib zu.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die unerwünschten Ereignisse sind übersichtlich in der Primärpublikation dargestellt, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus der Zulassungsstudie [7]

Table 1. Selected Adverse Events.*

Adverse Event	Inavolisib (N=161)		Placebo (N=163)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	number of patients (percent)			
Key risks				
Neutropenia	147 (91.3)	133 (82.6)	148 (90.8)	131 (80.4)
Hyperglycemia	102 (63.4)	11 (6.8)	22 (13.5)	0
Stomatitis or mucosal inflammation	89 (55.3)	9 (5.6)	47 (28.8)	0
Diarrhea†	84 (52.2)	6 (3.7)	26 (16.0)	0
Rash	43 (26.7)	0	32 (19.6)	1 (0.6)
Thrombocytopenia	80 (49.7)	22 (13.7)	75 (46.0)	8 (4.9)
Anemia	64 (39.8)	11 (6.8)	62 (38.0)	3 (1.8)
Nausea	47 (29.2)	0	32 (19.6)	0
Ocular toxic effects‡	47 (29.2)	1 (0.6)	26 (16.0)	0
Increased AST or ALT level	34 (21.1)	7 (4.3)	37 (22.7)	4 (2.5)
Vomiting	26 (16.1)	2 (1.2)	10 (6.1)	2 (1.2)
Lymphopenia	6 (3.7)	1 (0.6)	15 (9.2)	3 (1.8)
Pneumonitis	5 (3.1)	1 (0.6)	2 (1.2)	0

* Data are from the safety analysis population, which included all the patients who had received at least one dose of any trial agent. Patients were assessed according to the actual trial agents received. Palbociclib–fulvestrant was included in both the inavolisib and placebo regimens. Grouped terms (i.e., adverse events grouped according to medical concept) were used to assess selected adverse events (defined in the protocol) on the basis of the known safety profile of inavolisib. ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.
† Grade 2 events, which have a substantial effect on quality of life, occurred in 29 patients (18.0%) in the inavolisib group and 7 patients (4.3%) in the placebo group.
‡ The most common ocular toxic effects that were observed were dry eye (in 14 patients [8.7%] in the inavolisib group and 7 patients [4.3%] in the placebo group) and blurred vision (in 8 [5.0%] and 2 [1.2%], respectively). All were grade 1 or 2 events.

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Inavolisib- als im Kontroll-Arm auf, **90,7** vs **84,7%**. Die häufigsten Nebenwirkungen waren hämatologisch (Neutropoenie > Thrombozytopenie > Anämie), Hyperglykämie, Stomatitis, erhöhte Transaminasen und Diarrhoe.

Die Rate an Therapieabbrüchen lag bei **8,7** vs **0,6%**.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er nimmt die vom G-BA vorgegebene Subgruppenbildung nach dem Geschlecht und bildet eine weitere Subgruppe auf der Basis einer Interaktion beim Alter (< ≥ 65 Jahre). Hier ist allerdings anzumerken, dass die Subgruppe der Pat. ≥65 Jahre nur 18,2% der Gesamtstudienpopulation ausmacht.

Die Aufrechnung von Verlängerung der Überlebenszeit vs. Nebenwirkungen ist nicht patientengerecht.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. und ohne fachärztliche Expertise erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Inavolisib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8].

ESMO-MCBS v1.1 für Inavolisib: 3

6. Kombinationstherapie

Inavolisib wird in Kombination mit Fulvestrant und mit Palbocclib eingesetzt.

7. Diskussion

Inavolisib ist das dritte zugelassene Arzneimittel aus der größeren Substanzklasse der PIK3CA-Inhibitoren. Das bereits vorher zugelassene Alpelisib wurde im Mai 2021 aus wirtschaftlichen Gründen seitens des pharmazeutischen Unternehmers vom Markt genommen und muss seither importiert werden [8]. Seit Juni 2024 steht mit Capivasertib ein Arzneimittel zur gezielten Therapie von Pat. mit genetischen Alterationen des PIK3CA/KAT1/PTEN-Signalübertragungswegs zur Verfügung [6].

Inavolisib in Kombination mit Fulvestrant + Palbocicilib führte in der Placebo-kontrollierten Studien INAVO 120 zur Steigerung der Remissionsrate, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde gesteigert, auch die Rate an Therapieabbrüchen. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung von Inavolisib sind vor allem diese Punkte zu diskutieren:

<u>Patientenkollektiv</u>

Die Definition des Patientenkollektivs ist konzeptionell zu begrüßen. Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie und auch die darauf basierenden Zulassungsbedingungen sind gezielt auf ein Kollektiv von Pat. mit früher endokriner Resistenz und ungünstiger Prognose gerichtet. Das zeigt sich sehr deutlich beim Median des progressionsfreien Überlebens im Kontrollarm mit 7,3 Monaten.

<u>Subgruppenbildung</u>

Die separate Bewertung von Männern ist biologisch naheliegend, jedoch methodisch nicht durchführbar. In INAVO 120 waren 6 Männer eingeschlossen, wovon 5 in den Verum- und 1 in den Kontrollarm randomisiert wurde.

Die zusätzliche Subgruppenbildung im IQWiG-Bericht erfolgte aufgrund einer Interaktion in der eingesetzten Methode bei der Bewertung der Nebenwirkungen und dem Hinweis auf eine Altersabhängigkeit bei 65 Jahren. Methodisch problematisch ist hier, dass die beiden verglichenen Kollektive eine sehr ungleiche Größe haben: die Pat. >65 Jahre machen nur 18,2% des Gesamtkollektivs aus. Eine solche Interaktion wurde mittels der IQWiG-Methodik auch weder bei Alpelisib noch bei Capivasertib identifiziert.

<u>IQWiG Bericht</u>

Im Bewertungsvorschlag des IQWiG Berichtes wird eine bereits früher eingesetzte ‚Formel' verwendet:

‚Verlängerung der Gesamtüberzeit' - ‚unerwünschte Ereignisse' = Zusatznutzen nicht belegt

Das wird den Betroffenen nicht gerecht. Die unter Inavolisib gehäuft auftretenden Nebenwirkungen (Stomatitis, Diarrhoe, Hyperglykämie, Neutropenie) können belastend sein, führten aber in diesem Patientenkollektiv nur zu einer Abbruchrate von 8,7%. Diese Rate ist im Vergleich zu anderen neuen Arzneimitteln nicht sehr hoch, aber die patientengerechte Art des Umgangs mit als nicht tolerabel erlebten Nebenwirkungen. Dies gleichwertig der Chance auf eine Lebensverlängerung zu bewerten, ist nicht gerechtfertigt. Der Bericht des IQWiG wurde ohne fachärztliche Expertise erstellt.

Angesichts des sehr ausgeprägten Unterschiedes zugunsten von Inavolisib beim progressionsfreien Überleben mit einer HR <0,5 erhebt sich auch in diesem Verfahren die grundsätzliche Frage nach der Berechtigung der fehlenden Berücksichtigung dieses patientenrelevanten Endpunktes in der deutschen HTA-Methodik.

Nebenwirkungsmanagement

Die Kombination von Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant ist mit einer hohen Rate an Nebenwirkungen belastet. Die große Mehrzahl ist nicht auf Inavolisib zurückzuführen, siehe Kontrollarm. Die belastenden Nebenwirkungen wie Diabetes mellitus, Stomatitis und Diarrhoe müssen frühzeitig erkannt werden. Dies muss zentraler Bestandteil der Aufklärung sein, um eine frühzeitige Therapie ggf. auch eine Sekundärprophylaxe einzuleiten. In diesem Kontext muss auch der Glukosespiegel regelmäßig kontrolliert werden.

Zusammenfassend ist Inavolisib eine hochwirksame Therapie bei diesen herausfordernden Pat. mit *PIK3CA*-mutiertem, HR+, HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit Rezidiv innerhalb von 12 Monaten HR+/HER2- Mammakarzinom unter bzw. nach endokriner Therapie.

8. Literatur

1. Krebs - Brustkrebs
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2025. AGO_2024D_26_Therapiealgorithmen_MASTER_schwarz (ago-online.de)
3. AWMF Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032-045OL, Juli 2021. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf
4. Cardoso F, Paluch-Shimon F, Senkus E et al.: 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). Breast 76:103756, 2024. DOI: 10.1016/j.breast.2024.103756
5. André F, Ciruelos EM, Rubovszky G et al.: Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 380:1929-1940, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
6. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al.: Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 388:2058-2070, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2214131
7. Jhaveri KL, Im SA, Saura C et al.: Overall Survival with Inavolisib in *PIK3CA*-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 393:151-161, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2501796

8. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO
9. https://www.senologie.org/fileadmin/dgs/_downloads/_pressemitteilungen/2021/PM_Marktrueck-nahme_Alpelisib_final.pdf

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Dr. Jan-Piet Habbel (Praxis am Volkspark, Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und PD Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.