

# Immunestrant (Mammakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG' in white, uppercase letters.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-30

Version: 1.0

Stand: 11.06.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2264

DOI: 10.60584/A26-30

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

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

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

13.03.2026

## Interne Projektnummer

A26-30

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-30>

## 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: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Imlunestrant (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-30>.

### **Schlagwörter**

Imlunestrant, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT04975308

### **Keywords**

Imlunestrant, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04975308

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Volker Heilmann, Praxis Günzburg, Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Silke Vogel.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und dem Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie der Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Merlin Bittlinger
- Katharina Frangen
- Michaela Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Stefan Kobza
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Mattea Patt
- Dorothea Sow

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>4</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## 1 Hintergrund

### 1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Imlunestrant ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist.

### 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 Imlunestrant gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.03.2026 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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](http://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

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 8	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li><li>▪ 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)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I.7</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.8</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.29</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.33</b>
<b>I 3.1 Eingeschlossene Studien .....</b>	<b>I.33</b>
<b>I 3.2 Studiencharakteristika (fragestellungsübergreifende Aspekte) .....</b>	<b>I.33</b>
I 3.2.1 Limitationen der Studie EMBER-3 (fragestellungsübergreifend) .....	I.41
I 3.2.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung.....	I.45
I 3.2.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.46
<b>I 4 Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie,     Erstlinie.....</b>	<b>I.47</b>
<b>I 4.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1).....</b>	<b>I.47</b>
I 4.1.1 Patientencharakteristika .....	I.47
I 4.1.2 Folgetherapien nach Absetzen der Studienmedikation .....	I.52
I 4.1.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) .....	I.55
<b>I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.55</b>
I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.55
I 4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.60
I 4.2.3 Ergebnisse.....	I.61
I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	I.63
<b>I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.64</b>
I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.65
I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.66
<b>I 5 Fragestellung 2: Männer mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie,     Erstlinie.....</b>	<b>I.68</b>
<b>I 5.1 Vom pU vorgelegte Evidenz .....</b>	<b>I.68</b>
<b>I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.68</b>
<b>I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.68</b>

<b>I 6</b>	<b>Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie</b> .....	<b>I.69</b>
<b>I 6.1</b>	<b>Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 3)</b> .....	<b>I.70</b>
I 6.1.1	Patientencharakteristika .....	I.70
I 6.1.2	Folgetherapien nach Absetzen der Studienmedikation .....	I.75
I 6.1.3	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) .....	I.79
<b>I 6.2</b>	<b>Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>I.79</b>
I 6.2.1	Eingeschlossene Endpunkte .....	I.79
I 6.2.2	Verzerrungspotenzial.....	I.81
I 6.2.3	Ergebnisse.....	I.81
I 6.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	I.84
<b>I 6.3</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>I.84</b>
I 6.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.85
I 6.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.86
<b>I 7</b>	<b>Fragestellung 4: Männer mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie</b> .....	<b>I.88</b>
I 7.1	Vom pU vorgelegte Evidenz .....	I.88
I 7.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.88
I 7.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.88
<b>I 8</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>I.89</b>
I 8.1	Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.89
<b>I 9</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>I.92</b>
<b>I Anhang A</b>	<b>Suchstrategien</b> .....	<b>I.96</b>
<b>I Anhang B</b>	<b>Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)</b> .....	<b>I.97</b>
I Anhang B.1	Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie.....	I.97
I Anhang B.2	Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie .....	I.98
<b>I Anhang C</b>	<b>Ergänzende Darstellung: Ergebnissen zu Nebenwirkungen (Häufige UEs)</b> ..	<b>I.99</b>
I Anhang C.1	Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie.....	I.100
I Anhang C.2	Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie .....	I.104
<b>I Anhang D</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>I.107</b>

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Imlunestrant.....	I.11
Tabelle 3: Imlunestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.26
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Imlunestrant.....	I.29
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan.....	I.33
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan.....	I.35
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan.....	I.38
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan.....	I.45
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Patientinnen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie) .....	I.48
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Patientinnen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie) .....	I.51
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Patientinnen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie).....	I.52
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan.....	I.55
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (fragestellungsübergreifend).....	I.56
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (fragestellungsübergreifend).....	I.60
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie).....	I.61
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie).....	I.65

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie).....	I.66
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan (Fragestellung 3: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie) .....	I.71
Tabelle 19: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan (Fragestellung 3: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie).....	I.74
Tabelle 20: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan, (Fragestellung 3: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie) .....	I.75
Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan (Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie) .....	I.82
Tabelle 22: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie.....	I.85
Tabelle 23: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie .....	I.86
Tabelle 24: Imlunestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.89
Tabelle 25: Häufige UEs (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan, Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie .....	I.100
Tabelle 26: Häufige SUEs (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan, Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie.....	I.101
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ , ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan, Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie .....	I.102

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:  
Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan, Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger  
(neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie..... I.103

Tabelle 29: Häufige UEs (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant  
vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan,  
Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal  
fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie..... I.104

Tabelle 30: Häufige SUEs (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:  
Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von  
Fulvestrant oder Exemestan, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner  
Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie ..... I.105

Tabelle 31: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ , ergänzende Darstellung) – RCT,  
direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von  
Fulvestrant oder Exemestan, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner  
Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie ..... I.106

Tabelle 32: Abbrüche wegen UEs (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:  
Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von  
Fulvestrant oder Exemestan, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner  
Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie ..... I.106

# I Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie EMBER-3 (Fragestellung 1) .....	I.97
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie EMBER-3 (Fragestellung 3) .....	I.98

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AKT	Protein Kinase B
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AI	Aromatasehemmer
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
BICR	Blinded Independent Central Review (zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee)
CAP	College of American Pathologists
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CRF	Case Report Form
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
ctDNA	zirkulierende Tumor-Desoxyribonukleinsäure
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report (europäischer öffentlicher Bewertungsbericht)
ER	Östrogenrezeptor
<i>ESR1</i>	Östrogenrezeptor 1
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IHC	Immunohistochemie
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mittelwertdifferenzen aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IL19	Item Library 19
IWRS	Interactive Web Response System
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PFS	progressionsfreies Überleben
PGI-S	Patient's Global Impression of Severity
PRO	patientenberichteter Endpunkt
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RANK-L	Receptor-Activator-of-NF- $\kappa$ B-Ligand
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
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 Imlunestrant gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.03.2026 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden Östrogenrezeptor 1(*ESR1*)-Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Imlunestrant (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation		
1	Frauen, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben <sup>b, c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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</li> <li>▪ Letrozol oder</li> <li>▪ Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder</li> <li>▪ Anastrozol oder</li> <li>▪ Fulvestrant oder</li> <li>▪ 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</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</li> </ul>
2	Männer, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben <sup>b, d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>e</sup></li> </ul>

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Imlunestrant (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
3	Frauen deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist <sup>b, c, f</sup>	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>▪ Letrozol</li> <li>▪ Exemestan</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>▪ Fulvestrant</li> <li>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>e</sup></li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>e</sup></li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>e</sup></li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>e</sup></li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>e</sup></li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>e</sup></li> </ul>
4	Männer, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist <sup>b, d, f</sup>	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>▪ Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analagon</li> <li>▪ Fulvestrant</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>e</sup></li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat</li> <li>▫ eine (weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht</li> <li>▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht</li> </ul> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analagon erhalten bzw. weiterführen.</p> <p>d. Gemäß Fachinformation ist bei Männern Imlunestrant mit LHRH-Agonisten zu kombinieren.</p> <p>e. Gemäß G-BA kommt eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor nicht in Betracht.</p> <p>f. Sofern die Umsetzung in Form einer Multi-Komparator-Studie erfolgt, sollte die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p>		

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Imlunestrant (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i> : Östrogenrezeptor 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt der Aufteilung der Patientenpopulationen in die vom G-BA festgelegten Fragestellungen, er weicht aber für alle 4 Fragestellungen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Für alle Fragestellungen benennt der pU als Vergleichstherapie jeweils eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie und führt zudem weitere Optionen an. Diese Abweichungen bleiben für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU für Fragestellungen 1 und 3 (Frauen) Evidenz zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Optionen vorlegt. Für die Fragestellungen 2 und 4 (Männer) legt der pU keine Daten vor. Für die von ihm zusätzlich betrachteten Therapieoptionen identifiziert er selbst in seiner Informationsbeschaffung keine Studien.

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.

### **Studienpool und Studiendesign**

Die eingeschlossene Studie EMBER-3 ist sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 3 (beide zu Frauen) der vorliegenden Nutzenbewertung relevant. Daher werden fragestellungsübergreifende Charakteristika der Studie im Folgenden beschrieben.

#### **Studiendesign**

Die Studie EMBER-3 ist eine laufende, unverblindete RCT mit 3 Behandlungsrmen zum Vergleich von Imlunestrant mit Fulvestrant oder Exemestan sowie Imlunestrant + Abemaciclib bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom.

Die vorangegangene endokrine Therapie musste einen Aromatasehemmer (AI), als Monotherapie oder in Kombination mit einem Cyclin-abhängige Kinase(CDK)4/6-Inhibitor, umfasst haben. 1 der folgenden Kriterien musste für den Studieneinschluss ebenfalls erfüllt sein:

- 1) Rezidiv in Form einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten Therapie mit einem AI ± CDK4/6-Inhibitor, ohne bisherige Behandlung der fortgeschrittenen

Erkrankung. Ein Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten Therapie mit Tamoxifen, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor, führte hingegen zum Studienausschluss.

- 2) Rezidiv in Form einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung mehr als 12 Monate nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Tamoxifen oder AI), gefolgt von einer Progression während oder nach 1 Erstlinientherapie mit einem AI  $\pm$  CDK4/6-Inhibitor.
- 3) De-novo-metastasierte Erkrankung mit anschließender Progression während oder nach 1 Erstlinientherapie mit einem AI  $\pm$  CDK4/6-Inhibitor.

Eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Patientinnen und Patienten mit viszeraler Krise, lymphangitischer Ausbreitung in der Lunge, leptomeningealer Erkrankung oder unbehandelten Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Weitere Kriterien bezüglich der Vortherapie sind im Folgenden dargestellt:

- (neo-)adjuvante Vortherapie:
  - erlaubt: Tamoxifen, wenn Rezidiv  $\geq$  12 Monate nach Therapieende
  - erlaubt: Chemotherapie
  - nicht erlaubt: Fulvestrant
- Vortherapie in der Erstlinienbehandlung der fortgeschrittenen Erkrankung:
  - erlaubt: AI  $\pm$  CDK4/6-Inhibitor
  - nicht erlaubt: jegliche andere Therapie einschließlich Fulvestrant

In die Studie wurden insgesamt 874 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Imlunestrant (N = 331), Fulvestrant oder Exemestan (N = 330) oder Imlunestrant in Kombination mit Abemaciclib (N = 213) zugeteilt, wobei der Studienarm mit Imlunestrant in Kombination mit Abemaciclib erst nachträglich per Protokollamendment hinzugefügt wurde. Dieser Studienarm ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter beschrieben. Die Entscheidung für Fulvestrant oder Exemestan bei Zuteilung zum Kontrollarm wurde vor der Randomisierung durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt getroffen. Dabei sollten Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits eine Behandlung mit Exemestan erhalten hatten, Fulvestrant erhalten. Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits eine Behandlung mit Fulvestrant erhalten hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in beiden Armen gemäß den aktuellen Fachinformationen.

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität, oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung durch die Patientin oder den Patienten oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie erfolgen. Ein Wechsel von der Vergleichstherapie zu einer Behandlung mit Imlunestrant war während der Studienteilnahme nicht vorgesehen.

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

#### *Limitationen der Studie EMBER-3*

- Studienpopulation bildet nicht vollständig die Versorgungssituation ab:
  - Fragestellung 1: Die Teilpopulation der Studie, die Fragestellung 1 abbildet, umfasst Patientinnen in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadiums ihrer Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Teilpopulation umfasst keine Patientinnen, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten Tamoxifen-Therapie ( $\pm$ CDK4/6-Inhibitor) ein Rezidiv erlitten haben. Das bedeutet, dass die Ergebnisse auf die letztgenannte Patientengruppe nicht übertragen werden können.
  - Fragestellung 3: Aufgrund der Einschränkung in der Studie bei den Vorbehandlungen können in der vorliegenden Nutzenbewertungen nur Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen abgeleitet werden, die ausschließlich AI  $\pm$  CDK4/6-Inhibitor als Vortherapien in der Erstlinie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben und für die Fulvestrant unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie infrage kommt. Für Patientinnen mit anderen endokrinen Vortherapien oder solche, bei denen patientenindividuell andere endokrine Therapien  $\pm$  CDK4/6-Inhibitor angezeigt wären, können keine Aussagen abgeleitet werden.
- Unterschiede zwischen der unverblindeten prüfärztlichen Progressionsbewertung und einem Blinded Independent Central Review (BICR): In der unverblindeten Studie zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen der prüfärztlichen Bewertung der Krankheitsprogression und dem BICR – sowohl hinsichtlich der Ereignisraten als auch der medianen Zeit bis zum PFS-Ereignis. Insbesondere in unverblindeten Studien lässt sich nicht ausschließen, dass die Einschätzung durch die Prüfarzte von der Kenntnis der Studienmedikation beeinflusst wird. Da der Therapieabbruch sowie die Nachbeobachtung der patientenberichteten Endpunkte und von Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen an die prüfärztliche Beurteilung gekoppelt sind, können die Unterschiede in der Bewertung der Krankheitsprogression zur Verzerrung der Ergebnisse

der Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen führen. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen eine noch wirksame Studienbehandlung frühzeitig abgebrochen wurde. Damit wirken sich die Unterschiede in der Bewertung der Krankheitsprogression potenziell auch auf die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben aus. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

*Ergebnisse zu allen patientenberichteten Endpunkten sind nicht verwertbar*

Bei allen patientenberichteten Endpunkte (PROs) der Kategorien Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] Symptomskalen; Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3, stärkster Schmerz; Patient's Global Impression of Severity [PGI-S]), EORTC Item Library [IL] 19, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) und Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]) gehen in den Populationen der Fragestellungen 1 und 3 relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analysen ein (Fragestellung 1: etwa 22 bis 32 % je nach Endpunkt; Fragestellung 3: 20 bis 37 % je nach Endpunkt).

Hinzu kommt, dass bei allen PROs die Rücklaufquoten bereits sehr früh stark rückläufig sind.

Insgesamt sind die Ergebnisse aller vorgelegten patientenberichteten Endpunkte nicht verwertbar.

*Ergebnisse zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind nicht verwertbar*

Die Definition der UEs in der Studie EMBER-3 sieht gemäß Studienprotokoll vor, dass Progression, Zeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung nicht als UEs erfasst werden sollen, es sei denn, diese waren schwerwiegender als es für den Zustand der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers zu erwarten gewesen wäre. Zwar ist es für die Bewertung erforderlich, dass Progressionsereignisse bei der Analyse der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse wie Gesamtrate SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs unberücksichtigt bleiben. Entsprechende Vorgaben finden sich auch in den Modulvorlagen. Allerdings gehen die Vorgaben des Studienprotokolls deutlich über diese Vorgaben hinaus und betreffen nicht nur die Auswertung, sondern bereits die Erhebung von UEs. Zusätzlich deckt die Definition der nicht zu erhebenden UEs in der Studie nicht nur UEs ab, die eine Progression der Grunderkrankung widerspiegeln, sondern ist wesentlich weiter gefasst in dem sie auch unspezifisch Zeichen und Symptome der Erkrankungen umfasst. Dabei obliegt es allein dem Ermessen einzelner Prüferinnen oder einzelner Prüfer, welche Ereignisse als UE dokumentiert werden: die Prüferin oder der Prüfer trifft bei der Erfassung von UEs eine Einschätzung, welche Ereignisse als Zeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung zu

werten sind und welcher Schweregrad dabei patientenindividuell zu erwarten ist. Im Studienprotokoll waren für diese Einschätzung keine vorab festgelegten, objektiven Kriterien definiert. In der vorliegenden Indikation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses ist davon auszugehen, dass eine sichere Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen und Symptomen häufig nicht möglich ist. Insbesondere in einer unverblindeten Studie führt ein solch subjektives und potenziell selektives Vorgehen bei der Dokumentation dazu, dass die Erfassung von UEs potenziell unsystematisch und / oder unvollständig erfolgen kann und es auch potenziell zur deutlichen Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Dies betrifft gleichermaßen SUEs und schweren UEs.

Des Weiteren wurde in der Studie EMBER-3 Nebenwirkungen zusätzlich mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben (2 symptomatische UEs: Diarrhö sowie Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle). Der Endpunkt PRO-CTCAE wird aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses der symptomatischen UEs nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Zusammenfassend sind die Daten zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen in der vorliegenden Nutzenbewertung für eine quantitative Interpretation nicht verwertbar. In der vorliegenden Situation einer RCT zu einem Vergleich zwischen endokrinen Monotherapien derselben Substanzklasse (Fulvestrant und Imlunestrant; Exemestan haben nur sehr wenige Patientinnen in der Studie erhalten) können die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung qualitativ bei der Gesamtabwägung berücksichtigt werden.

### **Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie Vom pU vorgelegte Teilpopulation (Fragestellung 1)**

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie EMBER-3 vor, die ausschließlich Patientinnen mit einer nachgewiesenen aktivierenden *ESR1*-Mutation umfasst, welche ein Rezidiv in Form einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung während einer (neo-)adjuvanten Therapie mit einem AI  $\pm$  CDK4/6-Inhibitor oder innerhalb von 12 Monaten nach deren Abschluss erlitten haben und noch keine Vorbehandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben. Damit umfasst die Teilpopulation in Fragestellung 1 Patientinnen in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadiums ihrer Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Teilpopulation umfasst keine Patientinnen, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten Tamoxifen-Therapie ( $\pm$ CDK4/6-Inhibitor) ein Rezidiv erlitten haben. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf diese Patientengruppe übertragen werden können. Die vom pU gebildete Teilpopulation wird für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen. Sie umfasst insgesamt 53 Patientinnen und Patienten, von denen 30 im Interventionsarm und 23 im Kontrollarm eingeschlossen wurden. Dies entspricht einem Anteil

von 9 % bzw. 7 % der Patientinnen der Studienpopulation. Von den 23 Patientinnen im Kontrollarm haben 5 (22 %) Exemestan erhalten und 18 (78 %) Fulvestrant.

### *Eignung der eingesetzten Vergleichstherapie für die Bewertung (Fragestellung 1)*

Im relevanten Vergleichsarm der Studie EMBER-3 wurden Fulvestrant oder Exemestan als Monotherapie eingesetzt. Diese Therapien entsprechen für Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (Fragestellung 1) Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die eingesetzten Vergleichstherapien stellen jeweils einen Wechsel der endokrinen Vortherapie dar.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EMBER-3 als hoch eingestuft. In der unverblindeten Studie EMBER-3 liegen erhebliche Unterschiede zwischen prüfärztlicher Progressionsbewertung und retrospektivem BICR – sowohl hinsichtlich der Ereignisraten (etwa 22 bis 37 Prozentpunkte Differenz zwischen beiden Studienarmen) als auch der medianen Zeit bis zum PFS-Ereignis vor (im Interventionsarm etwa 6 Monate später bei BICR, im Vergleichsarm keine relevanten Unterschiede). Da die Entscheidung zum Abbruch der Therapie von der Einschätzung der Progression durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte abhing, ist davon auszugehen, dass dies zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte führt.

Die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind nicht verwertbar. Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt.

### **Ergebnisse**

#### *Mortalität*

#### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Morbidität*

#### Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen); stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3);

#### Gesundheitszustand (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

Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

#### EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionskalen) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

#### SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs [Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad  $\geq 3$ ], Abbruch wegen UEs) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

#### PRO-CTCAE

Für PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für PRO-CTCAE damit nicht belegt.

### ***Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 1)***

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Fragestellung 1 wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor: In der vorliegenden sehr kleinen Patientenpopulation (30 bzw. 23 Patientinnen) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für patientenberichtete Endpunkte und Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Damit lassen sich in der vorliegenden Datensituation aufgrund der kleinen Patientenzahl und der wenigen verwertbaren Auswertungen aus der Studie EMBER-3 nur sehr begrenzt Aussagen für die Erstliniensituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten. Zusammenfassend gibt es für Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder

metastasierten Stadium erhalten haben, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Fragestellung 2: Männer mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie**

### ***Studienpool und Studiendesign***

Der pU legt für Männer mit aktivierender *ESR1*-Mutation, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs keine Daten vor. Er beschreibt, dass in der für die Fragestellungen 1 und 3 (Frauen) vorgelegten Studie EMBER-3 keine Männer mit *ESR1*-Mutation des Tumors eingeschlossen wurden. Die Studie EMBER-3 wird unter Fragestellung 1 ausführlich beschrieben. Eine andere, für Männer relevante Studie, identifiziert der pU nicht. Dies ist sachgerecht. Für die Fragestellung 2 liegen damit keine Daten vor.

### ***Ergebnisse***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit aktivierender *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 2)***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit aktivierender *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, liegen keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

## **Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie**

### ***Studienpool und Studiendesign***

Die eingeschlossene Studie EMBER-3 ist sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 3 (beide zu Frauen) der vorliegenden Nutzenbewertung relevant. Die fragestellungsübergreifenden Charakteristika der Studie sind oben in Fragestellung 1 ausführlich beschrieben.

### *Vom pU vorgelegte Teilpopulation*

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie EMBER-3 vor, für die eine nachgewiesene aktivierende *ESR1*-Mutation vorliegt. Darüber hinaus umfasst die relevante Teilpopulation ausschließlich Frauen:

- deren Erkrankung > 12 Monate nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie rezidiert ist und unter oder nach der Erstlinientherapie mit einem AI ± CDK4/6-Inhibitor progredient war

oder

- die eine de-novo metastasierte Erkrankung aufwiesen, die unter oder nach der Erstlinientherapie mit einem AI ± CDK4/6-Inhibitor progredient war.

Andere Vortherapien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als AI ± CDK4/6-Inhibitor durften nicht erfolgt sein.

Die vom pU gebildete Teilpopulation wird für Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen. Sie umfasst insgesamt 203 Patientinnen, von denen 108 im Interventionsarm und 95 im Kontrollarm eingeschlossen wurden. Dies entspricht einem Anteil von 33 % bzw. 29 % der Patientinnen und Patienten der Studienpopulation mit aktivierender *ESR1*-Mutation der Studie EMBER-3. Von den 95 Patientinnen haben 94 Patientinnen Fulvestrant erhalten und nur 1 Patientin im Kontrollarm erhielt Exemestan. Für Fragestellung 3 werden daher auf Grundlage der Studie EMBER-3 keine Aussagen zum Zusatznutzen von Imlunestrant gegenüber Exemestan getroffen.

### *Eignung der eingesetzten Vergleichstherapie für die Bewertung (Fragestellung 3)*

Für Fragestellung 3 hat der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl verschiedener Optionen endokriner Mono- und Kombinationstherapien unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie festgelegt, einschließlich Tamoxifen, Fulvestrant, AI- bzw. Fulvestrant ± CDK4/6-Inhibitoren sowie Everolimus in Kombination mit Exemestan. In der Studie EMBER-3 haben alle Patientinnen in der Teilpopulation der Fragestellung 3 bereits zuvor AI erhalten, auch Tamoxifen hatten über 25 % der Patientinnen in ihrer vorangegangenen Behandlung erhalten und deutlich über 80 % der Patientinnen waren mit CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelt. Eine Empfehlung für eine Re-Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren nach Progression unter CDK4/6-Inhibitoren gibt es in der aktuellen S3-Leitlinie nicht. CDK4/6-Inhibitoren als Bestandteil der Vergleichstherapie kommen daher für die eingeschlossenen Patientinnen, die bereits unter CDK4/6-Inhibitoren progredient waren, nicht infrage.

Für einen Großteil der Patientinnen der Teilpopulation würden unter Berücksichtigung der Umstellung der endokrinen Therapie die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Exemestan, Everolimus in Kombination mit Exemestan, Tamoxifen oder Fulvestrant infrage kommen. In der Studie EMBER-3 standen nicht alle diese vom G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung. Allerdings bestand in der Studie eine Auswahlmöglichkeit zwischen 2 verschiedenen Wirkstoffklassen einer endokrinen Therapie (Fulvestrant – selektiver Estrogenrezeptor-Degrader, Exemestan – Aromatasehemmer). Die Therapieentscheidung erfolgte patientenindividuell vor der Randomisierung durch die Prüferärztinnen oder die Prüferärzte. Patientinnen, deren Erkrankung unter einer Exemestan-Vortherapie progredient war, sollten bei Zuweisung zum Vergleichsarm Fulvestrant erhalten. Für Patientinnen, die Fulvestrant erhalten sollten, lagen keine Einschränkungen bezüglich der Vortherapie vor. Eine Fulvestrant-Vortherapie stellte jedoch ein Ausschlusskriterium der Studie dar. Insgesamt fand damit für alle eingeschlossenen Patientinnen der relevanten Teilpopulation ein Wechsel der endokrinen Therapie statt. Dies ist sachgerecht. Trotz dieser Auswahlmöglichkeiten hat nur 1 Patientin im Vergleichsarm Exemestan erhalten, alle anderen 94 Patientinnen erhielten Fulvestrant.

Insgesamt entsprechen die in der Studie EMBER-3 eingesetzte Vergleichstherapien den vom G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und erfüllen hinreichend den individualisierten Therapieansatz. Aufgrund der oben beschriebenen Einschränkung bei den Vorbehandlungen, können in der vorliegenden Nutzenbewertungen nur Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen abgeleitet werden, die ausschließlich AI ± CDK4/6-Inhibitor als Vortherapien in der Erstlinie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben und für die Fulvestrant unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie infrage kommt. Für Patientinnen mit anderen endokrinen Vortherapien oder solche, bei denen patientenindividuell andere endokrine Therapien angezeigt wären, können keine Aussagen abgeleitet werden.

### ***Verzerrungspotenzial***

Wie bereits für Fragestellung 1 beschrieben wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie EMBER-3 als hoch eingestuft.

Die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind nicht verwertbar (siehe Fragestellung 1). Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt. Weiterhin ergibt sich für die Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von Mängeln bei den eingesetzten Folgetherapien.

## **Ergebnisse**

### *Mortalität*

#### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### *Morbidität*

#### Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen); stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3); Gesundheitszustand (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 Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

#### EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionskalen) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

#### SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ], Abbruch wegen UEs) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

#### PRO-CTCAE

Für PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für PRO-CTCAE damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 3)**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Fragestellung 3 wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt sich in der relevanten Teilpopulation ein positiver Effekt von Imlunestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beim Endpunkt Gesamtüberleben mit dem Ausmaß beträchtlich. Jedoch liegen für keine weitere Endpunktkategorie verwertbare Daten vor: Die Ergebnisse zu PROs sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt, sehr niedriger Rücklaufquoten nicht verwertbar und die Ergebnisse zu Nebenwirkungen können nur qualitativ bei der Abwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt werden. Dabei wird in der vorliegenden spezifischen Situation nicht davon ausgegangen, dass ein möglicher Schaden den beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben gänzlich infrage stellt.

Allerdings ist eine umfassende Gesamtabwägung zum Zusatznutzen auf der vorliegenden, sehr eingeschränkten Datenbasis deutlich erschwert. Hinzukommt, dass für die Studie EMBER-3 auf Studienebene und auch für den Endpunkt Gesamtüberleben, für den einzigen Endpunkt mit verwertbaren Daten, jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. In der vorliegenden Datensituation wird dennoch von einem Zusatznutzen von Imlunestrant ausgegangen. Aufgrund der beschriebenen Limitationen sind jedoch Aussagesicherheit wie auch Ausmaß reduziert, sodass sich in der Gesamtabwägung ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableiten lässt.

Zusammenfassend gibt es für Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Imlunestrant gegenüber einer individualisierten Therapie. Dieser bezieht sich nur auf Patientinnen, für die Fulvestrant die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt.

### **Fragestellung 4: Männer mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie**

#### **Studienpool und Studiendesign**

Der pU legt für Männer mit aktivierender *ESR1*-Mutation, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs keine Daten vor. Er beschreibt, dass in der für die Fragestellungen 1 und 3 (Frauen) vorgelegten Studie EMBER-3 keine Männer mit *ESR1*-Mutation des Tumors eingeschlossen wurden. Die Studie EMBER-3 wird unter

Fragestellung 4 ausführlich beschrieben. Eine andere, für Männer relevante Studie, identifiziert der pU nicht. Dies ist sachgerecht. Für die Fragestellung 2 liegen damit keine Daten vor.

### ***Ergebnisse***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit aktivierender *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgten endokrinen Therapie progredient ist, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 4)***

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit aktivierender *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgten endokrinen Therapie progredient ist, keine Daten vor. Ein Zusatznutzen für diese Patienten ist damit nicht belegt

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Imlunestrant.

Tabelle 3: Imlunestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation			
1	Frauen, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben <sup>b, c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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</li> <li>▪ Letrozol oder</li> <li>▪ Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder</li> <li>▪ Anastrozol oder</li> <li>▪ Fulvestrant oder</li> <li>▪ 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</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt <sup>d, e, f</sup>
2	Männer, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben <sup>b, g</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>h</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Imlunestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
3	Frauen deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist <sup>b, c, i</sup>	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>▪ Letrozol</li> <li>▪ Exemestan</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>▪ Fulvestrant</li> <li>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>h</sup></li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>h</sup></li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>h</sup></li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>h</sup></li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>h</sup></li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>h</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen, für die Fulvestrant die patienten-individuell geeignete Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen<sup>e, j, k</sup></li> <li>▪ Patientinnen, für die andere Therapien als Fulvestrant die patienten-individuell geeignete Therapien darstellen: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
4	Männer, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist <sup>b, d, f</sup>	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>▪ Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analagon</li> <li>▪ Fulvestrant</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>h</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Imlunestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat</li> <li>▫ eine (weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht</li> <li>▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht</li> </ul> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen erhalten bzw. weiterführen.</p> <p>d. In die Studie EMBER-3 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 <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>e. Nur ca. 10 % hatten bereits eine Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren in der (neo-)adjuvanten Therapie erhalten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen, die bereits eine Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren als adjuvante Therapie erhalten haben, übertragen werden können.</p> <p>f. Patientinnen, die unter Tamoxifen-Therapie ein frühes Rezidiv (&lt; 12 Monaten nach Therapieende) hatten wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf solche Patientinnen übertragen werden können.</p> <p>g. Gemäß Fachinformation ist bei Männern Imlunestrant mit LHRH-Agonisten zu kombinieren.</p> <p>h. Gemäß G-BA kommt eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor laut vorliegender Evidenz nicht in Betracht.</p> <p>i. Sofern die Umsetzung in Form einer Multi-Komparator-Studie erfolgt, sollte die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p> <p>j. Patientinnen, die Tamoxifen in der Erstlinie erhalten haben, wurden in die Studie nicht eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit Tamoxifen als Vortherapie übertragen werden können.</p> <p>k. In der Studie EMBER-3 entsprach die Gabe von Fulvestrant (oder Exemestan) für die Patientinnen der Teilpopulation in Fragestellung 3 einer adäquaten Umsetzung der individualisierten Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie. Von den 95 Patientinnen haben 94 Patientinnen Fulvestrant erhalten und nur 1 Patientin im Kontrollarm erhielt Exemestan. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen, für die eine andere Option als Fulvestrant eine patientenindividuell optimale Therapie darstellt, übertragen werden können.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; 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 Imlunestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden Östrogenrezeptor 1(*ESR1*)-Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Imlunestrant (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation		
1	Frauen, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben <sup>b, c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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</li> <li>▪ Letrozol oder</li> <li>▪ Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder</li> <li>▪ Anastrozol oder</li> <li>▪ Fulvestrant oder</li> <li>▪ 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</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</li> </ul>
2	Männer, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben <sup>b, d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>e</sup></li> </ul>

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Imlunestrant (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
3	Frauen deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist <sup>b, c, f</sup>	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>▪ Letrozol</li> <li>▪ Exemestan</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>▪ Fulvestrant</li> <li>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>e</sup></li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>e</sup></li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>e</sup></li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>e</sup></li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>e</sup></li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>e</sup></li> </ul>
4	Männer, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist <sup>b, d, f</sup>	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>▪ Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analagon</li> <li>▪ Fulvestrant</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>e</sup></li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat</li> <li>▫ eine (weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht</li> <li>▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht</li> </ul> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analagon erhalten bzw. weiterführen.</p> <p>d. Gemäß Fachinformation ist bei Männern Imlunestrant mit LHRH-Agonisten zu kombinieren.</p> <p>e. Gemäß G-BA kommt eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor nicht in Betracht.</p> <p>f. Sofern die Umsetzung in Form einer Multi-Komparator-Studie erfolgt, sollte die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p>		

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Imlunestrant (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i> : Östrogenrezeptor 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende verkürzte Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 4 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie
- Fragestellung 2: Männer mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie
- Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie
- Fragestellung 4: Männer mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie

Der pU folgt der Aufteilung der Patientenpopulationen in die vom G-BA festgelegten Fragestellungen, er weicht aber für alle 4 Fragestellungen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Für alle Fragestellungen benennt der pU als Vergleichstherapie jeweils eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie und führt zudem weitere Optionen an. Für Fragestellung 1 benennt er zusätzlich Elacestrant, Olaparib, Talazoparib, Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant und Inavolisib in Kombination mit Fulvestrant + Palbociclib. Für Fragestellung 3 benennt der pU weitgehend identische Vergleichstherapien wie für Fragestellung 1, mit der Ausnahme, dass er statt Inavolisib + Fulvestrant + Palbociclib Trastuzumab deruxtecan (für Patientinnen mit HER2-low und -ultralow Brustkrebs) hinzufügt. Diese Abweichungen bleiben für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU für beide Fragestellungen Evidenz zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Optionen vorlegt. Dabei identifiziert er selbst in seiner Informationsbeschaffung keine Studien für die von ihm zusätzlich betrachteten Therapieoptionen.

Für die Fragestellungen 2 und 4, welche Männer umfassen, weicht der pU ebenfalls bei der Benennung einzelner Komponenten von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Da der pU keine Daten zu diesen Fragestellungen vorlegt, bleibt dies für die Nutzenbewertung ebenfalls ohne Konsequenz.

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 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Imlunestrant (Stand zum 05.02.2026)
- bibliografische Recherche zu Imlunestrant (letzte Suche am 05.02.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Imlunestrant (letzte Suche am 05.02.2026)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Imlunestrant (letzte Suche am 05.02.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Imlunestrant (letzte Suche am 25.03.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen (ja / nein [Zitat])
J2J-OX-JZLC (EMBER-3 <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	ja <sup>d</sup> [2]	ja [3-5]	ja [6,7]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. d. Studienbericht zum Datenschnitt 1 (24.06.2024) pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

#### I 3.2 Studiencharakteristika (fragestellungsübergreifende Aspekte)

Die eingeschlossene Studie EMBER-3 ist sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 3 (beide zu Frauen) der vorliegenden Nutzenbewertung relevant. Daher werden

fragestellungsübergreifende Charakteristika der Studie im Folgenden beschrieben. Fragestellungsspezifische Charakteristika sind für Fragestellung 1 in Abschnitt I 4.1 und für Fragestellung 3 in Abschnitt I 6.1 beschrieben. Für Fragestellung 2 und Fragestellung 4 (beide zu Männern) legt der pU keine Evidenz vor. Dies ist für Fragestellung 2 in Abschnitt I 5.1 und für Fragestellung 4 in Abschnitt I 7.1 erläutert.

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
EMBER-3	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ER-positiv<sup>b</sup>, HER2-negativ<sup>c</sup></li> <li>▪ nach vorangegangener endokriner Therapie mit einem Aromatase- hemmer (AI)<sup>d</sup></li> <li>▪ postmenopausal<sup>e</sup> bzw. Einnahme eines GnRH- Agonisten</li> <li>▪ ECOG-PS ≤ 1</li> </ul>	Imlunestrant (N = 331) Fulvestrant oder Exemestan <sup>f</sup> (N = 330) Imlunestrant + Abemaciclib (N = 213) <sup>g</sup> davon relevante Teilpopulation (mit aktivierender <i>ESR1</i> -Mutation): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fragestellung 1<sup>h</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Imlunestrant (n = 30)</li> <li>▫ Fulvestrant (n = 18)</li> </ul> </li> <li>oder</li> <li>Exemestan (n = 5)</li> <li>▪ Fragestellung 3<sup>i</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Imlunestrant (n = 108)</li> <li>▫ Fulvestrant (n = 94)</li> </ul> </li> <li>oder</li> <li>Exemestan (n = 1)</li> </ul>	Screening: ≤ 28 Tage  Behandlung: bis zur Krankheits- progression, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligung  Nachbeobachtung <sup>j</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Rückzug der Einwilligung, Beginn einer neuen Krebstherapie, Studienende oder Tod	195 Studienzentren in 22 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Italien, Japan, Mexiko, Niederlande, Österreich, Russland, Spanien, Südkorea, Türkei, Taiwan, Tschechien, Ukraine, USA  10/2021–laufend  Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24.06.2024<sup>k</sup></li> <li>▪ 30.01.2025<sup>l</sup></li> <li>▪ 18.08.2025<sup>m</sup></li> </ul>	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs
<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. dokumentierter ER-positiver Tumor gemäß ASCO / CAP-Leitlinie [8]</p> <p>c. dokumentierter HER2-negativer Tumor gemäß ASCO / CAP-Leitlinie [9]</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- Population design	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
	<p>d. Die vorangegangene endokrine Therapie musste einen AI als Monotherapie oder Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor umfasst haben und die Patientinnen und Patienten mussten eine Progression in einem der drei Szenarien erlitten haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach (neo-)adjuvanter Therapie mit einem AI ± CDK4/6-Inhibitor (ein frühes Rezidiv nach [neo-]adjuvanter Behandlung mit Tamoxifen ± CDK4/6-Inhibitor war ein Ausschlusskriterium), noch ohne Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung</li> <li>▫ Rezidiv &gt; 12 Monate nach (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, gefolgt von einer Progression während oder nach 1 Erstlinientherapie mit einem AI ± CDK4/6-Inhibitor im metastasierten Stadium</li> <li>▫ De-novo metastasierte Erkrankung mit anschließender Progression während oder nach 1 Erstlinientherapielinie mit einem AI ± CDK4/6-Inhibitor</li> </ul> <p>Für die dargestellten 3 Szenarien gelten noch weitere einschränkende Bedingungen. Diese sind detailliert in Abschnitt I 3.2 beschrieben.</p> <p>e. definiert als Vorliegen eines der folgenden Kriterien (a) bilaterale Oophorektomie, (b) Alter ≥ 60 Jahre oder (c) Alter &lt; 60 Jahre mit Amenorrhoe seit ≥ 12 Monaten (ohne begleitende Chemotherapie, Tamoxifen, Toremifen oder Ovarialsuppression) sowie FSH- und Östradiolspiegel im postmenopausalen Bereich gemäß den lokalen Laborreferenzwerten</p> <p>f. Die Wahl zwischen Fulvestrant und Exemestan wurde vor der Randomisierung durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt getroffen; Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits Exemestan erhalten hatten, bekamen Fulvestrant; Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits Fulvestrant erhalten hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.</p> <p>g. Dieser Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>h. Frauen, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben.</p> <p>i. Frauen, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist.</p> <p>j. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>k. Präspezifizierte finale Analyse des PFS für den Vergleich Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan: Durchführung nach ca. 480 beobachteten PFS-Ereignissen in der ITT-Population; für den Zeitpunkt dieser Analyse wurden in der Teilpopulation mit aktivierender <i>ESR1</i>-Mutation ca. 192 PFS-Ereignisse erwartet.</p> <p>l. Präspezifizierte Interimsanalyse des Gesamtüberlebens 6 Monate nach der finalen Analyse des PFS.</p> <p>m. Präspezifizierte Interimsanalyse des Gesamtüberlebens für den Vergleich Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan: Durchführung nach ca. 330 Todesfällen in der ITT-Population (von den geplanten 390 Ereignisse der finalen Analyse des Gesamtüberlebens); für diesen Analysezeitpunkt wurden für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit <i>ESR1</i>-Mutation des Tumors ca. 125 Ereignissen (von den geplanten 155 Ereignissen für die finalen Analyse des Gesamtüberlebens) erwartet.</p>				

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>AI: Aromatasehemmer; ASCO: American Society of Clinical Oncology; CAP: College of American Pathologists; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor 1; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; ITT: Intention to treat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
EMBER-3	Imlunestrant 400 mg 1-mal täglich, oral  Zyklusdauer: 28 Tage	individualisierte Therapie nach Wahl der Prüffärztin oder des Prüffarztes: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fulvestrant 500 mg i. m. an den Tagen 1 und 15 des Zyklus 1 und anschließend an Tag 1 jedes weiteren 28-tägigen Behandlungszyklus</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exemestan 25 mg 1-mal täglich, oral</li> </ul> Zyklusdauer: jeweils 28 Tage
	Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktion auf 1-mal täglich 200 mg</li> <li>▪ Dosisunterbrechung bei Toxizität erlaubt<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fulvestrant: Dosisreduktion auf 250 mg i. m. gemäß Fachinformation</li> <li>▪ Exemestan: keine Dosisanpassung erlaubt</li> <li>▪ Dosisunterbrechung bei Toxizität erlaubt<sup>a</sup></li> </ul>
	<b>Vorbehandlung</b> <u>erforderlich</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AI als Monotherapie oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor</li> </ul> <u>nicht erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fulvestrant</li> <li>▪ zielgerichtete PI3K-, mTOR- oder AKT-Inhibitoren</li> <li>▪ Chemotherapie (außer [neo-]adjuvant) oder autologe bzw. allogene Stammzelltransplantation</li> <li>▪ Großfeld-Strahlentherapie (an <math>\geq 25</math> % des Knochenmarks) <math>\leq 4</math> Wochen vor Randomisierung</li> <li>▪ palliative Kleinfeld-Strahlentherapie <math>\leq 1</math> Woche vor Randomisierung</li> <li>▪ nicht myelosuppressive Substanzen (z. B. endokrine Therapien) <math>\leq 7</math> Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn (je nachdem, was kürzer ist)</li> <li>▪ myelosuppressive Substanzen (z. B. CDK4/6-Inhibitoren) <math>\leq 21</math> Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ größere chirurgische Eingriffe <math>\leq 28</math> Tage vor Randomisierung</li> <li>▪ andere Prüfpräparate <math>\leq 28</math> Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn (je nachdem, was kürzer ist)</li> </ul>	
	<b>Begleitbehandlung</b> <u>erforderlich</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GnRH-Agonisten (z. B. Goserelin, Leuprolid) für prä- oder perimenopausale Frauen sowie für Männer ab 28 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation</li> </ul> <u>erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bisphosphonaten oder RANK-L-Inhibitoren bei Knochenmetastasen (sofern die Therapie bereits <math>&gt; 7</math> Tage vor Randomisierung begonnen wurde)</li> <li>▪ G-CSF, Erythropoetin und Erythrozytentransfusionen</li> <li>▪ antibiotische Prophylaxe und supportive Therapie (z. B. Loperamid bei Diarrhö)</li> </ul> <u>nicht erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche weitere antineoplastische Therapie und Großfeld-Strahlentherapie<sup>b</sup></li> <li>▪ Megestrolacetat</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a. Dosisunterbrechung bei Toxizität erlaubt; bei Unterbrechung länger als 28 Tage soll die Studienbehandlung in der Regel dauerhaft abgebrochen werden, Ausnahmen nur nach Rücksprache mit dem Sponsor bei klinischem Nutzen ohne Progression.		
b. Eine palliative Strahlentherapie kleiner Areale schmerzhafter Metastasen war nur nach Rücksprache mit dem Sponsor zulässig; die bestrahlten Areale durften keine Zielläsionen sein und nicht als Krankheitsprogression im Sinne von RECIST v1.1 gewertet werden.		
AI: Aromatasehemmer; AKT: Protein Kinase B; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; PI3K: Phosphoinositide 3-Kinase; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; i. m.: intramuskulär; mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; RANK-L: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors		

### Studiendesign

Die Studie EMBER-3 ist eine laufende, unverblindete RCT mit 3 Behandlungsarmen zum Vergleich von Imlunestrant mit Fulvestrant oder Exemestan sowie Imlunestrant + Abemaciclib bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom.

Die vorangegangene endokrine Therapie musste einen Aromatasehemmer (AI), als Monotherapie oder in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitor, umfasst haben. 1 der folgenden Kriterien musste für den Studieneinschluss ebenfalls erfüllt sein:

- 1) Rezidiv in Form einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten Therapie mit einem AI ± CDK4/6-Inhibitor, ohne bisherige Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung. Ein Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten Therapie mit Tamoxifen, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor, führte hingegen zum Studienausschluss.
- 2) Rezidiv in Form einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung mehr als 12 Monate nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (Tamoxifen oder AI), gefolgt von einer Progression während oder nach 1 Erstlinientherapie mit einem AI ± CDK4/6-Inhibitor.
- 3) De-novo-metastasierte Erkrankung mit anschließender Progression während oder nach einer Erstlinientherapie mit einem AI ± CDK4/6-Inhibitor.

Eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Patientinnen und Patienten mit viszeraler Krise, lymphangitischer Ausbreitung in der Lunge, leptomeningealer

Erkrankung oder unbehandelten Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Weitere Kriterien bezüglich der Vortherapie sind im Folgenden dargestellt:

- (neo-)adjuvante Vortherapie:
  - erlaubt: Tamoxifen, wenn Rezidiv  $\geq 12$  Monate nach Therapieende
  - erlaubt: Chemotherapie
  - nicht erlaubt: Fulvestrant
- Vortherapie in der Erstlinienbehandlung der fortgeschrittenen Erkrankung:
  - erlaubt: AI  $\pm$  CDK4/6-Inhibitor
  - nicht erlaubt: jegliche andere Therapie einschließlich Fulvestrant

Zu Beginn der Studienteilnahme – oder spätestens im Studienverlauf – wurde die aus einer Blutprobe gewonnene zirkulierende Tumor-Desoxyribonukleinsäure (ctDNA) auf eine vorhandene aktivierende *ESR1*-Mutation hin untersucht (verwendetes Testsystem: Guardant360 CDx; bei in China rekrutierten Patientinnen [n = 25] Burning Rock OncoScreen Plus 520 Assay). Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne nachgewiesene aktivierende *ESR1*-Mutation des Tumors eingeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 874 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Imlunestrant (N = 331), Fulvestrant oder Exemestan (N = 330) oder Imlunestrant in Kombination mit Abemaciclib (N = 213) zugeteilt, wobei der Studienarm mit Imlunestrant in Kombination mit Abemaciclib erst nachträglich per Protokollamendment hinzugefügt wurde. Dieser Studienarm ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter beschrieben. Die Entscheidung für Fulvestrant oder Exemestan bei Zuteilung zum Kontrollarm wurde vor der Randomisierung durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt getroffen. Dabei sollten Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits eine Behandlung mit Exemestan erhalten hatten, Fulvestrant erhalten. Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits eine Behandlung mit Fulvestrant erhalten hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Weitere Kriterien für die Auswahl waren im Studienprotokoll nicht vorgegeben. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja / nein), dem Vorliegen viszeraler Metastasen (ja / nein) und der Region (Ostasien vs. Nordamerika / Westeuropa vs. andere Regionen). Insgesamt wurden 7 Männer in die 3 Studienarme eingeschlossen, bei keinem der eingeschlossenen Männer wurde eine *ESR1*-Mutation des Tumors festgestellt.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in beiden Armen gemäß den aktuellen Fachinformationen [10-12]. Prä- und perimenopausale Frauen sowie Männer mussten zur ovariellen Suppression bzw. Hormonsuppression einen Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Agonisten (z. B. Goserelin oder Leuprorelin) erhalten. Die Behandlung sollte

bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität, oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung durch die Patientin oder den Patienten oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie erfolgen. Ein Wechsel von der Vergleichstherapie zu einer Behandlung mit Imlunestrant war während der Studienteilnahme nicht vorgesehen.

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

### **Datenschnitte**

Die Studie EMBER-3 ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch laufend. Es liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (24.06.2024)  
präspezifizierte finale Analyse zum PFS (geplant nach ca. 480 Ereignissen in der Gesamtpopulation bzw. nach ca. 192 Ereignissen in der Teilpopulation mit aktivierender *ESR1*-Mutation) und präspezifizierte Interimsanalyse 1 zum Gesamtüberleben
- 2. Datenschnitt (30.01.2025)  
präspezifizierte Interimsanalyse 2 zum Gesamtüberleben (geplant 6 Monate nach der finalen Analyse des PFS)
- 3. Datenschnitt (18.08.2025)  
präspezifizierte Interimsanalyse 3 zum Gesamtüberleben (geplant nach ca. 255 Ereignissen in der Gesamtpopulation bzw. nach 125 Ereignissen in der Teilpopulation mit aktivierender *ESR1*-Mutation)

Der pU stellt in Modul 4 A zur Ableitung des Zusatznutzens für alle Endpunkte Ergebnisse zum 2. Datenschnitt dar. Zum 1. und 3. Datenschnitt legt der pU Ergebnisse ergänzend vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum aktuellen 3. Datenschnitt vom 18.08.2025 herangezogen.

#### **I 3.2.1 Limitationen der Studie EMBER-3 (fragestellungsübergreifend)**

##### **Studienpopulation bildet nicht vollständig die Versorgungssituation ab**

Grundsätzlich ist Imlunestrant zugelassen, wenn die Erkrankung nach einer endokrinen Therapie progredient ist, ohne dass es bei der endokrinen Therapie Beschränkungen auf bestimmte Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen gibt. Gemäß der Einschlusskriterien der Studie EMBER-3 haben alle Patientinnen und Patienten bereits einen Aromatasehemmer erhalten. Patientinnen und Patienten mit einer Fulvestrant-Vorbehandlung waren hingegen

ausgeschlossen. Dies ist nachvollziehbar, da Fulvestrant und Imlunestrant derselben Substanzklasse angehören und für Patientinnen und Patienten damit im Interventionsarm nicht der notwendige Wechsel der endokrinen Therapie stattfinden würde.

Ebenso waren Patientinnen und Patienten, die unter oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten Tamoxifen-Therapie ein Rezidiv erlitten hatten, von der Studie ausgeschlossen, wie auch alle Patientinnen und Patienten, die jegliche andere Therapie als AI ± CDK4/6-Inhibitor in der Erstlinienbehandlung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Für diese Patientinnen und Patienten kämen jedoch die in der Studie eingesetzten Therapien infrage. Eine Begründung für den Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten legt der pU nicht vor. Damit liefert die Studie EMBER-3 keine Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit entsprechenden Vorbehandlungen.

### **Unsicherheiten beim Rezeptorstatus**

Gemäß Studienprotokoll sollte vor Studieneintritt bei Patientinnen und Patienten mit neuen metastatischen Läsionen, wann immer möglich, eine erneute Bestimmung des HER2-Status erfolgen. Diese war jedoch keine Voraussetzung für einen Studieneinschluss. Eine erneute Bestimmung des ER-Status war in der Studie hingegen nicht vorgesehen. Der Status für ER und HER2 sollte in der Studie gemäß den American-Society-of-Clinical-Oncology-(ASCO)/College-of-American-Pathologists(CAP)-Leitlinien anhand der Angaben zu Immunohistochemie(IHC)-Klassifizierung abgeleitet werden [8,9]. In Modul 4 A gibt der pU an, dass die Erkrankung von jeweils 100 % der für Fragestellung 1 und 3 eingeschlossenen Patientinnen einen ER-positiven und HER2-negativen Status aufweist. Diese Angaben lassen sich im Abgleich mit anderen Informationen aus Modul 4 A bzw. den Studienunterlagen nicht vollständig nachvollziehen: Dort wird berichtet, dass für einen Teil der Patientinnen Angaben zur IHC-Klassifikation des ER-Status (fragestellungsübergreifend: ca. 9 %) und des HER2-Status fehlen (Fragestellung 1: 3 % bzw. 9 % [siehe Tabelle 9], Fragestellung 3: 20 % bzw. 18 % [Tabelle 18]). Es bleibt unklar, ob die vorliegenden Angaben zum ER- bzw. HER2-Rezeptor-Status für die Patientinnen mit fehlender IHC-Klassifikation valide sind.

Angaben zum aktuellen Status von ER und HER2 sind insofern erforderlich, als es bei Rezidiv / Krankheitsprogression zu einer Änderung des Rezeptor-Status kommen kann, was eine Änderung der Therapiestrategie hin zu zielgerichteten oder zytostatischen Therapien nach sich zieht [13]. Deshalb empfiehlt die Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) mit Stand von Dezember 2025 [13] beim Auftreten eines Rezidivs / Krankheitsprogression eine erneute Bestimmung von ER- und HER2-Status an Fernmetastasen, wenn dies technisch möglich ist. Angesichts der beschriebenen fehlenden Angaben lässt sich nicht ausschließen, dass ein Teil der Patientinnen zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht mehr die Kriterien eines ER-positiven und / oder

HER2-negativen Erkrankung erfüllten. Jedoch wird nicht davon ausgegangen, dass dies einen relevanten Anteil der Patientinnen betrifft und sich maßgeblich auf die Studienergebnisse auswirkt.

### **Supportive Therapien**

Gemäß Studienprotokoll waren nach Randomisierung sowohl eine palliative Strahlentherapie als auch die Neueinleitung einer Therapie mit knochenmodifizierenden Substanzen eingeschränkt.

Die S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten empfiehlt zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei ossären Manifestationen bzw. Knochenmetastasen den Einsatz von Osteoprotektiva, insbesondere Bisphosphonaten und Receptor-Activator-of-NF- $\kappa$ B-Ligand(RANK-L)-gerichteten Antikörpern wie Denosumab, unter Berücksichtigung der vorliegenden Tumorentität [14]. Gemäß Studienprotokoll sollten Patientinnen mit Knochenmetastasen eine leitliniengerechte Behandlung mit Bisphosphonaten oder RANK-Ligand-gerichteten Substanzen (z. B. Denosumab) erhalten. Jedoch musste die Behandlung mit knochenmodifizierenden Substanzen mindestens 7 Tage vor der Randomisierung begonnen worden sein. Eine Neueinleitung nach Randomisierung, bspw. beim Neuauftreten von Knochenmetastasen, war nicht zulässig und ein Substanzwechsel nur in Ausnahmefällen nach Rücksprache mit dem Sponsor möglich. Aber bereits bei Studieneinschluss war ein Teil der Patientinnen mit osteoprotektiven Substanzen potenziell unterversorgt: Zu Studienbeginn wiesen etwa 83 % der Patientinnen in der Studienpopulation mit aktivierender *ESR1*-Mutation Metastasen im Bereich der Knochen auf und es erhielten nur ca. 54 % der Patientinnen mit aktivierender *ESR1*-Mutation osteoprotektive Wirkstoffe als Begleittherapie. Es ist insgesamt unklar, weshalb ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Knochenmetastasen bereits vor Studieneinschluss und damit auch im Studienverlauf keine Bisphosphonate oder RANK-L-Inhibitoren erhalten hat und bei wie vielen Patientinnen im Verlauf der Studie ein Bedarf für eine entsprechende Begleitbehandlung entstand.

Auch eine palliative Strahlentherapie kleiner Areale schmerzhafter Metastasen war während der Studienteilnahme ausschließlich nach Rücksprache mit dem Sponsor zulässig. Diese Einschränkungen könnten dazu geführt haben, dass einzelne Patientinnen keine optimale supportive Therapie erhielten.

Die oben beschriebenen Unsicherheiten bei der palliativen Begleitbehandlung können Auswirkungen auf verschiedene Endpunktkategorien haben und fließen in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse ein.

### **Unterschiede in der Progressionsbewertung zwischen Prüferärztin oder Prüferarzt und BICR**

Die Studie EMBER-3 ist eine unverblindete Studie, in der Progressionsereignisse primär durch die Prüferärztinnen oder die Prüferärzte gemäß RECIST Version 1.1 erhoben wurden. Ergänzend

wurde ein retrospektives Blinded Independent Central Review (BICR) durchgeführt. Insbesondere in unverblindeten Studien lässt sich nicht ausschließen, dass die Einschätzung durch die Prüferinnen von der Kenntnis der Studienmedikation beeinflusst wird. Vor diesem Hintergrund empfiehlt die EMA für solche Studienkonstellationen die Durchführung eines BICR [15].

Zwischen der Beurteilung der PFS-Ereignisse durch die Prüferinnen oder die Prüfer und durch das BICR zeigen sich erhebliche Unterschiede in den Anteilen der Patientinnen mit PFS-Ereignis. Auch bei der medianen Zeit bis zum PFS-Ereignis liegen zum Datenschnitt vom 18.08.2025 relevante Unterschiede vor:

- Fragestellung 1:
  - Prüferin oder Prüfer: ca. 80 % vs. 91 % der Patientinnen; mediane Zeit bis zum PFS-Ereignis: 11,1 Monate vs. 5,7 Monate
  - BICR: ca. 43 % vs. 70 % der Patientinnen; mediane Zeit bis zum PFS-Ereignis: 17,3 Monate vs. 5,6 Monate
  
- Fragestellung 3:
  - Prüferin oder Prüfer: ca. 91 % vs. 86 % der Patientinnen; mediane Zeit bis zum PFS-Ereignis: 5,5 Monate vs. 3,7 Monate
  - BICR: ca. 59 % vs. 57 % der Patientinnen; mediane Zeit bis zum PFS-Ereignis: 5,6 Monate vs. 5,5 Monate

Gemäß Studienplanung beruhen die Entscheidungen zu einem Therapieabbruch nach Progression und einer nachfolgenden Therapie auf der prüferlichen Beurteilung der Progression. Dadurch, dass die Nachbeobachtung der patientenberichteten Endpunkte und von Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen in der Studie EMBER-3 an den Behandlungsabbruch gekoppelt ist (Tabelle 8), können die Unterschiede in der Bewertung der Krankheitsprogression zur Verzerrung der Ergebnisse der Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen führen. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen eine noch wirksame Studienbehandlung frühzeitig abgebrochen wurde. Damit wirken sich die Unterschiede in der Bewertung der Krankheitsprogression potenziell auch auf die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben aus.

Anzumerken ist jedoch, dass die Folgeuntersuchungen mittels Bildgebung nach prüferlich festgestellter Progression abgebrochen wurden. Dies führt dazu, dass für die Patientinnen für die im BICR zunächst keine Krankheitsprogression festgestellt wurde, keine weitere Bildgebung vorliegt, so dass unklar bleibt in wie vielen Fällen ein BICR die Beurteilung der Prüferin oder des Prüfers zu einem späteren Zeitpunkt bestätigt hätte.

Die oben beschriebenen Unsicherheiten werden bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitte I 4.1.3 [Fragestellung 1] und I 6.1.3 [Fragestellung 3]).

### I 3.2.2 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: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>EMBER-3</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende <sup>a</sup>
Morbidität	
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	bis ca. 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis ca. 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis ca. 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis ca. 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UEs <sup>b</sup> , schwere UEs, PRO-CTCAE	bis ca. 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
SUEs	bis zum Tod oder Studienende <sup>a</sup>
a. definiert als Abschluss der finalen Auswertung des Gesamtüberlebens, geplant nach ca. 390 Ereignissen in der ITT-Studienpopulation (Arm A vs. Arm B) b. UEs, bei denen der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation bestand, wurden über diesen Zeitraum hinaus bis zum Tod der dem Studienende nachbeobachtet.  BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer SUEs) sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich ca. 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.

### **I 3.2.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie EMBER-3 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die jeweiligen relevanten Teilpopulationen entsprächen hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland. Auch das durchschnittliche Alter und der Erkrankungsstatus der Patientinnen seien mit der deutschen Patientenpopulation vergleichbar. Des Weiteren stamme ein hoher Anteil der Patientinnen beider Studienarme aus Europa bzw. Ländern mit einem vergleichbaren Versorgungskontext. Auch hinsichtlich der Vortherapien und Behandlungen im Kontrollarm könne von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

## **I 4 Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie**

### **Vom pU vorgelegte Teilpopulation**

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie EMBER-3 vor, die ausschließlich Patientinnen mit einer nachgewiesenen aktivierenden *ESR1*-Mutation umfasst, welche ein Rezidiv in Form einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung während einer (neo-)adjuvanten Therapie mit einem AI  $\pm$  CDK4/6-Inhibitor oder innerhalb von 12 Monaten nach deren Abschluss erlitten haben und noch keine Vorbehandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben. Damit umfasst die Teilpopulation in Fragestellung 1 Patientinnen in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadiums ihrer Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Teilpopulation umfasst keine Patientinnen, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten Tamoxifen-Therapie ( $\pm$  CDK4/6-Inhibitor) ein Rezidiv erlitten haben. Das bedeutet, dass die Ergebnisse auf die letztgenannte Patientengruppe nicht übertragen werden können.

Die vom pU gebildete Teilpopulation wird für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen. Sie umfasst insgesamt 53 Patientinnen und Patienten, von denen 30 im Interventionsarm und 23 im Kontrollarm eingeschlossen wurden. Dies entspricht einem Anteil von 9 % bzw. 7 % der Patientinnen und Patienten der Studienpopulation des Interventions- bzw. Vergleichsarms. Von den 23 Patientinnen im Kontrollarm haben 5 (22 %) Exemestan erhalten und 18 (78 %) Fulvestrant.

### **Eignung der eingesetzten Vergleichstherapie für die Bewertung**

Im relevanten Vergleichsarm der Studie EMBER-3 wurden Fulvestrant oder Exemestan als Monotherapie eingesetzt. Diese Therapien entsprechen für Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (Fragestellung 1) Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die eingesetzten Vergleichstherapien stellen jeweils einen Wechsel der endokrinen Vortherapie dar.

#### **I 4.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1)**

Zu fragestellungsübergreifenden Charakteristika der Studie EMBER-3 siehe Abschnitt I 3.2.

##### **I 4.1.1 Patientencharakteristika**

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Patientinnen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie) (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Imlunestrant</b>	<b>Fulvestrant / Exemestan</b>
<b>Charakteristikum</b>		
<b>Kategorie</b>	<b>N = 30</b>	<b>N = 23</b>
<b>EMBER-3</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (9)	61 (10)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	20 (67)	13 (57)
≥ 65 Jahre	10 (33)	10 (44)
Region, n (%)		
Asien	12 (40)	6 (26)
Europa	4 (13)	6 (26)
Nordamerika	2 (7)	2 (9)
andere	12 (40)	9 (39)
ECOG-Performance Status, n (%)		
0	15 (50)	15 (65)
1	15 (50)	8 (35)
Menopausenstatus zum Zeitpunkt des Studieneintritts, n (%)		
postmenopausal	29 (97)	22 (96)
prämenopausal	1 (3)	1 (4)
ESR1-Mutation nachgewiesen, n (%)	30 (100)	23 (100)
ER-Status positiv, n (%)	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
HER2-IHC-Status, n (%)		
negativ (IHC 0)	16 (53)	13 (57)
niedrig (IHC 1+, IHC 2+/FISH-)	13 (43)	8 (35)
fehlend	1 (3)	2 (9)
PIK3CA-Mutation, n (%)		
nachgewiesen	11 (37)	9 (39)
nicht nachgewiesen	19 (63)	14 (61)
messbare Erkrankung gemäß RECIST, n (%)	24 (80)	19 (83)
Krankheitsstadium, n (%)		
I	0 (0)	0 (0)
II	0 (0)	0 (0)
IIIB	1 (3)	0 (0)
IIIC	3 (10)	0 (0)
IV	26 (87)	23 (100)
nur Knochenmetastasen, n (%)	8 (27)	5 (22)
viszerale Metastasen (IWRS), n (%)	15 (50)	9 (39)
viszerale Metastasen (CRF), n (%)	16 (53)	11 (48)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Patientinnen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Imlunestrant N = 30	Fulvestrant / Exemestan N = 23
vorangegangene Krebstherapie		
chirurgischer Eingriff	29 (97)	22 (96)
Strahlentherapie	23 (77)	20 (87)
systemische Therapie	30 (100)	23 (100)
vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie	21 (70)	15 (65)
Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (IWRS), n (%)	3 (10)	3 (13)
Art der endokrinen Vortherapie		
AI	25 (83)	17 (74)
Tamoxifen	1 (3)	0 (0)
AI und Tamoxifen	4 (13)	6 (26)
Therapieabbruch, n (%) <sup>b</sup>	29 (97)	23 (100)
Studienabbruch, n (%) <sup>c</sup>	12 (40)	17 (74)
<p>a. Im Modul 4 A gibt der pU an, dass der ER-Status für alle Patientinnen positiv sei. Gemäß den Einschlusskriterien war es vorgesehen, dass alle Patientinnen und Patienten einen ER+ Status aufweisen sollen. Jedoch geht aus dem Studienbericht hervor, dass der IHC-Score für knapp 9 % der Studienpopulation mit <i>ESR1</i>-Mutation des Tumors fehlt. Es ist unklar, wie der pU im Falle fehlender Angaben zum IHC-Score Angaben zum Rezeptorstatus ableitet. Siehe dazu auch Diskussion im Abschnitt I 3.2.1.</p> <p>b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen): Krankheitsprogression (80 % vs. 91 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 10 % vs. Kontrollarm: 4 %).</p> <p>c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen): Patientenwunsch (10 % vs. 9 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 30 % vs. Kontrollarm: 65 %).</p> <p>AI: Aromatasehemmer; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor 1; FISH: Fluorescence in situ hybridization; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; IHC: Immunhistochemie; IWRS: Interactive Web Response System; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Bei der Interpretation ist jedoch die geringe Fallzahl (N = 30 vs. N = 23) zu berücksichtigen, die dazu führt, dass bereits kleine absolute Unterschiede zu auffälligen prozentualen Differenzen führen können.

Die Patientinnen waren im Mittel etwa 62 Jahre alt und ganz überwiegend postmenopausal (97 % vs. 96 %). Alle Patientinnen hatten eine systemische (neo-)adjuvante Therapie erhalten, darunter in allen Fällen eine endokrine Therapie. Etwa 70 % vs. 65 % hatten darüber hinaus eine (neo-)adjuvante Chemotherapie erhalten. Bei den endokrinen Vortherapien überwiegen Aromatasehemmer (97 % vs. 100 %). Ein Teil der Patientinnen hatte sowohl Tamoxifen als auch AI als eine Vortherapie erhalten (13 % vs. 26 %). Der Anteil der Patientinnen mit einer Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren ist in Fragestellung 1 mit 10 % bzw. 13 % gering. Dies entspricht nicht der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland, in der CDK4/6-Inhibitoren bereits verstärkt adjuvant eingesetzt werden [13].

Der Anteil der Patientinnen mit Studienabbruch ist zwischen den Studienarmen unterschiedlich (40 % vs. 74 %). Bei nahezu allen Patientinnen wurde die Therapie abgebrochen (97 % vs. 100 %), überwiegend aufgrund von Krankheitsprogression (80 % vs. 91 %)

#### **Behandlungsdauer und endpunktspezifische Beobachtungsdauer**

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Patientinnen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie)

Studie	Imlunestrant	Fulvestrant / Exemestan	
Dauer Studienphase	N = 30	N = 23	
Endpunktkategorie / Endpunkt			
<b>EMBER-3</b>			
Behandlungsdauer [Monate <sup>a</sup> ]		<b>Fulvestrant, n = 18</b>	<b>Exemestan, n = 5</b>
Median [Q1; Q3]	8,1 [4,0; 14,0]	7,0 [2,8; 8,3]	5,7 [4,1; 5,7]
Mittelwert (SD)	9,2 (6,1)	6,4 (4,0)	7,2 (6,2)
Beobachtungsdauer [Monate]			
Gesamtüberleben <sup>b</sup>			
Median [Q1; Q3]	21,2 [16,6; 32,1]	24,3 [22,3; 28,0]	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	N = 28	N = 22	
Median [Q1; Q3]	9,0 [4,1; 14,2]	6,0 [3,1; 8,4]	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	N = 28	N = 22	
Median [Q1; Q3]	9,0 [2,9; 14,2]	5,6 [3,1; 8,3]	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	N = 28	N = 22	
Median [Q1; Q3]	10,5 [3,5; 14,5]	5,6 [3,1; 8,3]	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	N = 28	N = 22	
Median [Q1; Q3]	9,0 [2,9; 14,2]	5,6 [3,1; 8,3]	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	
Nebenwirkungen			
Median [Q1; Q3]	9,2 [4,7; 14,6]	6,7 [3,5; 9,0]	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	
a. Umrechnung von Wochen auf Monate			
b. Die Beobachtungsdauer wird anhand einer Kaplan-Meier-Kurve berechnet, in der verstorbene Patienten zum Zeitpunkt des Todes zensiert, nicht verstorbene Patienten hingegen zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes als Event gewertet werden.			
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala			

Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 18.08.2025 betrug 8,1 Monate im Interventionsarm und im Kontrollarm 7,0 Monate für Fulvestrant bzw. 5,7 Monate für Exemestan.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben war die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm 21,2 Monate und im Vergleichsarm 24,3 Monate. Für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30), stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Nebenwirkungen ist die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende (+ ca. 30 Tage) gekoppelt. Für diese Endpunkte sind die medianen Beobachtungsdauern im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben deutlich verkürzt und unterschiedlich für die beiden Studienarme.

#### I 4.1.2 Folgetherapien nach Absetzen der Studienmedikation

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Patientinnen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie) (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapieform Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Imlunestrant	Fulvestrant / Exemestan
	N = 30	N = 23
<b>EMBER-3</b>		
Gesamt	20 (66,7) <sup>a</sup>	19 (82,6) <sup>a</sup>
erste systemische Folgetherapie	20 (100) <sup>b</sup>	19 (100) <sup>b</sup>
CDK4/6-Inhibitor	10 (50,0)	10 (52,6)
Abemaciclib	6 (30,0)	2 (10,5)
Palbociclib	4 (20,0)	6 (31,6)
Ribociclib	0 (0)	2 (10,5)
Chemotherapie	5 (25,0)	5 (26,3)
Capecitabin	3 (15,0)	3 (15,8)
Cisplatin	0 (0)	1 (5,3)
Docetaxel	1 (5,0)	0 (0)
Gemcitabin	0 (0)	1 (5,3)
Paclitaxel	1 (5,0)	1 (5,3)
endokrine Therapie	14 (70,0)	12 (63,2)
Anastrozol	3 (15,0)	1 (5,3)
Exemestan	4 (20,0)	3 (15,8)
Fulvestrant	6 (30,0)	4 (21,1)
Letrozol	1 (5,0)	4 (21,1)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Patientinnen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Therapieform Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Imlunestrant	Fulvestrant / Exemestan
	N = 30	N = 23
andere systemische Therapie	1 (5,0)	1 (5,3)
Bevacizumab	1 (5,0)	0 (0)
Zoledronsäure	0 (0)	1 (5,3)
andere zielgerichtete Therapie	0 (0)	1 (5,3)
Everolimus	0 (0)	1 (5,3)
jegliche systemische Folgetherapie	20 (100)	19 (100)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	1 (5,0)	1 (5,3)
CDK4/6-Inhibitor	13 (65,0)	12 (63,2)
Chemotherapie	8 (40,0)	10 (52,6)
endokrine Therapie	17 (85,0)	14 (73,7)
andere systemische Therapie	2 (10)	2 (10,5)
andere zielgerichtete Therapie	0 (0)	2 (10,5)
operativer Eingriff	1 (5,0)	0 (0)
Strahlentherapie	3 (15,0)	2 (10,5)
a. Alle nachfolgenden Prozentangaben basieren auf der Anzahl an Patientinnen mit antineoplastischer Folgetherapie. b. Alle nachfolgenden Prozentangaben basieren auf der Anzahl an Patientinnen mit einer systemischen Folgetherapie.  CDK: Cyclin-abhängige Kinase; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie EMBER-3 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Im Interventionsarm hatten 24 von 30 Patientinnen (80 %) und im Kontrollarm 21 von 23 Patientinnen (91 %) ein PFS-Ereignis, welches allerdings auch Tod ohne Progression der Erkrankung umfasst. Anhand der Angaben zur Studienpopulation mit aktivierender *ESR1*-Mutation zum Datenschnitt vom 24.06.2024, wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Todesereignisse ins PFS eingehen (< 4 % in dieser Teilpopulation), so dass die Angabe der Patientinnen mit PFS-Ereignis (zum Datenschnitt vom 18.08.2025) als Annäherung an die Anzahl der Patientinnen mit Krankheitsprogression und einem nachfolgenden Behandlungsbedarf herangezogen werden kann. Eine systemische Folgetherapie haben 20 vs. 19 Patientinnen erhalten. Es wird davon ausgegangen, dass der Großteil der Patientinnen mit Krankheitsprogression, für die eine systemische Folgetherapie angezeigt war, diese erhalten hat.

Die häufigsten Folgetherapien waren endokrine Therapien (70 % vs. 63 % der Patientinnen mit systemischer Folgetherapie), gefolgt von CDK4/6-Inhibitoren (50 % vs. 53 %) und Chemotherapien (25 % vs. 26 %).

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien in der Studie EMBER-3 sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des Brustkrebses. Ein Großteil der Patientinnen (ca. 90 %) in der Fragestellung 1 hatte keinen CDK4/6-Inhibitor als Vortherapie erhalten und wurde auch in der Studie nicht mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt (Tabelle 9). Für diese Patientinnen stellt gemäß der S3-Leitlinie ein CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einer endokrinen Therapie eine adäquate Folgetherapie dar [13]. Über alle Folgetherapielinien hinweg erhielten 65 % vs. 63 % einen CDK4/6-Inhibitor. Weiterhin erhielten etwa 10 % der Patientinnen einen CDK4/6-Inhibitor vor der Studienteilnahme. Die S3-Leitlinie macht keine Empfehlung zu Re-Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren [13]. Auch vor dem Hintergrund, dass in der Folgetherapielinie nicht für alle Patientinnen eine endokrine Therapie angezeigt ist und angesichts der deutlichen Toxizität der Kombination aus einem CDK4/6-Inhibitor und einer endokrinen Therapie erscheint der Anteil der Patientinnen mit einem CDK4/6-Inhibitor als Folgetherapie adäquat. Anzumerken ist, dass sich bislang im vorliegenden Anwendungsgebiet nur bei einzelnen CDK4/6-Inhibitoren Vorteile im Gesamtüberleben gezeigt haben (nur bei postmenopausalen Patientinnen) [16-18].

Weitere zielgerichtete Therapien wie Elacestrant, Everolimus in Kombination mit Exemestan oder Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant werden gemäß der S3-Leitlinie vorrangig nach einer Vorbehandlung mit CDK4/6-Inhibitor eingesetzt und kommen daher für die ca. 90 % CDK4/6-unvorbehandelten Patientinnen in Fragestellung 1 als erste Folgetherapie nicht in Betracht [13]. Eine Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate-3-Kinase-Catalytic-Subunit-Alpha(PIK3CA)-Mutation wiesen ca. 38 % der Patientinnen auf (Tabelle 9), für sie stellt Capivasertib + Fulvestrant eine zielgerichtete Therapieoption dar [13]. In der Nutzenbewertung für Capivasertib (Zweitlinientherapie) zeigte sich ein Vorteil beim Gesamtüberleben [19]. Es ist aber unklar, für wie viele Patientinnen in der Studie EMBER-3 unter Berücksichtigung des Mutationsstatus diese Option infrage käme.

Gemäß der S3-Leitlinie werden nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen auch zytotoxische Behandlungen empfohlen [13]. Da die Patientinnen bereits mehrere endokrine Therapielinien erhalten haben, ist es plausibel, dass bei einem Teil der Patientinnen keine weitere endokrine Therapieoption mehr angezeigt war und ein Wechsel auf Chemotherapie (25 % vs. 26 %) notwendig wurde.

Insgesamt ist die Verteilung der Folgetherapien zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Zusammenfassend bilden die in der Teilpopulation der Fragestellung 1 eingesetzten Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard hinreichend ab.

### I 4.1.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
EMBER-3	ja	ja	nein	nein	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a. Unterschiede zwischen prüfärztlicher Progressionsbewertung und retrospektivem BICR (siehe Abschnitt I 3.2.1)							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für Fragestellung 1 als hoch eingestuft. In der unverblindeten Studie EMBER-3 liegen erhebliche Unterschiede zwischen prüfärztlicher Progressionsbewertung und retrospektivem BICR – sowohl hinsichtlich der Ereignisraten als auch der medianen Zeit bis zum PFS-Ereignis vor (siehe Abschnitt I 3.2.1). Da die Entscheidung zum Abbruch der Therapie von der Einschätzung der Progression durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte abhing, ist davon auszugehen, dass dies zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte führt.

## I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
  - 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 (Funktionskalen)
- 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)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) 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: Imlunestrant vs. RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (fragestellungsübergreifend)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Spezifische UEs
EMBER-3	ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3.  
 b. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe den Abschnitt unterhalb der Tabelle  
 c. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, daher keine Auswahl spezifischer UEs

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

## **Anmerkungen zu Endpunkten**

### ***Ergebnisse zu allen patientenberichteten Endpunkten sind nicht verwertbar***

Für alle patientenberichteten Endpunkte (PROs) der Kategorien Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen; BPI-SF Item 3, stärkster Schmerz; Patient's Global Impression of Severity [PGI-S]), EORTC Item Library [IL] 19, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU sowohl Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor als auch Auswertungen zur Änderung gegenüber Studienbeginn (Mittelwertdifferenzen aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen [MMRM]). Responderanalysen stellen in der vorliegenden Bewertung die bevorzugten Auswertungen dar. Die vorgelegten Daten zu allen PROs sind jedoch nicht verwertbar. Dies wird im Folgenden erläutert.

Für alle PRO-Endpunkte – unabhängig von der Auswertungsmethode – wurde im Studienprotokoll festgelegt, dass in die Analysen Patientinnen und Patienten mit sowohl einem Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einem Folgewert eingehen sollen. Der pU gibt für Fragestellung 1 an, dass in die Responderanalysen 93 % der Patientinnen im Interventionsarm und 96 % im Kontrollarm in die Analyse eingehen. Aus den Angaben zu den MMRM-Analysen geht jedoch hervor, dass für die Endpunkte erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS nur ca. 68 % der eingeschlossenen Patientinnen in die Auswertungen eingegangen sind. Für die Endpunkte erhoben mittels EORTC-IL-19 und BPI-SF, die in der Studie häufiger erhoben wurden, gingen etwas mehr Patientinnen in die Analysen ein: ca. 75 % aller in die Fragestellung 1 eingeschlossenen Patientinnen bei körperlicher Funktion (EORTC-IL-19) und bis 77 % bei stärkstem Schmerz (BPI-SF Item 3). Die Diskrepanz zwischen den Angaben zur Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patientinnen bei MMRM und Responderanalysen ist unplausibel. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven sind diesbezüglich nicht informativ, da sie zu Studienbeginn 0 Zensierungen angeben. Dies ist angesichts der vielen Patientinnen, die aufgrund von fehlenden Baselinewerten oder jeglichen Folgewerten nicht in die MMRM-Analysen eingehen, nicht plausibel. Es wird davon ausgegangen, dass die Angaben für die MMRM-Analysen ebenso für die Responderanalysen gelten.

Hinzu kommt, dass bei allen PROs die Rücklaufquoten bereits sehr früh stark rückläufig sind: Für den EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D VAS, die alle 8 Wochen erhoben wurden, fallen die Rücklaufquoten bereits bei der 2. Folgerhebung zu Zyklus 5 (nach ca. 16 Wochen) unter 65 % im Interventionsarm und 60 % im Kontrollarm. Für die körperliche Funktion (EORTC-IL-19) und den stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3), die alle 4 Wochen erhoben wurden, fallen die Rücklaufquoten ebenso rasch ab und liegen schon bei der 4. Folgerhebung zu Zyklus 5 (nach ca. 16 Wochen) bei unter 65 % bzw. 60 %. Das bedeutet, dass für einen relevanten Anteil der in die Analyse eingegangenen Patientinnen nach der Erhebung zu Studienbeginn nur noch etwa 1 bis 3 Erhebungen durchgeführt wurden. Insgesamt deckt die Nachbeobachtung der PROs nur einen kleinen Teil des Nachbeobachtungszeitraums des Gesamtüberlebens ab

(Median: 21 Monate bzw. 24 Monate [Tabelle 10]). Dies ist auch darin begründet, dass die Beobachtung der patientenberichteten Endpunkte an die Behandlung geknüpft ist.

Insgesamt sind die Ergebnisse aller vorgelegten patientenberichteter Endpunkte nicht verwertbar.

Anzumerken ist, dass der pU für das Instrument PGI-S, den genauen Wortlaut der Frage nicht vorgelegt hat und die Validität daher nicht beurteilt werden kann.

### **PRO-CTCAE**

In der Studie EMBER-3 wurden Nebenwirkungen zusätzlich mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben. Das PRO-CTCAE System ist ein validiertes System zur Erhebung von patientenberichteten symptomatischen unerwünschten Ereignissen [20-22]. Symptomatische UEs (z. B. Übelkeit) eignen sich gemäß Basch [20] im Unterschied zu „laboratory-based events“ (z. B. Neutropenie) und „observable / measurable events“ (z. B. Netzhautriss) für die Erhebung als PRO. Das System umfasst insgesamt 78 symptomatische unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Systems. Es erfasst dazu 1 bis 3 Attribute pro symptomatischem UE-Ereignis (insgesamt 5 mögliche Attribute [Häufigkeit, Schwere, Einschränkung bei täglichen Aktivitäten, Vorhandensein des UE und Menge]) sodass sich der PRO-CTCAE insgesamt aus 124 Fragen (Items) zusammensetzt. Dabei schlagen die Entwickler vor, dass je nach Indikation und Therapieform a priori bei Studienplanung aus den 78 Symptomen die für die jeweilige Studiensituation relevanten ausgewählt werden sollen. In der aktuellen Version (Item Library Version 1.0 [23]) des PRO-CTCAE wird darüber hinaus erfragt, ob der Patient oder die Patientin weitere Symptome hat, die er benennen möchte (falls ja, wird die Schwere der jeweils genannten Symptome erfragt).

Insgesamt stellt das System PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar und wird grundsätzlich als Quelle für patientenrelevante Endpunkte in Nutzenbewertungen eingeschlossen. Die Auswahl der mittels PRO-CTCAE erhobenen UEs sollte nachvollziehbar sein, z. B. eine möglichst vollständige Erfassung von potenziellen UEs der Wirkstoffe im Interventions- und Kontrollarm enthalten. Ansätze dazu, wie eine Auswahl erfolgen kann, sind beispielsweise in Tolstrup [24] und Taarnhøj [25] beschrieben. Bei der Auswertung der Skalen sollen die Allgemeinen Methoden des IQWiG [26] berücksichtigt werden.

Gemäß Studienprotokoll der Studie EMBER-3 sollten aus dem PRO-CTCAE-System 2 symptomatische UEs erhoben werden:

- Diarrhö
- Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle

Im Studienprotokoll beschreibt der pU sein Vorgehen bei der Auswahl der Items nicht. Es lässt sich nicht erkennen, ob Nebenwirkungen von Imlunestrant und der Vergleichstherapie hinreichend abgebildet sind. Anhand der vorliegenden Dokumente kann somit nicht nachvollzogen werden, ob der pU die in A20-87 [27] beschriebenen Ansätze für eine Auswahl der Items nach Tolstrup [24], Taarnhøj [25] umgesetzt hat. Insgesamt wird der Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses und der nicht nachvollziehbaren Auswahl nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

***Ergebnisse zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind nicht verwertbar***

Die Definition der UEs in der Studie EMBER-3 sieht gemäß Studienprotokoll vor, dass Progression, Zeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung nicht als UEs erfasst werden sollen, es sei denn, diese waren schwerwiegender als es für den Zustand der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers zu erwarten gewesen wäre. Zwar ist es für die Bewertung erforderlich, dass Progressionsereignisse bei der Analyse der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse wie Gesamtrate SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs unberücksichtigt bleiben. Entsprechende Vorgaben finden sich auch in den Modulvorlagen. Allerdings gehen die Vorgaben des Studienprotokolls deutlich über diese Vorgaben hinaus und betreffen nicht nur die Auswertung, sondern bereits die Erhebung von UEs. Zusätzlich deckt die Definition der nicht zu erhebenden UEs in der Studie nicht nur UEs ab, die eine Progression der Grunderkrankung widerspiegeln, sondern ist wesentlich weiter gefasst in dem sie auch unspezifisch Zeichen und Symptome der Erkrankungen umfasst. Dabei obliegt es allein dem Ermessen einzelner Prüferinnen oder einzelner Prüfer, welche Ereignisse als UE dokumentiert werden: die Prüferin oder der Prüfer trifft bei der Erfassung von UEs eine Einschätzung, welche Ereignisse als Zeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung zu werten sind und welcher Schweregrad dabei patientenindividuell zu erwarten ist. Im Studienprotokoll waren für diese Einschätzung keine vorab festgelegten, objektiven Kriterien definiert. In der vorliegenden Indikation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses ist davon auszugehen, dass eine sichere Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen und Symptomen häufig nicht möglich ist. Insbesondere in einer unverblindeten Studie führt ein solch subjektives und potenziell selektives Vorgehen bei der Dokumentation dazu, dass die Erfassung von UEs potenziell unsystematisch und / oder unvollständig erfolgen kann und es auch potenziell zur deutlichen Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Dies betrifft gleichermaßen SUEs und schweren UEs. Auch die EMA hat diesen Aspekt im zugehörigen European Public Assessment Report (EPAR) kommentiert [7] und weist darauf hin, dass eine solche Definition in der vorliegenden Indikation nicht im Einklang mit EMA-Leitlinien stehe und zu potenziell unvollständigen Ergebnissen führen könne [28].

Zusammenfassend sind die Daten zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen in der vorliegenden Nutzenbewertung für eine quantitative Interpretation nicht verwertbar. In der vorliegenden Situation einer RCT zu einem Vergleich zwischen endokrinen Monotherapien

derselben und seit langem etablierten Substanzklasse (Fulvestrant und Imlunestran; Exemestan haben nur sehr wenige Patientinnen in der Studie erhalten) können die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung qualitativ bei der Gesamtabwägung berücksichtigt werden (siehe Abschnitte I 4.3.2 bzw. I 6.3.2).

Eine Auswahl spezifischer UEs auf Grundlage einer potenziell unsystematischen und unvollständigen UE-Erhebung ist nicht sinnvoll und wurde nicht durchgeführt.

### I 4.2.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Imlunestran vs. Fulvestrant / Exemestan (fragestellungsübergreifend)

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Spezifische UEs
EMBER-3	H	H <sup>b</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	–

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3.  
 b. hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene  
 c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe den Abschnitt Anmerkungen zu Endpunkten  
 BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: niedrig; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt (siehe Abschnitt I 4.1.3).

Unabhängig vom Verzerrungspotenzial liegen bezüglich der supportiven Therapien in der Studie EMBER-3 Mängel vor (siehe Abschnitt I 3.2.1), die die Aussagesicherheit bei Endpunkten der Kategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen einschränken. Für die Endpunkte dieser Kategorien liegen jedoch keine geeigneten Daten vor.

### I 4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Imlunestrant mit einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan für die relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 zusammen: Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant / Exemestan		Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	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 (%)	
<b>EMBER-3</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	30	28,7 [21,98; n. b.] 12 (40,0)	23	21,4 [15,77; 28,94] 16 (69,6)	0,53 [0,23; 1,23]; 0,136 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)			keine geeigneten Daten <sup>c</sup>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)			keine geeigneten Daten <sup>c</sup>		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine geeigneten Daten <sup>c</sup>		

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant / Exemestan		Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	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 (%)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>				
<b>Nebenwirkungen (ergänzend dargestellt)</b>					
UEs	30	1,0 [0,95; 2,66] 25 (83,3)	23	0,7 [0,13; 0,95] 20 (87,0)	–
SUEs	30	n. e. 7 (23,3)	23	16,4 [16,43; n. b.] 2 (8,7)	2,35 [0,49; 11,35]; 0,274
schwere UEs <sup>d</sup>	30	16,5 [5,39; n. b.] 11 (36,7)	23	16,4 [8,15; n. b.] 6 (26,1)	1,03 [0,37; 2,85]; 0,960
Abbruch wegen UEs	30	n. e. 3 (10,0)	23	n. e. 1 (4,3)	1,97 [0,21; 18,99]; 0,548
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>				
a. Wenn nicht anders angegeben: HR und KI aus Cox-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils unstratifiziert b. HR und KI aus Cox-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Vorhandensein von viszeralem Metastasen (ja vs. nein aus IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein aus IWRS) und Region (Ostasien vs. Nordamerika/Westeuropa vs. Rest der Welt) c. zur Begründung siehe den Abschnitt Anmerkungen zu einzelnen patientenrelevanten Endpunkten d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3  BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web Response System; 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; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2.2).

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen); stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3); Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für die Endpunkte zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich für alle Endpunkte dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)***

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs) liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

## ***PRO-CTCAE***

Für PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für PRO-CTCAE damit nicht belegt.

## **I 4.2.4 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 Vorliegen viszeraler Metastasen wird als Maß für die Schwere der Erkrankung angesehen. In den vom pU vorgelegten Unterlagen liegen unterschiedliche Angaben zum Status der viszeralen Erkrankungen vor: klassifiziert nach Interactive Web Response System (IWRS), einem Stratifizierungsfaktor der Studie EMBER-3, und klassifiziert gemäß den Angaben im Case Report Form (CRF). Weitere Informationen dazu, ob eine der Klassifikation valider ist, liegen im Dossier nicht vor. Es werden primär die Ergebnisse gemäß Klassifikation zum Zeitpunkt der IWRS herangezogen, da es sich hierbei um das Stratifizierungsmerkmal handelt und ergänzend die Ergebnisse gemäß CRF (kursiv dargestellt).

Die Betrachtung des Merkmals menopausaler Status ist zusätzlich explizit vom Auftrag des G-BA umfasst. Die Auswertungen zum „biologischen Menopausenstatus“ waren vom pU im Dossier vorzulegen. Insgesamt umfasst Fragestellung 1 nur wenige Patientinnen, die nahezu ausschließlich postmenopausal waren (Tabelle 9). Somit sind die Kriterien zur Darstellung der Subgruppenanalysen in Nutzenbewertungen nicht erfüllt.

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.

Der einzige Endpunkt für den verwertbare Daten vorliegen ist das Gesamtüberleben. Für diesen Endpunkt wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

#### **1.4.3 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 [26].

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 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	28,7 vs. 21,4 0,53 [0,23; 1,23]; 0,136	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ- C30, Symptomskalen)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan (Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs <sup>d</sup>	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
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 <sub>o</sub> ) c. zur Begründung siehe den Abschnitt Anmerkungen zu einzelnen patientenrelevanten Endpunkten d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 KI: Konfidenzintervall; KI <sub>o</sub> : obere Grenze des Konfidenzintervalls		

#### I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger [neo-]adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie)

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
–	–
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
–	–
Für Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.	

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor: In der vorliegenden sehr kleinen Patientenzahl (30 bzw. 23 Patientinnen) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für patientenberichtete Endpunkte und Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Damit lassen sich in der vorliegenden Datensituation aufgrund der kleinen Patientenzahl und der wenigen verwertbaren Auswertungen aus der Studie EMBER-3 nur sehr begrenzt Aussagen für die Erstliniensituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten.

Zusammenfassend gibt es für Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der in seinem Dossier einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

## **I 5 Fragestellung 2: Männer mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie**

### **I 5.1 Vom pU vorgelegte Evidenz**

Der pU legt für Männer mit aktivierender *ESR1*-Mutation, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs keine Daten vor. Er beschreibt, dass in der für die Fragestellungen 1 und 3 (Frauen) vorgelegten Studie EMBER-3 (zur Beschreibung siehe Abschnitt I 3.2) keine Männer mit *ESR1*-Mutation des Tumors eingeschlossen wurden. Eine andere, für Männer relevante Studie, identifiziert der pU nicht. Dies ist sachgerecht. Für die Fragestellung 2 liegen damit keine Daten vor.

### **I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanter endokriner Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanter endokriner Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, liegen keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

## **I 6 Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie**

### **Vom pU vorgelegte Teilpopulation**

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie EMBER-3 vor, für die eine nachgewiesene aktivierende *ESR1*-Mutation vorliegt. Darüber hinaus umfasst die relevante Teilpopulation ausschließlich Frauen:

- deren Erkrankung > 12 Monate nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie rezidiert ist und unter oder nach der Erstlinientherapie mit einem AI ± CDK4/6-Inhibitor progredient war

oder

- die eine de-novo metastasierte Erkrankung aufwies, die unter oder nach der Erstlinientherapie mit einem AI ± CDK4/6-Inhibitor progredient war.

Andere Vortherapien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als AI ± CDK4/6-Inhibitor durften nicht erfolgt sein.

Die vom pU gebildete Teilpopulation wird für Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen. Sie umfasst insgesamt 203 Patientinnen, von denen 108 im Interventionsarm und 95 im Kontrollarm eingeschlossen wurden. Dies entspricht einem Anteil von 33 % bzw. 29 % der Patientinnen und Patienten der Studienpopulation des Interventions- bzw. Vergleichsarms der Studie EMBER-3. Von den 95 Patientinnen haben 94 Patientinnen Fulvestrant erhalten und nur 1 Patientin im Kontrollarm erhielt Exemestan. Für Fragestellung 3 werden daher auf Grundlage der Studie EMBER-3 keine Aussagen zum Zusatznutzen von Imlunestrant gegenüber Exemestan getroffen.

### **Eignung der eingesetzten Vergleichstherapie für die Bewertung**

Für Fragestellung 3 hat der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl verschiedener Optionen endokriner Mono- und Kombinationstherapien unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie festgelegt, einschließlich Tamoxifen, Fulvestrant, AI- bzw. Fulvestrant ± CDK4/6-Inhibitoren sowie Everolimus in Kombination mit Exemestan (siehe Tabelle 4). In der Studie EMBER-3 haben alle Patientinnen in der Teilpopulation der Fragestellung 3 bereits zuvor AI erhalten, auch Tamoxifen hatten über 25 % der Patientinnen in ihrer vorangegangenen Behandlung erhalten und deutlich über 80 % der Patientinnen waren mit CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelt. Eine Empfehlung für eine Re-Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren nach Progression unter CDK4/6-Inhibitoren gibt es in der aktuellen S3-Leitlinie nicht [13]. CDK4/6-Inhibitoren als Bestandteil der Vergleichstherapie kommen daher für die eingeschlossenen Patientinnen, die bereits unter CDK4/6-Inhibitoren progredient waren, nicht infrage.

Für einen Großteil der Patientinnen der Teilpopulation würden unter Berücksichtigung der Umstellung der endokrinen Therapie die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Exemestan, Everolimus in Kombination mit Exemestan, Tamoxifen oder Fulvestrant infrage kommen. In der Studie EMBER-3 standen nicht alle diese vom G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung. Allerdings bestand in der Studie eine Auswahlmöglichkeit zwischen 2 verschiedenen Wirkstoffklassen einer endokrinen Therapie (Fulvestrant – selektiver Estrogenrezeptor-Degrader, Exemestan – Aromatasehemmer). Die Therapieentscheidung erfolgte patientenindividuell vor der Randomisierung durch die Prüferärztinnen oder die Prüferärzte. Patientinnen, deren Erkrankung unter einer Exemestan-Vorthherapie progredient war, sollten bei Zuweisung zum Vergleichsarm Fulvestrant erhalten. Für Patientinnen, die Fulvestrant erhalten sollten, lagen keine Einschränkungen bezüglich der Vorthherapie vor. Eine Fulvestrant-Vorthherapie stellte jedoch ein Ausschlusskriterium der Studie dar. Insgesamt fand damit für alle eingeschlossenen Patientinnen der relevanten Teilpopulation ein Wechsel der endokrinen Therapie statt. Dies ist sachgerecht. Trotz dieser Auswahlmöglichkeiten hat nur 1 Patientin im Vergleichsarm Exemestan erhalten, alle anderen 94 Patientinnen erhielten Fulvestrant.

Insgesamt entsprechen die in der Studie EMBER-3 eingesetzte Vergleichstherapien den vom G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und erfüllen hinreichend den individualisierten Therapieansatz. Aufgrund der oben beschriebenen Einschränkung bei den Vorbehandlungen (siehe Abschnitt 13.2.1), können in der vorliegenden Nutzenbewertungen nur Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen abgeleitet werden, die ausschließlich AI ± CDK4/6-Inhibitor als Vorthérapien in der Erstlinie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben und für die Fulvestrant unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie infrage kommt. Für Patientinnen mit anderen endokrinen Vorthérapien oder solche, bei denen patientenindividuell andere endokrine Therapien angezeigt wären, können keine Aussagen abgeleitet werden.

### **I 6.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 3)**

Zu fragestellungsübergreifenden Charakteristika der Studie EMBER-3 siehe Abschnitt I 3.2.

#### **I 6.1.1 Patientencharakteristika**

Tabelle 18 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan (Fragestellung 3: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Imlunestrant	Fulvestrant <sup>a</sup>
Charakteristikum		
Kategorie	N = 108	N = 95
<b>EMBER-3</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (12)	59 (11)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	71 (66)	65 (68)
≥ 65 Jahre	37 (34)	30 (32)
Region, n (%)		
Asien	23 (21)	23 (24)
Europa	40 (37)	34 (36)
Nordamerika	17 (16)	12 (13)
andere	28 (26)	26 (27)
ECOG-Performance Status, n (%)		
0	70 (65)	62 (65)
1	38 (35)	33 (35)
Menopausenstatus zum Zeitpunkt des Studieneintritts, n (%)		
postmenopausal	93 (86)	83 (87)
prämenopausal	15 (14)	12 (13)
ESR1-Mutation nachgewiesen, n (%)	108 (100)	95 (100)
ER-Status positiv, n (%)	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>
HER2-IHC-Status, n (%)		
negativ (IHC 0)	39 (36)	46 (48)
niedrig (IHC 1+, IHC 2+/FISH-)	47 (44)	32 (34)
unbekannt	2 (2)	1 (1)
fehlend	20 (19)	16 (17)
PIK3CA-Mutation, n (%)		
nachgewiesen	51 (47)	38 (40)
nicht nachgewiesen	55 (51)	57 (60)
fehlend	2 (2)	0 (0)
messbare Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1, n (%)	88 (82)	72 (76)
Krankheitsstadium, n (%)		
I	0 (0)	0 (0)
II	0 (0)	0 (0)
IIIB	0 (0)	0 (0)

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan (Fragestellung 3: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Imlunestrant N = 108	Fulvestrant <sup>a</sup> N = 95
IIIC	0 (0)	1 (1)
IV	108 (100)	94 (99)
nur Knochenmetastasen, n (%)	19 (18)	25 (26)
viszerale Metastasen (IWRS), n (%)	64 (59)	53 (56)
viszerale Metastasen (CRF), n (%)	68 (63)	56 (59)
vorangegangene Krebstherapie, n (%)		
chirurgischer Eingriff	60 (56)	54 (57)
Strahlentherapie	49 (45)	55 (58)
systemische Therapie	108 (100)	95 (100)
vorherige (neo-)adjuvante Chemotherapie, n (%)	21 (19)	25 (26)
Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (IWRS), n (%)	91 (84)	82 (86)
Art der endokrinen Vortherapie, n (%)		
AI	81 (75)	68 (72)
Tamoxifen	0 (0)	0 (0)
AI und Tamoxifen	27 (25)	27 (28)
Therapieabbruch, n (%) <sup>c</sup>	105 (97)	94 (99)
Studienabbruch, n (%) <sup>d</sup>	60 (56)	59 (62)
<p>a. 1 Patientin im Vergleichsarm erhielt Exemestan.</p> <p>b. Im Modul 4 A gibt der pU an, dass der ER-Status für alle Patientinnen positiv sei. Jedoch geht aus dem Studienbericht hervor, dass der IHC-Score für knapp 9 % der Studienpopulation mit <i>ESR1</i>-Mutation fehlt. Es ist unklar, wie der pU im Falle fehlender Angaben zum IHC-Score Angaben zum Rezeptorstatus ableitet. Siehe dazu auch Diskussion im Abschnitt I 3.2.1.</p> <p>c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen): Krankheitsprogression (94 % vs. 91 %). Darin enthalten sind &lt; 1 % vs. 1 % Patientinnen, die die Therapie nie begonnen haben. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: &lt; 1 % vs. Kontrollarm: 1 %).</p> <p>d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen): Patientenwunsch (11 % vs. 5 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 41 % vs. Kontrollarm: 57 %).</p> <p>AI: Aromatasehemmer; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor 1; FISH: Fluorescence in situ hybridization; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; IHC: Immunhistochemie; IWRS: Interactive Web Response System; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors SD: Standardabweichung</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen waren im Mittel etwa 60 Jahre alt und überwiegend postmenopausal (ca. 87 %) und bis auf 1 Patientin im Vergleichsarm, wiesen alle Patientinnen eine metastasierte Erkrankung auf (Krankheitsstadium IV). Jeweils ca. die Hälfte der Patientinnen und Patienten stammten aus Nordamerika oder Europa. Etwa 85 % der Patientinnen waren mit einem CDK4/6-Inhibitor und alle Patientinnen waren mit einem Aromatasehemmer (allein oder zusätzlich mit Tamoxifen) vorbehandelt.

Der Anteil der Patientinnen mit Studienabbruch ist zwischen den Studienarmen vergleichbar (56 % vs. 62 %). Bei nahezu allen Patientinnen wurde die Therapie abgebrochen (97 % vs. 99 %), überwiegend aufgrund von Krankheitsprogression (94 % vs. 91 %).

Beim HER2-IHC-Status bestehen jedoch Unterschiede zwischen den Studienarmen: Im Interventionsarm lag der Anteil der Patientinnen mit IHC-0-Status bei 36 %, im Kontrollarm bei 48 %, während der Anteil mit niedrigem HER2-Status (IHC 1+, IHC 2+/FISH-) im Interventionsarm höher war (44 % vs. 34 %). Mit der Bestimmung des HER-2-Status in der Studie EMBER-3 sind Unsicherheiten verbunden. Diese sind im Abschnitt I 3.2.1 beschrieben. Inwiefern die beschriebenen Unterschiede zwischen den Armen daraus resultieren ist jedoch unklar.

#### **Behandlungsdauer und endpunktspezifische Beobachtungsdauer**

Tabelle 19 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 19: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan (Fragestellung 3: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie)

Studie	Imlunestrant	Fulvestrant <sup>a</sup>	
Dauer Studienphase	N = 108	N = 95	
Endpunktkategorie / Endpunkt			
<b>EMBER-3</b>			
Behandlungsdauer [Monate <sup>b</sup> ]	N = 107	Fulvestrant (N = 93)	Exemestan (N = 1)
Median [Q1; Q3]	4,8 [2,0; 11,1]	3,7 [2,7; 6,6]	1,3 [1,3; 1,3]
Mittelwert (SD)	7,7 (7,3)	5,2 (4,7)	1,3 (-)
Beobachtungsdauer [Monate]			
Gesamtüberleben <sup>c</sup>			
Median [Q1; Q3]	23,6 [17,8; 29,6]	23,1 [17,8; 32,2]	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)			
	N = 104	N = 90	
Median [Q1; Q3]	4,8 [2,4; 11,1]	3,8 [2,8; 6,6]	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)			
	N = 104	N = 90	
Median [Q1; Q3]	4,7 [1,9; 11,1]	3,7 [2,0; 6,5]	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			
	N = 104	N = 90	
Median [Q1; Q3]	4,7 [1,9; 11,1]	3,7 [2,0; 6,5]	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)			
	N = 104	N = 90	
Median [Q1; Q3]	4,7 [1,9; 11,1]	3,7 [2,0; 6,5]	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	
Nebenwirkungen			
	N = 107	N = 94	
Median [Q1; Q3]	5,8 [3,0; 11,8]	4,6 [3,0; 7,2]	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	
a. 1 Patientin im Vergleichsarm erhielt Exemestan. b. Umrechnung von Wochen auf Monate c. Die Beobachtungsdauer wird anhand einer Kaplan-Meier-Kurve berechnet, in der verstorbene Patienten zum Zeitpunkt des Todes zensiert, nicht verstorbene Patienten hingegen zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes als Event gewertet werden.			
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala			

Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 18.08.2025 betrug 4,8 Monate im Interventionsarm und im Kontrollarm 3,7 Monate für Fulvestrant bzw. 1,3 Monate für die 1 Patientin, die Exemestan erhalten hat.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben war die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm 23,6 Monate und im Vergleichsarm 23,1 Monate. Für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30), stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Nebenwirkungen ist die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende (+ ca. 30 Tage) gekoppelt. Für diese Endpunkte sind die medianen Beobachtungsdauern im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben deutlich verkürzt und unterschiedlich für die beiden Studienarme.

### I 6.1.2 Folgetherapien nach Absetzen der Studienmedikation

Tabelle 20 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 20: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan, (Fragestellung 3: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie) (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapieform Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Imlunestrant N = 108	Fulvestrant <sup>a</sup> N = 95
<b>EMBER-3</b>		
Gesamt	88 (81,5) <sup>b</sup>	78 (82,1) <sup>b</sup>
erste systemische Folgetherapie	86 (97,7) <sup>c</sup>	76 (97,4) <sup>c</sup>
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	3 (3,5)	2 (2,6)
Sacituzumab Govitecan	1 (1,2)	0 (0)
Trastuzumab Deruxtecan	2 (2,3)	2 (2,6)
CDK4/6-Inhibitor	2 (2,3)	3 (3,9)
Abemaciclib	0 (0)	1 (1,3)
Palbociclib	0 (0)	1 (1,3)
Ribociclib	2 (2,3)	1 (1,3)
Chemotherapie	44 (51,2)	49 (64,5)
Capecitabin	22 (25,6)	27 (35,5)
Carboplatin	1 (1,2)	0 (0)
Cisplatin	1 (1,2)	0 (0)
Cyclophosphamid	4 (4,7)	0 (0)
Docetaxel	1 (1,2)	2 (2,6)

Tabelle 20: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan, (Fragestellung 3: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Therapieform Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Imlunestrant	Fulvestrant <sup>a</sup>
	N = 108	N = 95
Doxorubicin	3 (3,5)	1 (1,3)
Epirubicin	1 (1,2)	0 (0)
Eribulin	2 (2,3)	0 (0)
Gemcitabin	1 (1,2)	1 (1,3)
Paclitaxel	14 (16,3)	19 (25,0)
Vinorelbin	1 (1,2)	1 (1,3)
endokrine Therapie	31 (36,0)	19 (25,0)
Elacestrant	1 (1,2)	1 (1,3)
Exemestan	14 (16,3)	6 (7,9)
Fulvestrant	13 (15,1)	6 (7,9)
Giredestrant	0 (0)	2 (2,6)
Letrozol	0 (0)	1 (1,3)
Tamoxifen	3 (3,5)	3 (3,9)
Immuntherapie	1 (1,2)	0 (0)
Pembrolizumab	1 (1,2)	0 (0)
PI3K Inhibitor	2 (2,3)	2 (2,6)
Alpelisib	1 (1,2)	1 (1,3)
Inavolisib	0 (0)	1 (1,3)
Loxo-783	1 (1,2)	0 (0)
andere systemische Therapie	8 (9,3)	9 (11,8)
Bevacizumab	0 (0)	3 (3,9)
Trastuzumab pamirtecan	1 (1,2)	0 (0)
Denosumab	2 (2,3)	1 (1,3)
Everolimus; Exemestan	2 (2,3)	0 (0)
Gimeracil; Oteracil; Tegafur	0 (0)	1 (1,3)
Kombinationen von antineoplastischen Mitteln	1 (1,2)	0 (0)
Letrozol; Palbociclib	0 (0)	1 (1,3)
Pertuzumab; Trastuzumab	1 (1,2)	0 (0)
Prüfmedikation	1 (1,2)	1 (1,3)
Saruparib	0 (0)	1 (1,3)
Simvastatin	0 (0)	1 (1,3)
Zoledronsäure	0 (0)	1 (1,3)

Tabelle 20: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan, (Fragestellung 3: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Therapieform Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Imlunestrant N = 108	Fulvestrant <sup>a</sup> N = 95
	andere zielgerichtete Therapie	14 (16,3)
Everolimus	14 (16,3)	5 (6,6)
Lirafugratinib	0 (0)	1 (1,3)
jegliche systemische Folgetherapie	86 (100)	76 (100)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	14 (16,3)	13 (17,1)
AKT Inhibitor	3 (3,5)	2 (2,6)
CDK4/6-Inhibitor	10 (11,6)	6 (7,9)
Chemotherapie	62 (72,1)	64 (84,2)
endokrine Therapie	47 (54,7)	29 (38,2)
Immuntherapie	1 (1,2)	2 (2,6)
PI3K Inhibitor	3 (3,5)	2 (2,6)
andere systemische Therapie	18 (20,9)	20 (26,3)
andere zielgerichtete Therapie	21 (24,4)	11 (14,5)
operativer Eingriff	8 (9,1)	6 (7,7)
Strahlentherapie	21 (23,9)	13 (16,7)
a. 1 Patientin im Vergleichsarm erhielt Exemestan. b. Alle nachfolgenden Prozentangaben basieren auf der Anzahl an Patientinnen mit antineoplastischer Folgetherapie. c. Alle nachfolgenden Prozentangaben basieren auf der Anzahl an Patientinnen mit einer systemischen Folgetherapie.  AKT: Protein Kinase B; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie EMBER-3 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Angaben zur Anzahl der Patientinnen mit Krankheitsprogression liegen nicht vor. Im Interventionsarm hatten 98 von 108 Patientinnen (91 %) und im Kontrollarm 82 von 95 Patientinnen (86 %) ein PFS-Ereignis, welches auch Tod ohne Progression der Erkrankung umfasst. Anhand der Angaben zur Studienpopulation mit aktivierender *ESR1*-Mutation, wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Todesereignisse ins PFS eingehen (< 4 % in dieser Teilpopulation). Im Interventionsarm haben 88 (82 %) bzw. 78 (82 %) Patientinnen eine Folgetherapie erhalten (Tabelle 20). Es wird davon ausgegangen, dass der Großteil der Patientinnen mit Krankheitsprogression, für die eine systemische Folgetherapie angezeigt war, diese erhalten hat.

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien in der Studie EMBER-3 sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des Brustkrebses. Patientinnen in Fragestellung 3 haben in der Studie eine Zweitlinientherapie erhalten. Folgetherapien nach Therapieabbruch in der Studie entsprechen Behandlungen ab der dritten Therapielinie. Für diese Therapielinien gibt die S3-Leitlinie keine einheitliche Empfehlung. Vielmehr kommen je nach Vorbehandlung und molekularem Profil verschiedene Optionen infrage [13].

Am häufigsten wurden bei Patientinnen in der Fragestellung 3 Chemotherapien (bei 51 % vs. 65 % der Patientinnen mit systemischer Folgetherapie) als erste Folgetherapie eingesetzt, gefolgt von endokrinen Therapien (36 % vs. 25 %). Der hohe Anteil an Chemotherapien ist angesichts der bereits mehrfach endokrin vorbehandelten Population nachvollziehbar. Der Großteil der Patientinnen (ca. 85 %) in der Fragestellung 3 hat einen CDK4/6-Inhibitor als Vortherapie erhalten, daher ist es adäquat, dass der Anteil der CDK4/6-Inhibitoren an eingesetzten Folgetherapien mit 2,3 % bzw. 3,9 % gering ist.

Elacestrant wird in der S3-Leitlinie als eine der Therapieoptionen ab der Zweitlinie unter Berücksichtigung der Vortherapie empfohlen [13]. In der Nutzenbewertung zu Elacestrant zeigte sich für Patientinnen mit 2 endokrinen Vortherapien [29] ein beträchtlicher Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan. In der Population der Fragestellung 3 hat jeweils nur 1 Patientin pro Studienarm Elacestrant als Folgetherapie erhalten. Dies ist für den Interventionsarm nachvollziehbar, da die Patientinnen mit Imlunestrant bereits eine zielgerichtete Therapie gegen die *ESR1*-Mutation ihres Tumors erhalten hatten. Für den Vergleichsarm wird der Anteil der Patientinnen mit einer Folgetherapie mit Elacestrant als deutlich zu niedrig bzw. nicht adäquat bewertet. Mit der Zulassung in der 2. Jahreshälfte von 2023 in Europa und etwas früher in den USA wäre Elacestrant zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression potenziell für einen Teil der Patientinnen aus Fragestellung 3 verfügbar gewesen.

Etwa 44 % der Patientinnen in Fragestellung 3 wiesen eine PIK3CA-Mutation auf. PI3K-Inhibitoren wie Capivasertib wurden in der ersten systemischen Folgetherapie nur vereinzelt eingesetzt. In der Nutzenbewertung für Capivasertib (Zweitlinientherapie) zeigte sich ein Vorteil beim Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte (Zweitlinie) [19]. Es ist jedoch unklar, ob diese Vorteile auf die höhere Therapielinie der Folgetherapie in der vorliegenden Fragestellung (dritte Therapielinie) übertragbar sind.

Gemäß der S3-Leitlinie kann Patientinnen mit HR-positivem, HER2-low- oder HER2-ultralow-Status eine Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan angeboten werden, sofern sie eine oder

mehrere endokrine Therapielinien in der metastasierten Situation erhalten haben und eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt [13]. Trastuzumab Deruxtecan wurde in der ersten systemischen Folgetherapie nur vereinzelt eingesetzt. In der Nutzenbewertung zu Trastuzumab Deruxtecan wurde für Patientinnen < 65 Jahren ein Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der Vergleichstherapie (Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe) festgestellt [30]. Es ist unklar, wie hoch der Anteil von Patientinnen mit einem HER2-low- oder HER2-ultralow-Mammakarzinom in der Studie EMBER-3 ist und für wie viele Patientinnen Trastuzumab Deruxtecan eine sachgerechte Folgetherapie dargestellt hätte.

Everolimus ± Exemestan wurde im Imlunestrant-Arm häufiger eingesetzt als im Vergleichsarm (bei Patientinnen mit systemischer Folgetherapie: mindestens 16 % vs. 7 % in der ersten Folgetherapie und mindestens 24 % vs. 13 % als jegliche Folgetherapie). Die S3-Leitlinie empfiehlt, dass nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht steroidalen AI sowie CDK4/6-Inhibitoren eine Folgetherapie mit Exemestan und dem Mammalian Target of Rapamycin(mTOR)-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden kann [13]. Da ein Großteil der Patientinnen bereits mit einem AI und CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt war, ist der Einsatz von Everolimus nachvollziehbar.

Insgesamt sehen die Therapieempfehlungen in der vorliegenden späten Therapielinie keinen einheitlichen Standard vor und sind abhängig insbesondere von Vorbehandlungen und molekularem Profil. Es wird aber davon ausgegangen, dass insbesondere aufgrund von nicht adäquatem Einsatz von Elacestrant die eingesetzten Folgetherapien, besonders im Vergleichsarm, nicht hinreichend die Versorgung in Deutschland abbilden. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 6.2.2).

### **I 6.1.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) für die Studie EMBER-3 ist in Tabelle 12 in Abschnitt I 4.1.3 beschrieben und wird als hoch eingestuft. Wie oben dargestellt, bestehen in der unverblindeten Studie EMBER-3 erhebliche Unterschiede zwischen prüfärztlicher Progressionsbewertung und retrospektivem BICR – sowohl hinsichtlich der Ereignisraten als auch der medianen Zeit bis zum PFS-Ereignis (siehe Abschnitt I 3.2.1). Da die Entscheidung zum Abbruch der Therapie von der Einschätzung der Progression durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte abhing, ist davon auszugehen, dass dies zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte führt.

## **I 6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **I 6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

Die patientenrelevanten Endpunkte, die in die Bewertung eingehen sollten, sind für Fragestellung 1 und Fragestellung 3 identisch und sind Abschnitt I 4.2.1 zu entnehmen. Die

dort dargestellte Matrix der Endpunkte (Tabelle 13) zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

### **Anmerkungen zu Endpunkten**

#### ***Ergebnisse zu allen patientenberichteten Endpunkten sind nicht verwertbar***

Wie in Abschnitt I 4.2.1 für Fragestellung 1 beschrieben, wird auch für die Fragestellung 3 davon ausgegangen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen nicht in die Responderanalysen eingeht. In Fragestellung 3 ist der Anteil an Patientinnen die in die Auswertungen eingehen (basierend auf den Angaben der Patientinnen mit Baseline- und Folgewert aus den MMRM-Analysen) noch niedriger als in Fragestellung 1: In die EORTC QLQ-C30-Skalen und die EQ-5D VAS sind ca. 63 % der eingeschlossenen Patientinnen in die Auswertung eingegangen. Für die häufiger erhobenen Endpunkte EORTC IL19 körperliche Funktion und BPI-SF Item 3 sind es ca. 80 %. Hinzu kommt, dass auch die Rücklaufquoten für Fragestellung 3 noch deutlicher und früher abfallen als für Fragestellung 1. Bereits zur 2. Folgerhebung zu Zyklus 5 (nach ca. 16 Wochen) liegen die Rücklaufquoten für die 8-wöchentlich erhobenen Instrumente (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) bei unter 60 % im Interventionsarm und unter 50 % im Kontrollarm. Für die 4-wöchentlich erhobenen Instrumente (EORTC IL19, BPI-SF Item 3, PGI-S) ergibt sich ein vergleichbares Bild mit unter 60 % im Interventionsarm bzw. unter 50 % im Kontrollarm zu Zyklus 5. Damit liegen für einen relevanten Anteil der in die Analyse eingegangenen Patientinnen nach Studienbeginn nur wenige Erhebungen (ca. 16 Wochen) vor. Die Nachbeobachtung der PROs deckt ebenso wie in Fragestellung 1 nur einen kleinen Teil des Nachbeobachtungszeitraums des Gesamtüberlebens (ca. 24 Monate im Interventionsarm bzw. 23 Monate im Kontrollarm) ab. Dieser Zeitraum ist für Fragestellung 3 mit ca. 5 Monaten bzw. 4 Monaten noch deutlich kürzer als für Fragestellung 1 (Tabelle 19).

Insgesamt sind die Ergebnisse aller vorgelegten PROs auch für Fragestellung 3 nicht verwertbar.

#### ***PRO-CTCAE***

Die Anforderung an die Erhebung des Endpunkts PRO-CTCAE sind nicht erfüllt. Die Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Siehe dazu die detaillierte Begründung im Abschnitt I 4.2.1.

#### ***Ergebnisse zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind nicht verwertbar***

Wie im Rahmen der Fragestellung 1 detailliert beschrieben wurde, ist die Erhebung der UEs in der Studie EMBER-3 nicht sachgerecht (siehe Abschnitt I 4.2.1). Die für Fragestellung 1 erläuterten Kritikpunkte, treffen ebenso für Fragestellung 3 zu. Dies führt dazu, dass die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen auch für Fragestellung 3 der

vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar sind bzw. nur qualitativ bei der Gesamtabwägung berücksichtigt werden.

### **I 6.2.2 Verzerrungspotenzial**

Die Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials gilt gleichermaßen für die Fragestellungen 1 und 3. Die detaillierte Bewertung ist daher Abschnitt I 4.2.2 zu entnehmen. Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben wird zudem zusätzlich aufgrund der beschriebenen Mängel bei den eingesetzten Folgetherapien als hoch bewertet.

Unabhängig vom Verzerrungspotenzial liegen bezüglich der supportiven Therapien in der Studie EMBER-3 Mängel vor (siehe Abschnitt I 3.2.1), die die Aussagesicherheit bei Endpunkten zu Kategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen einschränken. Für die Endpunkte dieser Kategorien liegen jedoch keine geeigneten Daten vor.

### **I 6.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 21 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Imlunestrant mit einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan bei Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Zweitlinie) zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan (Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant <sup>a</sup>		Imlunestrant vs. Fulvestrant <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	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 (%)	
<b>EMBER-3</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	108	34,5 [24,84; n. b.] 45 (41,7)	95	24,2 [18,17; 29,70] 55 (57,9)	0,62 [0,42; 0,93]; 0,021 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)			keine geeigneten Daten <sup>d</sup>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)			keine geeigneten Daten <sup>d</sup>		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine geeigneten Daten <sup>d</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)			keine geeigneten Daten <sup>d</sup>		
<b>Nebenwirkungen (ergänzend dargestellt)</b>					
UEs	107	0,5 [0,26; 0,49] 99 (92,5)	94	1,0 [0,66; 1,71] 73 (77,7)	–
SUEs	107	n. e. 10 (9,3)	94	n. e. [9,49; n. b.] 16 (17,0)	0,41 [0,18; 0,92]; 0,027
schwere UEs <sup>e</sup>	107	n. e. [19,25; n. b.] 18 (16,8)	94	n. e. [9,00; n. b.] 21 (22,3)	0,56 [0,29; 1,06]; 0,073
Abbruch wegen UEs	107	n. e. 3 (2,8)	94	n. e. 0 (0,0)	> 100 [0,00; n. b.]; 0,111
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten <sup>c</sup>		

Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan (Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant <sup>a</sup>		Imlunestrant vs. Fulvestrant <sup>a</sup>
	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 <sup>b</sup>
a. 1 Patientin im Vergleichsarm erhielt Exemestan. b. Wenn nicht anders angegeben: HR und KI aus Cox-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils unstratifiziert c. HR und KI aus Cox-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Vorhandensein von viszeralem Metastasen (ja vs. nein aus IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein aus IWRS) und Region (Ostasien vs. Nordamerika/Westeuropa vs. Rest der Welt) d. zur Begründung siehe den Abschnitt Anmerkungen zu einzelnen patientenrelevanten Endpunkten e. operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$ BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web Response System; 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; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Mortalität

### **Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## Morbidität

### **Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen); stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3); Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

Für die Endpunkte zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich für alle Endpunkte dieser

Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)***

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionskalen) liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ], Abbruch wegen UEs) liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Die ergänzend dargestellten Ergebnisse können jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung qualitativ bei der Gesamtabwägung berücksichtigt werden

#### ***PRO-CTCAE***

Für PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für PRO-CTCAE damit nicht belegt.

### **I 6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Die Methodik zur Bewertung von Subgruppenanalysen unterscheidet sich nicht zwischen Fragestellung 1 und Fragestellung 3 und ist daher Abschnitt I 4.2.4 zu entnehmen.

Unter Anwendung der in Abschnitt I 4.2.4 beschriebenen Methodik zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Effektmodifikationen für die Merkmale Alter, viszerale Erkrankung und menopausaler Status.

### **I 6.3 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 [26].

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 6.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 6.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Imlunestrant vs. Fulvestrant <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	34,5 vs. 24,2 0,62 [0,42; 0,93]; 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 22: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Imlunestrant vs. Fulvestrant <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs <sup>e</sup>	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. 1 Patientin im Vergleichsarm erhielt Exemestan. b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI <sub>o</sub> ) d. zur Begründung siehe den Abschnitt Anmerkungen zu einzelnen patientenrelevanten Endpunkten e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 KI: Konfidenzintervall; KI <sub>o</sub> : obere Grenze des Konfidenzintervalls		

### I 6.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 23 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 23: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
Mortalität ■ Gesamtüberleben Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
–	–
Für Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.	

Für Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt sich in der relevanten Teilpopulation ein positiver Effekt von Imlunestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beim Endpunkt Gesamtüberleben mit dem Ausmaß beträchtlich. Jedoch liegen für keine weitere Endpunktkategorie verwertbare Daten vor: Die Ergebnisse zu PROs sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt, sehr niedriger Rücklaufquoten nicht verwertbar und die Ergebnisse zu Nebenwirkungen können nur qualitativ bei der Abwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt werden. Dabei wird in der vorliegenden spezifischen Situation nicht davon ausgegangen, dass ein möglicher Schaden den beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben gänzlich infrage stellt.

Allerdings ist eine umfassende Gesamtabwägung zum Zusatznutzen auf der vorliegenden, sehr eingeschränkten Datenbasis deutlich erschwert. Hinzukommt, dass für die Studie EMBER-3 auf Studienebene und auch für den Endpunkt Gesamtüberleben, für den einzigen Endpunkt mit verwertbaren Daten, jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. In der vorliegenden Datensituation wird dennoch von einem Zusatznutzen von Imlunestrant ausgegangen. Aufgrund der Gesamtheit der beschriebenen Limitationen sind jedoch Aussagesicherheit wie auch Ausmaß reduziert, sodass sich in der Gesamtabwägung ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableiten lässt.

Zusammenfassend gibt es für Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Imlunestrant gegenüber einer individualisierten Therapie. Dieser bezieht sich nur auf Patientinnen, für die Fulvestrant die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der in seinem Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

## **I 7 Fragestellung 4: Männer mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie**

### **I 7.1 Vom pU vorgelegte Evidenz**

Wie in Abschnitt I 5.1 beschrieben legt der pU für Männer mit aktivierender *ESR1*-Mutation, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs keine Daten vor. Er beschreibt, dass in der für die Fragestellungen 1 und 3 (Frauen) vorgelegten Studie EMBER-3 (zur Beschreibung siehe Abschnitt I 3.2) keine Männer mit *ESR1*-Mutation des Tumors eingeschlossen wurden. Eine andere, für Männer relevante Studie, identifiziert der pU nicht. Dies ist sachgerecht. Für die Fragestellung 4 liegen damit keine Daten vor.

### **I 7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgten endokrinen Therapie progredient ist, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **I 7.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgten endokrinen Therapie progredient ist, keine Daten vor. Ein Zusatznutzen für diese Patienten ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

## I 8 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

### I 8.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 24 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 24: Imlunestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation			
1	Frauen, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben <sup>b, c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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</li> <li>▪ Letrozol oder</li> <li>▪ Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder</li> <li>▪ Anastrozol oder</li> <li>▪ Fulvestrant oder</li> <li>▪ 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</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt <sup>d, e, f</sup>

Tabelle 24: Imlunestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	Männer, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben <sup>b, g</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen oder</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>h</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Frauen deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist <sup>b, c, i</sup>	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>▪ Letrozol</li> <li>▪ Exemestan</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>▪ Fulvestrant</li> <li>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromatasehemmer gekommen ist)</li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>h</sup></li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>h</sup></li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>h</sup></li> <li>▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>h</sup></li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>h</sup></li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant<sup>h</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen, für die Fulvestrant die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen<sup>e, j, k</sup></li> <li>▪ Patientinnen, für die andere Therapien als Fulvestrant die patientenindividuell geeignete Therapien darstellen: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
4	Männer, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist <sup>b, d, f</sup>	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>▪ Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen</li> <li>▪ Fulvestrant</li> <li>▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)<sup>h</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 24: Imlunestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat</li> <li>▫ eine (weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht</li> <li>▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht</li> </ul> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen erhalten bzw. weiterführen.</p> <p>d. In die Studie EMBER-3 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 <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>e. Nur ca. 10 % hatten bereits eine Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren in der (neo-)adjuvanten Therapie erhalten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen, die bereits eine Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren als adjuvante Therapie erhalten haben, übertragen werden können.</p> <p>f. Patientinnen, die unter Tamoxifen-Therapie ein frühes Rezidiv (während oder &lt; 12 Monaten nach Therapieende) hatten wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf solche Patientinnen übertragen werden können.</p> <p>g. Gemäß Fachinformation ist bei Männern Imlunestrant mit LHRH-Agonisten zu kombinieren.</p> <p>h. Gemäß G-BA kommt eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor laut vorliegender Evidenz nicht in Betracht.</p> <p>i. Sofern die Umsetzung in Form einer Multi-Komparator-Studie erfolgt, sollte die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p> <p>j. Patientinnen, die Tamoxifen in der Erstlinie erhalten haben, wurden in die Studie nicht eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit Tamoxifen als Vortherapie übertragen werden können.</p> <p>k. In der Studie EMBER-3 entsprach die Gabe von Fulvestrant (oder Exemestan) für die Patientinnen der Teilpopulation in Fragestellung 3 einer adäquaten Umsetzung der individualisierten Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie. Von den 95 Patientinnen haben 94 Patientinnen Fulvestrant erhalten und nur 1 Patientin im Kontrollarm erhielt Exemestan. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen, für die eine andere Option als Fulvestrant eine patientenindividuell optimale Therapie darstellt, übertragen werden können.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab.

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

## 19 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Eli Lilly. Clinical Study Report (CSR) EMBER-3 (J2J-OX-JZLC) - EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Endocrine Therapy. 2024.
3. Eli Lilly. A Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant Plus Abemaciclib in Participants With ER+, HER2- Advanced Breast Cancer (EMBER-3) [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975308>.
4. Eli Lilly. EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-label Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with Estrogen receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with endocrine Therapy; J2J-OX-JZLC [online]. 2026 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506786-63-00>.
5. Eli Lilly. EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Endocrine Therapy [online]. [Zugriff: 25.03.2026]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-000079-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000079-35).
6. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML et al. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2025; 392(12): 1189–1202. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410858>.
7. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) of Imlunestrant EMA/CHMP/310589/2025. 2025. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inluriyo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inluriyo-epar-public-assessment-report_en.pdf).
8. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38(12): 1346-1366. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309>.

9. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Arch Pathol Lab Med 2018; 142(11): 1364-1382. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0902-SA>.
10. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) of Imlunestrant- Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). 2026.
11. Pfizer. Fachinformation Exemestan Pfizer 25 mg Filmtabletten. Stand: November 2023. 2023.
12. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung. Stand: Mai 2025. 2025.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 5.0 - Dezember 2025 AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2025. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_5/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_5/LL_Mammakarzinom_Langversion_5.0.pdf).
14. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; Langversion [online]. 2026 [Zugriff: 11.05.2026]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version\\_2/2026-02-27\\_Supportive\\_Therapie\\_Langversion\\_2.1\\_MCA\\_TL.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version_2/2026-02-27_Supportive_Therapie_Langversion_2.1_MCA_TL.pdf).
15. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials [online]. 2012 [Zugriff: 21.05.2026]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using-progression-free-survival-or-disease-free-survival-confirmatory-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using-progression-free-survival-or-disease-free-survival-confirmatory-trials_en.pdf).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom); Addendum zum Auftrag A18-63 [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-14\\_palbociclib\\_addendum-zum-auftrag-18-63\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-14_palbociclib_addendum-zum-auftrag-18-63_v1-0.pdf).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-22\\_ribociclib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-22_ribociclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-153\\_abemaciclib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-153_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Capivasertib (Mammakarzinom); Addendum zum Projekt A24-105 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 03.04.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-26>.
20. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). J Natl Cancer Inst 2014; 106(9). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju244>.
21. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). JAMA Oncol 2015; 1(8): 1051-1059. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2639>.
22. Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB et al. Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Qual Life Res 2014; 23(1): 257-269. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0470-1>.
23. National Cancer Institute. NCI-PRO-CTCAE items-German (Universal) [online]. 2023 [Zugriff: 09.05.2026]. URL: [https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instruments/pro-ctcae/pro-ctcae\\_german.pdf](https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instruments/pro-ctcae/pro-ctcae_german.pdf).
24. 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>.
25. Taarnhøj 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>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: [https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden\\_V8.0](https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0).
27. 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](https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

28. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products [online]. 2024 [Zugriff: 09.05.2026]. URL:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf).

29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elacestrant (Mammakarzinom); Addendum zum Projekt A23-104 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: 06.05.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-30>.

30. 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>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

<b>Suchstrategie</b>
imlunestrant OR LY-3484356 [Other Terms]

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
imlunestrant OR LY-3484356 OR (LY 3484356) OR LY3484356

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
imlunestrant, LY-3484356, LY3484356 [Contain any of these terms]

**I Anhang B Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)**

**I Anhang B.1 Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie**

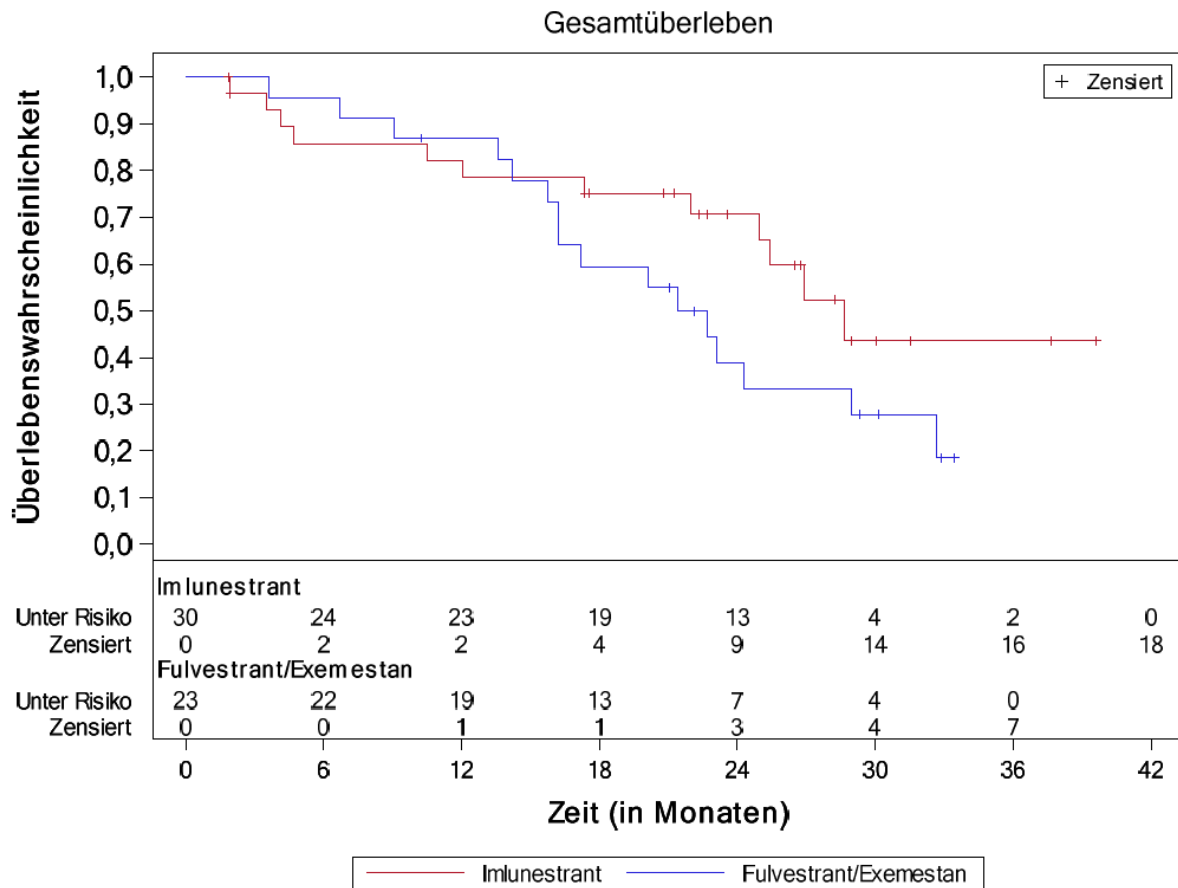


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie EMBER-3 (Fragestellung 1)

**I Anhang B.2 Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie**

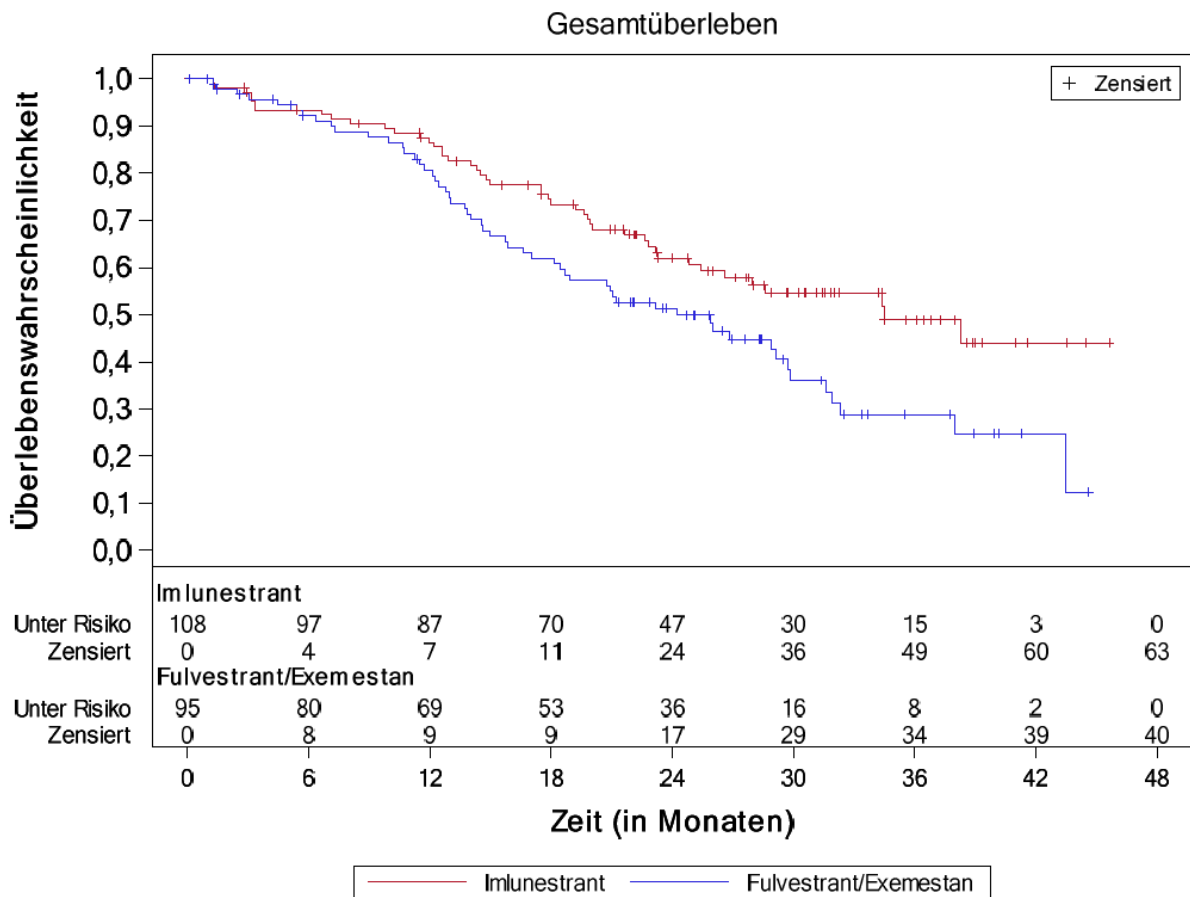


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie EMBER-3 (Fragestellung 3)

## **I Anhang C    Ergänzende Darstellung: Ergebnissen zu Nebenwirkungen (Häufige UEs)**

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) die Ereignisanteile der SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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 (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

## I Anhang C.1 Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie

Tabelle 25: Häufige UEs<sup>a</sup> (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan, Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Imlunestrant N = 30	Fulvestrant / Exemestan N = 23
<b>EMBER-3</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	25 (83,3)	20 (87,0)
Blood and lymphatic system disorders	6 (20,0)	2 (8,7)
Ear and labyrinth disorders	0 (0)	3 (13,0)
Eye disorders	1 (3,3)	3 (13,0)
Gastrointestinal disorders	12 (40,0)	10 (43,5)
General disorders and administration site conditions	8 (26,7)	10 (43,5)
Infections and infestations	6 (20,0)	9 (39,1)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (10,0)	4 (17,4)
Investigations	9 (30,0)	9 (39,1)
Metabolism and nutrition disorders	7 (23,3)	5 (21,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (33,3)	8 (34,8)
Nervous system disorders	8 (26,7)	3 (13,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (30,0)	2 (8,7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (23,3)	6 (26,1)
Vascular disorders	3 (10,0)	2 (8,7)
Abdominal pain	3 (10,0)	1 (4,3)
Alanine aminotransferase increased	3 (10,0)	3 (13,0)
Anaemia	3 (10,0)	2 (8,7)
Arthralgia	2 (6,7)	5 (21,7)
Aspartate aminotransferase increased	3 (10,0)	4 (17,4)
Back pain	4 (13,3)	1 (4,3)
Constipation	3 (10,0)	2 (8,7)
Cough	3 (10,0)	0 (0)
Decreased appetite	4 (13,3)	1 (4,3)
Diarrhoea	4 (13,3)	5 (21,7)
Dyspnoea	4 (13,3)	2 (8,7)
Fatigue	6 (20,0)	2 (8,7)
Leukopenia	4 (13,3)	0 (0)
Nausea	2 (6,7)	4 (17,4)
Neutropenia	3 (10,0)	1 (4,3)

Tabelle 25: Häufige UEs<sup>a</sup> (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan, Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Imlunestrant N = 30	Fulvestrant / Exemestan N = 23
Oedema peripheral	1 (3,3)	3 (13,0)
Thrombocytopenia	4 (13,3)	2 (8,7)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  
 b. MedDRA-Version 27.0; 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; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 26: Häufige SUEs<sup>a</sup> (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan, Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Imlunestrant N = 30	Fulvestrant / Exemestan N = 23
<b>EMBER-3</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	7 (23,3)	2 (8,7)
Gastrointestinal disorders	2 (6,7)	0 (0)
Infections and infestations	2 (6,7)	1 (4,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (6,7)	0 (0)
Septic shock	2 (6,7)	0 (0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  
 b. MedDRA-Version 27.0; 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

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ , ergänzende Darstellung)<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan, Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Imlunestrant N = 30	Fulvestrant / Exemestan N = 23
<b>EMBER-3</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	11 (36,7)	6 (26,1)
Blood and lymphatic system disorders	4 (13,3)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	2 (6,7)	0 (0)
Infections and infestations	2 (6,7)	1 (4,3)
Investigations	1 (3,3)	2 (8,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (6,7)	1 (4,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (10,0)	1 (4,3)
Anaemia	2 (6,7)	0 (0)
Dyspnoea	2 (6,7)	1 (4,3)
Neutropenia	2 (6,7)	0 (0)
Septic shock	2 (6,7)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen 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		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. Fulvestrant / Exemestan, Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Imlunestrant N = 30	Fulvestrant / Exemestan N = 23
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>EMBER-3</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	3 (10,0)	1 (4,3)
Cardiac disorders	1 (3,3)	0 (0)
Right ventricular failure	1 (3,3)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	1 (3,3)	0 (0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (3,3)	0 (0)
Investigations	1 (3,3)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	1 (3,3)	0 (0)
Infections and infestations	0 (0)	1 (4,3)
Abdominal infection	0 (0)	1 (4,3)
a. MedDRA-Version 27.0; 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; UE: unerwünschtes Ereignis		

**I Anhang C.2 Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie**

Tabelle 29: Häufige UEs<sup>a</sup> (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Imlunestrant N = 107	Fulvestrant <sup>c</sup> N = 94
<b>EMBER-3</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	99 (92,5)	73 (77,7)
Blood and lymphatic system disorders	16 (15,0)	17 (18,1)
Eye disorders	10 (9,3)	5 (5,3)
Gastrointestinal disorders	64 (59,8)	33 (35,1)
General disorders and administration site conditions	44 (41,1)	26 (27,7)
Infections and infestations	26 (24,3)	24 (25,5)
Investigations	39 (36,4)	21 (22,3)
Metabolism and nutrition disorders	29 (27,1)	12 (12,8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	42 (39,3)	29 (30,9)
Nervous system disorders	27 (25,2)	21 (22,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24 (22,4)	14 (14,9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (15,9)	13 (13,8)
Vascular disorders	12 (11,2)	8 (8,5)
Abdominal pain	10 (9,3)	4 (4,3)
Anaemia	10 (9,3)	15 (16,0)
Arthralgia	21 (19,6)	14 (14,9)
Aspartate aminotransferase increased	13 (12,1)	9 (9,6)
Back pain	14 (13,1)	3 (3,2)
COVID-19	13 (12,1)	8 (8,5)
Constipation	12 (11,2)	6 (6,4)
Cough	10 (9,3)	3 (3,2)
Decreased appetite	14 (13,1)	5 (5,3)
Diarrhoea	30 (28,0)	11 (11,7)
Dyspnoea	10 (9,3)	7 (7,4)
Fatigue	30 (28,0)	15 (16,0)
Headache	13 (12,1)	8 (8,5)
Nausea	32 (29,9)	16 (17,0)
Vomiting	15 (14,0)	6 (6,4)

Tabelle 29: Häufige UEs<sup>a</sup> (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Imlunestrant N = 107	Fulvestrant <sup>c</sup> N = 94
SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>		
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen / im Kontrollarm bei ≥ 10 % der Patientinnen aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. 1 Patientin im Vergleichsarm erhielt Exemestan.  COVID-19: Corona-Virus Krankheit 2019; 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		

Tabelle 30: Häufige SUEs<sup>a</sup> (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Imlunestrant N = 107	Fulvestrant <sup>c</sup> N = 94
SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>		
<b>EMBER-3</b>		
Gesamtrate SUEs <sup>d</sup>	10 (9,3)	16 (17,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. 1 Patientin im Vergleichsarm erhielt Exemestan. d. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.  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		

Tabelle 31: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ , ergänzende Darstellung)<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Imlunestrant N = 107	Fulvestrant <sup>c</sup> N = 94
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>EMBER-3</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	18 (16,8)	21 (22,3)
Blood and lymphatic system disorders	2 (1,9)	5 (5,3)
Investigations	3 (2,8)	5 (5,3)
Anaemia	1 (0,9)	5 (5,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. 1 Patientin im Vergleichsarm erhielt Exemestan  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		

Tabelle 32: Abbrüche wegen UEs (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Imlunestrant vs. individualisierte Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan, Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Imlunestrant N =107	Fulvestrant <sup>b</sup> N = 94
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>EMBER-3</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	3 (2,8)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	1 (0,9)	0 (0)
Abdominal pain	1 (0,9)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	1 (0,9)	0 (0)
Hepatotoxicity	1 (0,9)	0 (0)
Nervous system disorders	1 (0,9)	0 (0)
Neuropathy peripheral	1 (0,9)	0 (0)
a. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen b. 1 Patientin im Vergleichsarm erhielt Exemestan  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.

*„Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der SmPC von Imlunestrant dargestellt.*

### **Dosierung und Art der Anwendung**

*Die Behandlung sollte nur von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.*

#### *Patientenauswahl*

*Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs sollten für eine Behandlung ausgewählt werden, wenn im Tumor- oder Plasmaprobenmaterial eine aktivierende ESR1-Mutation vorliegt, die mithilfe eines CE-gekennzeichneten in vitro-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck nachgewiesen wurde. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss das Vorliegen einer aktivierenden ESR1-Mutation durch einen alternativen validierten Test nachgewiesen werden.*

#### *Dosierung*

*Die empfohlene Dosis von Imlunestrant beträgt einmal täglich 400 mg oral (zwei 200 mg Filmtabletten).*

*Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange der Patient klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität.*

#### *Versäumte Dosis*

*Wenn die Einnahme einer Dosis versäumt wurde, kann sie innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt sofort nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, ist die Dosis an diesem Tag auszulassen. Eine zusätzliche Dosis darf nicht eingenommen werden. Am Folgetag ist die Dosis zur üblichen Zeit einzunehmen.*

#### *Erbrechen*

*Wenn der Patient nach der Einnahme der Dosis erbricht, darf an diesem Tag keine weitere Dosis eingenommen werden. Die Behandlung ist am Folgetag zur gewohnten Zeit gemäß dem üblichen Dosierungsschema fortzusetzen.*

### Dosisanpassungen

Falls eine Dosisreduktion erforderlich ist, ist die Dosis um 200 mg zu reduzieren. Einige Nebenwirkungen können, wie in Tabelle 1-14 und Tabelle 1-15 dargestellt, eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen. Bei Patienten, die eine tägliche Dosis von 200 mg nicht vertragen, ist die Behandlung abzubrechen.

**Tabelle 1-14: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei erhöhter ALT und AST**  
 Die Alanin-Aminotransferase (ALT) und die Aspartat-Aminotransferase (AST) sind während der Behandlung und wenn klinisch indiziert, zu überwachen.

Toxizität <sup>a</sup>	Dosisanpassung
AST oder ALT Grad 2 Erhöhung, persistierend oder erneut auftretend, wenn die Ausgangswerte normal waren.	Unterbrechung bis zum Rückgang der Toxizität auf die Ausgangswerte oder auf Grad 1, wenn die Ausgangswerte normal waren. Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich.
AST oder ALT Grad 3 Erhöhung, wenn die Ausgangswerte normal waren <b>Oder</b> AST oder ALT Grad 2 oder höher, wenn die Ausgangswerte abnormal waren <b>Oder</b> AST oder ALT > 8 × ULN (je nachdem, welcher Schwellenwert niedriger ist).	Unterbrechung bis zum Rückgang der Toxizität auf die Ausgangswerte oder Grad 1, wenn die Ausgangswerte normal waren.  Fortsetzung der Therapie mit einer Dosis von 200 mg oder absetzen, wenn täglich 200 mg eingenommen werden.
AST oder ALT Grad 4 Erhöhung, wenn die Ausgangswerte normal waren.	Therapie absetzen.
AST oder ALT ≥ 3 × ULN zeitgleich mit einem Gesamtbilirubin (TBL) ≥ 2 × ULN, wenn die Ausgangswerte ohne Cholestase normal waren <b>Oder</b> AST oder ALT ≥ 2 × Ausgangswert zeitgleich mit TBL ≥ 2 × ULN, wenn die Ausgangswerte ohne Cholestase abnormal waren.	Therapie absetzen.
<sup>a</sup> NCI CTCAE v5.0-Kriterien ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; TBL: Gesamtbilirubin; ULN: obere Normgrenze	

*Tabelle 1-15: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen (außer erhöhte ALT und AST)*

<b>Toxizität<sup>a</sup></b>	<b>Dosisanpassung</b>
Persistierender oder erneut auftretender Grad 2, der trotz bestmöglich unterstützender Maßnahmen innerhalb von 7 Tagen nicht auf Ausgangswert oder Grad 1 zurückgeht	Unterbrechung bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert oder auf $\leq$ Grad 1. Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich.
Grad 3 (außer nicht-hepatische asymptomatische Laborveränderungen)	Unterbrechung bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert oder auf $\leq$ Grad 1. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis oder absetzen, wenn täglich 200 mg eingenommen werden.
Grad 4 (außer nicht-hepatische asymptomatische Laborveränderungen)	Unterbrechung bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert oder auf $\leq$ Grad 1. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis oder absetzen, wenn täglich 200 mg eingenommen werden. Bei Wiederaufnahme der Therapie engmaschig überwachen.

<sup>a</sup>NCI CTCAE v5.0-Kriterien

### Starke CYP3A-Induktoren

*Die gleichzeitige Einnahme starker CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden. Wenn die Gabe starker CYP3A-Induktoren nicht vermieden werden kann, ist die einmal tägliche Dosis von Imlunestrant um 200 mg zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).*

### Starke CYP3A-Inhibitoren

*Die gleichzeitige Einnahme starker CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn die Gabe starker CYP3A-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die einmal tägliche Dosis von Imlunestrant um 200 mg zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).*

### **Besondere Patientengruppen**

#### *Ältere Patienten*

*Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen nur begrenzte Daten für Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

#### *Leberfunktionsstörung*

*Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh B) oder schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung ist die einmal tägliche Dosis auf 200 mg zu reduzieren.*

#### **Nierenfunktionsstörung**

*Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die Imlunestrant-Exposition bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, terminaler Niereninsuffizienz oder bei Patienten unter Dialyse erhöht sein kann (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist besondere Vorsicht geboten. Die Behandlung sollte unter enger Überwachung auf Anzeichen einer Toxizität erfolgen.*

#### **Kinder und Jugendliche**

*Es gibt keine relevante Anwendung von Imlunestrant bei Kindern und Jugendlichen in der Indikation fortgeschrittener Brustkrebs.*

#### **Art der Anwendung**

*Inluriyo ist zum Einnehmen bestimmt.*

*Die Patienten sollten ihre Dosis jeden Tag möglichst zur gleichen Zeit einnehmen.*

*Die Tabletten sollen mindestens 2 Stunden vor dem Essen auf nüchternen Magen oder 1 Stunde nach dem Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken (die Patienten dürfen die Tabletten vor dem Schlucken nicht teilen, zerdrücken oder kauen). Die Auswirkungen des Teilens, Zerdrückens oder Kauens der Tabletten wurden nicht untersucht und könnten die Sicherheit, Wirksamkeit oder Stabilität des Arzneimittels beeinträchtigen. Der Kontakt mit dem Wirkstoff kann für Pflegepersonen gesundheitsschädlich sein.*

#### **Gegenanzeigen**

*Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).*

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

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### *Einfluss von Nahrungsmitteln*

*Die systemische Verfügbarkeit von Imlunestrant bei gleichzeitiger Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit ist derzeit nicht bekannt. Die Dosis sollte auf nüchternen Magen eingenommen werden, da bei Einnahme mit Nahrung eine höhere Exposition auftreten kann.*

### *Natrium*

*Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.*

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Imlunestrant wird durch Sulfatierung, CYP3A4-oxidative Prozesse und direkte Glucuronidierung metabolisiert.*

### **Mögliche Wirkung anderer Arzneimittel auf Imlunestrant**

#### *Starke CYP3A-Induktoren*

*Die gleichzeitige Einnahme von Imlunestrant mit Carbamazepin (einem starken CYP3A-Induktor) verringerte die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) von Imlunestrant um 42% bzw. 29%. Die gleichzeitige Einnahme starker CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden. Falls die Gabe starker CYP3A-Induktoren nicht vermieden werden kann, ist die einmal tägliche Dosis von Imlunestrant um 200 mg zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *Starke CYP3A-Inhibitoren*

*Die gleichzeitige Einnahme von Imlunestrant mit Itraconazol (einem starken CYP3A-Inhibitor) erhöhte die AUC und C<sub>max</sub> von Imlunestrant um das 2,11-fache bzw. das 1,87-fache. Die gleichzeitige Einnahme starker CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Falls die Gabe starker CYP3A-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die einmal tägliche Dosis von Imlunestrant um 200 mg zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *Magensäurehemmende Arzneimittel*

*Die gleichzeitige Einnahme von Imlunestrant mit Omeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Imlunestrant.*

## **Mögliche Wirkung von Imlunestrant auf andere Arzneimittel**

### *CYP2D6-Substrate*

*Imlunestrant erhöhte die AUC und Cmax von Dextromethorphan (einem CYP2D6-Substrat) um das 1,33-fache bzw. das 1,43-fache. Bei gleichzeitiger Einnahme von Imlunestrant mit CYP2D6-Substraten, bei denen bereits ein geringer Konzentrationsanstieg zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann, ist Vorsicht geboten.*

### *P-Glykoprotein (P-gp)-Substrate*

*Imlunestrant erhöhte die AUC und Cmax von Digoxin (einem P-gp-Substrat) um das 1,39-fache bzw. das 1,60-fache. Bei gleichzeitiger Einnahme von Imlunestrant mit P-gp-Substraten, bei denen bereits ein geringer Konzentrationsanstieg zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann, ist Vorsicht geboten.*

### *BCRP-Substrate*

*Imlunestrant erhöhte die AUC und Cmax von Rosuvastatin (einem BCRP-Substrat) um das 1,49-fache bzw. das 1,65-fache. Bei gleichzeitiger Einnahme von Imlunestrant mit BCRP-Substraten, bei denen bereits ein geringer Konzentrationsanstieg zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann, ist Vorsicht geboten.*

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen*

*Das Vorliegen einer Schwangerschaft ist vor Beginn einer Behandlung auszuschließen.*

*Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer sind darauf hinzuweisen, dass während der Behandlung und mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden ist (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).*

### *Schwangerschaft*

*Für die Anwendung von Imlunestrant bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Basierend auf dem Wirkmechanismus von Imlunestrant und tierexperimentellen Daten zur embryofetalen Toxizität kann eine Anwendung während der Schwangerschaft dem Fetus schaden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter dürfen Imlunestrant nicht einnehmen, wenn sie kein Verhütungsmittel anwenden. Tritt während der Einnahme von Imlunestrant eine Schwangerschaft ein, muss*

*die Patientin über die mögliche Gefährdung des Fetus und das mögliche Risiko einer Fehlgeburt aufgeklärt werden.*

#### *Stillzeit*

*Es ist nicht bekannt, ob Imlunestrant oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen beim gestillten Kind ist die Einnahme während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).*

#### *Fertilität*

*Aufgrund der Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) und des Wirkmechanismus besteht die Möglichkeit, dass Imlunestrant die Fertilität bei Männern und Frauen beeinträchtigt.*

#### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

*Imlunestrant hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da jedoch bei einigen Patienten, die Imlunestrant einnahmen, über Fatigue und Asthenie berichtet wurde, sollten Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.*

#### **Nebenwirkungen**

##### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

*Die häufigsten klinisch relevanten Nebenwirkungen waren erhöhte ALT (34,3%), erhöhte AST (33,2%), Fatigue (25,7%), Diarrhoe (22,5%), Übelkeit (20,1%) und Erbrechen (9,0%).*

*Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Patienten zum Absetzen der Behandlung führten, betrafen ausschließlich einen Anstieg der ALT (0,8%).*

##### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

*Die Häufigkeiten der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf gepoolten Daten von 378 Patienten, die einmal täglich mit 400 mg Imlunestrant behandelt wurden. Die Daten stammen aus einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-3-Studie (EMBER-3) und einer offenen, multizentrischen Phase-1a/1b-Dosisfindungs- und Dosisexpansionsstudie (EMBER).*

*In den folgenden Tabellen sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.*

**Tabelle 1-16: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Imlunestrant**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetit vermindert <sup>a</sup>
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen		Venöse Thromboembolie <sup>a</sup> Hitzewallung <sup>a</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten <sup>a</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe Übelkeit	Erbrechen Obstipation Abdominalschmerz <sup>a</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelenkschmerz und Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems <sup>b</sup> Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue <sup>a</sup>	
Untersuchungen <sup>c</sup>	ALT erhöht AST erhöht Triglyzeride erhöht	
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase <sup>a</sup> Zusammenfassender Begriff bestehend aus analogen bevorzugten Begriffen. <sup>b</sup> Zusammenfassender Begriff bestehend aus bevorzugten Begriffen: Arthralgie, Myalgie, muskuloskelettale Beschwerden, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schmerzen in einer Extremität, Nackenschmerzen. <sup>c</sup> Basierend auf Laboruntersuchungen.		

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

*Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,*

*jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.*

### **Überdosierung**

*Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. Die berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Dosen, die höher als die empfohlene Dosis waren, entsprachen dem etablierten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die häufigsten Nebenwirkungen bei höheren Dosen waren Diarrhoe, Übelkeit, Fatigue und Arthralgie. Es ist kein Gegenmittel für eine Überdosierung von Imlunestrant bekannt. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen und unterstützende Maßnahmen sind anzuwenden.“*

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

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.7</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.17
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.18
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.19</b>	
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.24</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.28</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.29</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.30</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.18
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.24

## II Abbildungsverzeichnis

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

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CDK	Cyclin-dependent kinase (cyclinabhängige Kinase)
DKR	Deutsches Krebsregister
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
<i>ESR1</i>	Estrogen Receptor 1 (Östrogenrezeptor 1)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
NSAI	nicht steroidaler Aromatasehemmer
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
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 Zulassung [1]. Demnach ist Imlunestrant angezeigt zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, Humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden Östrogenrezeptor-1(*ESR1*)-Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 4 Patientengruppen:

- Frauen, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben (Fragestellung 1)
- Männer, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben (Fragestellung 2)
- Frauen, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist (Fragestellung 3)
- Männer, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist (Fragestellung 4)

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass

- eine (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.

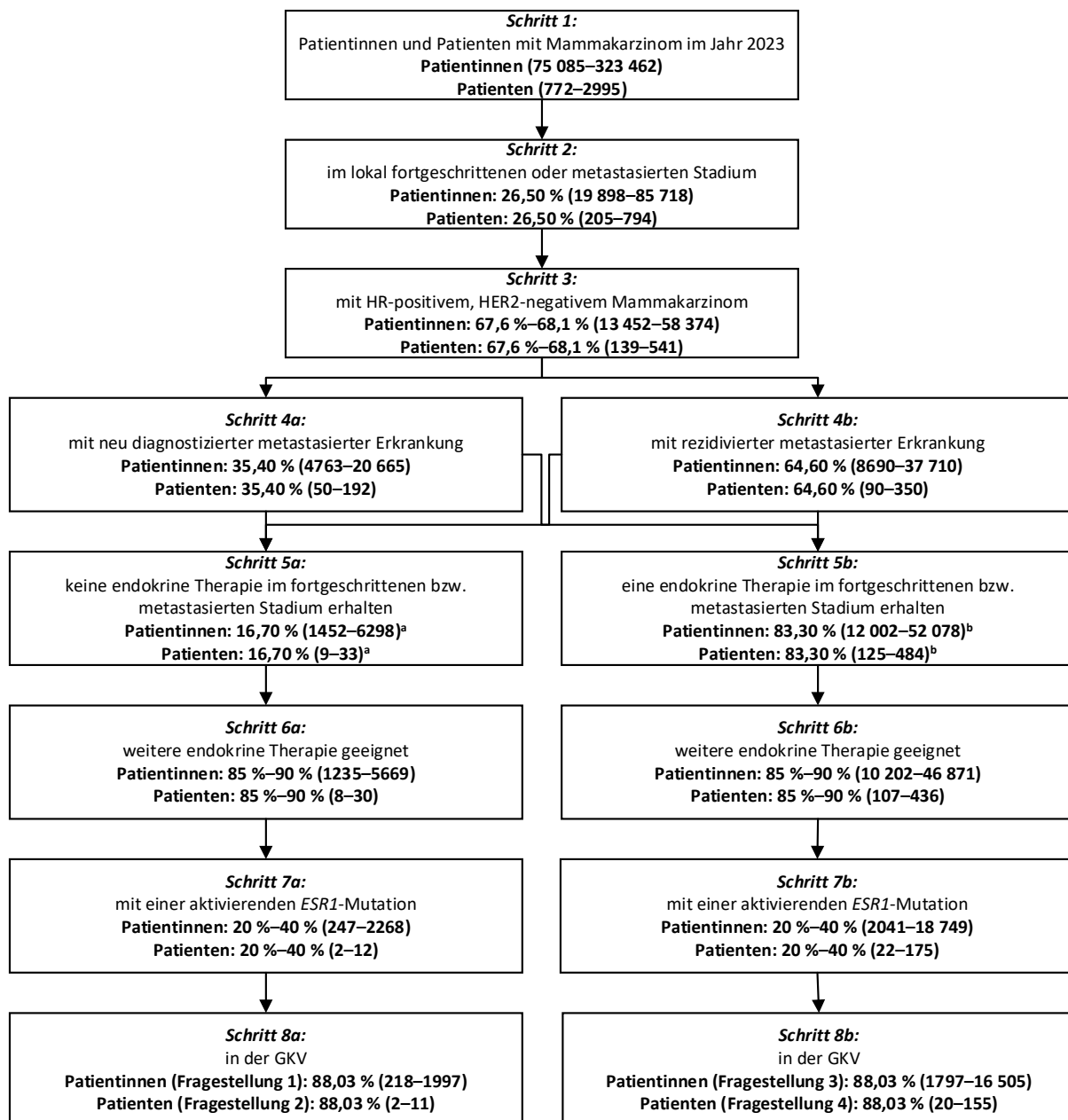
## **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU ist die Zielsetzung der Therapie bei den Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes palliativ und supportiv, sodass der therapeutische Bedarf insbesondere in der Verlängerung des Überlebens, der Symptomlinderung unter Aufrechterhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität besteht. Angesichts der begrenzten Prognose bestehe ein Bedarf an neuen endokrinen Therapien, die insbesondere bei therapieresistenten Tumoren wirksam sind.

## **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

- a. Für Patientinnen überträgt der pU den Anteilswert aus Schritt 5a auf Patientinnen aus Schritt 4b. Abweichend hiervon überträgt der pU für Patienten den Anteilswert aus Schritt 5a auf Patienten aus Schritt 4a.
- b. Alle Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten metastasierten Erkrankung (Schritt 4a) müssen ihre endokrine Vortherapie im metastasierten Stadium erhalten haben. Nach Übertragung des Anteilswerts aus Schritt 5b auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 4b addiert der pU jeweils zusätzlich die Anzahlen für Patientinnen und Patienten aus Schritt 4a.

ER: Östrogenrezeptor; *ESR1*: Östrogenrezeptor 1; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Im Rahmen der vorliegenden Herleitung setzt der pU für Patienten die gleichen Anteilswerte wie für die Patientinnen an.

### **Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Jahr 2023**

Um die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom in Deutschland zu bestimmen, entnimmt der pU der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 19.11.2025 für die untere Grenze Fallzahlen zur Inzidenz und für die obere Grenze Fallzahlen zur 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms in Deutschland bei weiblichen und männlichen Personen jeweils für das Jahr 2023 [2].

Hierdurch gibt der pU für die untere Grenze eine Anzahl von 75 085 neu erkrankten weiblichen Personen und 772 neu erkrankten männlichen Personen sowie für die obere Grenze auf Basis der 5-Jahres-Prävalenz eine Anzahl von 323 462 weiblichen Personen und 2995 männlichen Personen für das Jahr 2023 an.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium**

Der pU ermittelt zunächst Anteile der Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium befinden. Zudem addiert er die geschätzten Anteile der Patientinnen und Patienten, die im Krankheitsverlauf in das metastasierte Stadium übergehen. Das lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Mammakarzinom operationalisiert der pU als Stadium IIIC bzw. IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

#### ***Anteil der Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IIIC oder Stadium IV bei Erstdiagnose***

Für Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IIIC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gibt der pU einen Anteilswert von 0,9 % an. Diesen entnimmt er dem Krebsregister Sachsen für das Berichtsjahr 2021 [3].

Für Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IV zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zieht der pU den Bericht „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2021 bis 2023 des RKI und des Deutschen Krebsregisters (DKR) heran [4]. Diesem entnimmt er einen Anteilswert von 9 % für Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekanntem Stadium IV.

#### ***Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progression des Mammakarzinoms in das Stadium IV***

Für Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung ins metastasierte Stadium progrediert, zieht der pU Angaben des Tumorregisters München (TRM) zur Zeit bis zum 1. Progressionsereignis für 58 903 Frauen mit Mammakarzinom heran, die in den Jahren 1998 bis 2020 die Diagnose eines Mammakarzinoms erhalten haben und die bei Erstdiagnose keine

Fernmetastasen aufwiesen [5]. Er entnimmt der Quelle [5] eine kumulative Inzidenz von 16,6 % für Frauen, die innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung erleiden.

### ***Summe der Anteilswerte und Anwendung auf die Spanne aus Schritt 1***

Der pU bildet die Summe der oben angegebenen Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IIIC oder IV (0,9 % + 9 % + 16,6 %). Das Ergebnis (26,50 %) überträgt der pU auf die Spanne aus Schritt 1 und schätzt somit eine Anzahl von 19 898 bis 85 718 Patientinnen und 205 bis 794 Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

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

Für die nachfolgende Herleitung gibt der pU an, dass es sich bei einem Großteil der Hormonrezeptor(HR)-positiven Patientinnen und Patienten um ER-positive Patientinnen und Patienten handelt. Vor diesem Hintergrund nimmt der pU keine gesonderte Einschränkung auf ER-positive Patientinnen und Patienten vor.

Für die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom zieht der pU Angaben aus einer publizierten Auswertung von Hartkopf et al. auf Basis des deutschen PRAEGNANT-Registers [6] heran. Die Auswertung umfasst Patientinnen mit Mammakarzinom im Beobachtungszeitraum von Juli 2014 bis November 2022 und vorliegenden Informationen zu den ersten 3 Therapielinien im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium. Über die ersten 3 Therapielinien hinweg wiesen 67,6 % (n = 1792) bis 68,1 % (n = 1270) der Patientinnen einen HR-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus auf.

Durch Übertragung der Anteilsspanne auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 gibt der pU eine Anzahl von 13 452 bis 58 374 Patientinnen und 139 bis 541 Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom an.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter metastasierter Erkrankung (4a) bzw. mit rezidivierter metastasierter Erkrankung (4b)**

Der pU geht davon aus, dass sich beim Vorliegen von Metastasen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit endokriner Therapie zwischen neu erkrankten Patientinnen und Patienten und denjenigen mit Rezidiv unterscheidet. Der pU ermittelt somit zunächst die Anteilswerte dieser Patientengruppen. Hierfür zieht er eine weitere Auswertung des deutschen PRAEGNANT-Registers von Walter et al. [7] heran. Die Auswertung umfasst insgesamt 508 Patientinnen im Beobachtungszeitraum von Juli 2014 bis September 2020 mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die noch keine Behandlung ihrer

metastasierten Erkrankung erhalten haben. Der Publikation [7] entnimmt der pU einen Anteilswert von 35,4 % für die Patientinnen mit einer neu diagnostizierten metastasierten Erkrankung. Im Umkehrschluss gibt er einen Anteilswert von 64,60 % für Patientinnen an, deren Erkrankung rezidiert metastasiert ist.

Durch jeweilige Übertragung der Anteilswerte auf die Patientenzahlen aus Schritt 3 gibt der pU demnach für Schritt 4a eine Anzahl von 4763 bis 20 665 Patientinnen und 50 bis 192 Patienten an, die eine neu diagnostizierte metastasierte Erkrankung aufweisen. Für Schritt 4b gibt der pU hierdurch eine Anzahl von 8690 bis 37 710 Patientinnen und 90 bis 350 Patienten an, deren Erkrankung rezidiert metastasiert ist.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die keine endokrine Therapie (5a) oder die eine endokrine Therapie (5b) im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten haben**

Dazu zieht der pU eine weitere Auswertung des deutschen PRAEGNANT-Registers von Engler et al. [8] heran. Die Auswertung umfasst insgesamt 1908 Patientinnen mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem HR-positiven, HER2-negativem Mammakarzinom, für die Informationen zur Erstlinientherapie in diesem Stadium vorlagen. Bezogen auf das Jahr 2022 ermittelt der pU einen Anteilswert von 83,30 % der Patientinnen, die eine endokrine Erstlinientherapie im betreffenden Jahr begonnen haben (endokrine Monotherapie oder in Kombination mit einem Cyclinabhängige-Kinase[CDK]4/6-Inhibitor). Im Umkehrschluss geht der pU davon aus, dass 16,70 % keine endokrine Erstlinientherapie erhalten haben.

Ausgehend von den zuvor beschriebenen Anteilswerten überträgt der pU diese folgendermaßen:

- Zur Bestimmung der Patientinnen, die keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten haben (Schritt 5a für die Patientengruppe der Fragestellung 1 gemäß pU), überträgt der pU den Anteilswert von 16,70 % auf die Patientenzahlen aus Schritt 4b und weist so eine Anzahl von 1452 bis 6298 Patientinnen aus.
- Abweichend davon überträgt der pU für die Patienten, die keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten haben (Schritt 5a für die Patientengruppe der Fragestellung 2 gemäß pU), den Anteilswert von 16,70 % auf die Patientenzahlen aus Schritt 4a und weist so eine Anzahl von 9 bis 33 Patienten aus.
- Zur Bestimmung der Patientinnen und Patienten, die eine endokrine Therapie im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten haben (Schritt 5b für die Patientengruppen der Fragestellungen 3 und 4 gemäß pU), überträgt der pU den Anteilswert von 83,30 % auf die Patientenzahlen aus Schritt 4b. Zusätzlich müssen alle Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten metastasierten Erkrankung (Patientenzahlen aus Schritt 4a) eine endokrine Therapie im metastasierten Stadium

erhalten haben. Vor diesem Hintergrund addiert der pU diese zu den Patientenzahlen in Schritt 5b. Er weist entsprechend die folgenden Patientenzahlen für Schritt 5b aus:

- 12 002 bis 52 078 Patientinnen und
- 125 bis 484 Patienten.

### **Schritte 6a und 6b: Patientinnen und Patienten, für die eine weitere endokrine Therapie geeignet ist**

Der pU führt mit Verweis auf die S3-Leitlinie des Mammakarzinoms (2025) [9] und die gemeinsame Leitlinie der European School of Oncology (ESO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahr 2020 [10] aus, dass die Eignung einer weiteren endokrinen Therapie nicht auf diejenigen Patientinnen und Patienten zutrifft, die einer schnellen Remission bedürfen. Diese könne laut pU anhand der Patientinnen und Patienten mit einer viszeralen Krise geschätzt werden. Hierzu zieht der pU die ESO-ESMO-Leitlinie [10] heran. Dieser entnimmt er eine Spanne von 10 % bis 15 % für Personen mit viszeraler Krise unter denjenigen in der Erstlinientherapie des inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms und geht im Umkehrschluss davon aus, dass für 85 % bis 90 % der Patientinnen und Patienten eine weitere endokrine Therapie geeignet ist. Diese Anteilsspanne überträgt der pU auf die Patientenpopulationen der Schritte 5a und 5b.

Für Patientinnen und Patienten ohne endokrine Therapie im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium ergibt sich in Schritt 6a eine Spanne von 1235 bis 5669 Patientinnen und eine Spanne von 8 bis 30 Patienten. Für Patientinnen und Patienten mit endokriner Therapie im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium ergibt sich in Schritt 6b eine Spanne von 10 202 bis 46 871 Patientinnen und eine Spanne von 107 bis 436 Patienten.

### **Schritte 7a und 7b: Patientinnen und Patienten mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation**

Zur Ermittlung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation setzt der pU eine Anteilsspanne von 20 % bis 40 % an. Die Anteile entnimmt der pU der Publikation von Brett et al. [11] aus dem Jahr 2021. Darin wird angegeben, dass die Prävalenz der *ESR1*-Mutation von der vorherigen Dauer und dem Setting der endokrinen Therapie abhängt. Die Anteilswerte beziehen sich auf Patientinnen (und ggf. Patienten), die einen Aromatasehemmer gegen das metastasierte Mammakarzinom erhalten haben.

Für die Patientinnen und Patienten in Schritt 7a ergibt sich eine Anzahl von 247 bis 2268 Patientinnen und eine Anzahl von 2 bis 12 Patienten. Für die Patientinnen und Patienten in Schritt 7b ergibt sich eine Anzahl von 2041 bis 18 749 Patientinnen und eine Anzahl von 22 bis 175 Patienten.

## **Schritte 8a und 8b: Patientinnen und Patienten in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,03 % [12,13] ermittelt der pU eine Anzahl von

- 218 bis 1997 Frauen, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben (Fragestellung 1),
- 2 bis 11 Männern, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben (Fragestellung 2),
- 1797 bis 16 505 Frauen, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist (Fragestellung 3) und
- 20 bis 155 Männern, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist (Fragestellung 4).

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Für alle Populationen sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Für die Populationen der Fragestellungen 2 und 4 (jeweils Männer) ist die vom pU angegebene Patientenzahl mit Unsicherheit behaftet, da der pU – zusätzlich zu den unten aufgeführten Gründen – die Anteilswerte für Frauen auf Männer überträgt, wobei die Übertragbarkeit unklar ist.

### **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium**

Der pU wendet Anteilswerte auf die 5-Jahres-Prävalenz an, deren Basis inzidente Patientinnen und Patienten darstellen. Allerdings kann sich die Verteilung der Stadien bei Patientinnen und Patienten, die in der 5-Jahres-Prävalenz erfasst werden, von der Verteilung bei neu erkrankten Patientinnen und Patienten unterscheiden. Ein Grund hierfür sind unterschiedliche Prognosen in Abhängigkeit vom Stadium. Ein weiterer Grund ist, dass die 5-Jahres-Prävalenz auch die Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten umfasst, die inzwischen durch eine erfolgreiche Therapie mit kurativem Ansatz geheilt wurden.

Darüber hinaus tragen die folgenden Faktoren zur Unsicherheit bei:

- Durch die Anwendung der über 10 Jahre kumulierten Inzidenz von Metastasen auf prävalente Patientinnen und Patienten werden auch Patientinnen und Patienten mit einer Metastasierung erfasst, für die aufgrund der ungünstigen Prognose unklar ist, ob sie im aktuellen Jahr noch leben.
- Auch wendet der pU auf Patientinnen und Patienten, die bereits ein metastasiertes Mammakarzinom aufweisen, einen Anteilswert zur Progression in das metastasierte Stadium an, der zu Doppelzählungen führt.

Weitere Unsicherheit entsteht dadurch, dass in einer weiteren, vom pU herangezogenen Quelle [5] auf eine Untererfassung hingewiesen wird.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der pU keinen Anteilswert für Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Progression in das Stadium IIIC erlitten haben. Auch ist zu beachten, dass die vom pU herangezogene Quelle des RKI und des DKR [4] hohe Anteilswerte der Patientinnen mit unbekanntem UICC-Stadium aufweist, weswegen der Anteilswert von dem vom pU veranschlagten Anteilswert abweichen kann.

#### **Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter metastasierter Erkrankung (4a) bzw. mit rezidivierter metastasierter Erkrankung (4b)**

Der Anteilswert, den der pU auf Basis der Publikation [7] ermittelt, bezieht sich auf Patientinnen mit metastasiertem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom, die zur Baseline noch keine Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben und demnach als inzident im metastasierten Stadium zu betrachten sind. Die Übertragbarkeit auf die 5-Jahres-Prävalenz ist dementsprechend mit Unsicherheit behaftet.

Der pU berücksichtigt von den Patientinnen und Patienten mit nicht neu diagnostizierter metastasierter Erkrankung nur diejenigen, die noch keine Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben (Schritt 4b), sodass von denjenigen mit nicht neu diagnostizierter metastasierter Erkrankung diejenigen unberücksichtigt bleiben, die bereits eine Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

#### **Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die keine endokrine Therapie (5a) bzw. die eine endokrine Therapie (5b) im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten haben**

Das Vorgehen des pU in Schritt 5 ist aus mehreren Gründen mit Unsicherheit behaftet. Die Unsicherheitsaspekte, die die Herleitung der Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 2 betreffen, sind die folgenden:

- Die vom pU ermittelten Anteilswerte auf Basis der Publikation [8] beziehen sich auf Patientinnen, die ihre Erstlinientherapie (endokrine Therapie bzw. Chemotherapie) im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium im Betrachtungsjahr begonnen haben. Für die Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 bleibt dabei durch sein Vorgehen

unberücksichtigt, dass eine endokrine Therapie im (neo-)adjuvanten Setting vorgelegen haben muss.

- Der Publikation [8] sind lediglich Angaben zu entnehmen, ob die Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, Informationen zu einer erfolgten (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie lassen sich hingegen nicht entnehmen. Die Anteilswerte sind demnach für die Ermittlung der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 nicht geeignet.

Auch die Übertragung der Anteilswerte auf die jeweiligen Patientengruppen der Schritte 4a und 4b ist methodisch nicht vollständig nachvollziehbar. So bleibt beispielsweise unklar, wieso der pU für die Patienten, die keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen bzw. metastasiertem Stadium erhalten haben (Teilpopulation der Fragestellung 2 gemäß pU) den Anteilswert von 16,70 % auf die Patienten aus Schritt 4a überträgt. Darüber hinaus ist es nicht nachvollziehbar, dass der pU für die Teilpopulation der Fragestellung 2 die Anzahl der Patienten aus Schritt 4a (neu diagnostizierte metastasierte Erkrankung, noch keine Behandlung der metastasierten Erkrankung) heranzieht. Die Fragestellung 2 umfasst keine neu diagnostizierten Patienten, sondern jene, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und sich nun im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden.

Für die Fragestellungen 3 und 4 gelten die folgenden Unsicherheitsaspekte:

- Der pU nimmt keine Einschränkung auf jene vor, deren Erkrankung nach erfolgter endokriner Therapie im betreffenden Stadium progredient ist.
- Zudem ist das Vorgehen des pU, alle Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten metastasierten Erkrankung (Schritt 4a) vollständig zu den Teilpopulationen der Fragestellungen 3 und 4 zuzuteilen, nicht nachvollziehbar, da statt der vollständigen Zuteilung dieser Patientinnen und Patienten noch ein Anteilswert für eine erhaltene endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sowie Progression unter der Therapie berücksichtigt werden müsste.

Die Patientenzahlen für Frauen, die der pU in Schritt 5a für Fragestellung 1 und in Schritt 5b für Fragestellung 3 angibt, entsprechen einer Aufteilung von 10,8 % zur Fragestellung 1 und 89,2 % zur Fragestellung 3. Wird stattdessen die Aufteilung der Patientinnen herangezogen, zu denen Daten aus der Studie EMBER-3 für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden (53 Patientinnen für Fragestellung 1, siehe Kapitel I 4, und 203 Patientinnen für Fragestellung 3, siehe Kapitel I 6), so ergibt dies 20,7 % zur Fragestellung 1 und 79,3 % zur Fragestellung 3. Dabei ist zu beachten, dass auch hierzu Unsicherheiten aufgrund der eingeschränkten Population der Studie EMBER-3 vorliegen (siehe Abschnitt I 3.2.1, Studienpopulation bildet nicht vollständig die Versorgungssituation ab).

### **Zu den Schritten 6a und 6b: Patientinnen und Patienten, für die eine weitere endokrine Therapie geeignet ist**

Die Operationalisierung des Anteilswerts für Patientinnen und Patienten, für die eine weitere endokrine Therapie geeignet ist, über das fehlende Vorliegen einer viszeralen Krise ist mit Unsicherheit behaftet. Dabei ist unklar, inwieweit der Anteilswert abweicht, wenn weitere Faktoren – z. B. Krankheitslast – berücksichtigt werden. Darüber hinaus veranschlagt der pU die gleichen Anteilswerte unabhängig vom Stadium und unabhängig davon, ob eine vorherige endokrine Therapie eingesetzt wurde. Es ist unklar, inwieweit die Anteilswerte bei Berücksichtigung dieser Eigenschaften abweichen.

### **Zu den Schritten 7a und 7b: Patientinnen und Patienten mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation**

Die Anteilswerte aus der vom pU herangezogenen Publikation [11] beziehen sich ausschließlich auf Patientinnen (und ggf. Patienten), die einen Aromatasehemmer gegen das metastasierte Mammakarzinom erhalten haben. Dabei ist unklar, inwiefern die Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem ER-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom übertragbar sind.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Mit Bezug zum aktuellen Anwendungsgebiet sind keine Verfahren mit einem vollständig deckungsgleichen Anwendungsgebiet vorhanden. Es liegen jedoch Patientenzahlen zu einem Verfahren mit einem sehr ähnlichen Anwendungsgebiet zu Elacestrant aus dem Jahr 2024 vor [14,15], wobei Elacestrant nur für postmenopausale Frauen und Männer zugelassen ist. Da es sich bei Elacestrant um ein enger gefasstes Anwendungsgebiet handelt, ist es plausibel, dass die im zugehörigen Beschluss ausgewiesenen Patientenzahlen für Frauen niedriger liegen als die im aktuellen Verfahren ermittelten Patientenzahlen.

Die im Beschluss zu Elacestrant ausgewiesenen Patientenzahlen für Männer stellen eine etwas breitere Spanne dar (ca. 17 bis 180 Patienten) [14,15]. Vor dem Hintergrund der im vorliegenden Verfahren bestehenden Unsicherheiten kann diesen in höherem Maße Rechnung getragen werden, wenn auch für das aktuelle Verfahren die breitere Spanne für die über die Fragestellungen 2 und 4 summierte Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation berücksichtigt wird.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

#### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU gibt an, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu erwarten sind.

## 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	Kommentar
Imlunestrant	Erwachsene mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist <sup>a</sup> , davon	k. A.	–
	Frauen, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben (Fragestellung 1)	218–1997 <sup>b</sup>	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Wesentliche Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die unklare Übertragbarkeit verschiedener Anteilswerte in mehreren Schritten der Schätzung,</li> <li>▪ teilweise ungeeignete Anteilswerte für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen der jeweiligen Teilpopulationen und</li> <li>▪ eine unsichere Operationalisierung der Eignung einer weiteren endokrinen Therapie.</li> </ul>
	Männer, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben (Fragestellung 2)	2–11 <sup>b</sup>	Die vom pU ausgewiesene Spanne ist mit Unsicherheit behaftet, da der pU – zusätzlich zu den zur Fragestellung 1 aufgeführten Gründen – die Anteilswerte für Frauen auf Männer überträgt und die Übertragbarkeit unklar ist.
	Frauen, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist (Fragestellung 3)	1797–16 505 <sup>b</sup>	siehe Kommentar zur Fragestellung 1
	Männer, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist (Fragestellung 4)	20–155 <sup>b</sup>	siehe Kommentar zur Fragestellung 2
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission sowie keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>b. Angabe des pU</p> <p>ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor 1; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## 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 Imlunestran benannt:

- Frauen, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben (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 steroidalen 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, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben (Fragestellung 2)
  - Tamoxifen oder
  - Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)
- Frauen, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist (Fragestellung 3)

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen
- Letrozol
- Exemestan
- Anastrozol
- Fulvestrant
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem NSAI gekommen ist)
- Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)
- Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)
- Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
- Männer, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist (Fragestellung 4)

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen
- Aromatasehemmer in Kombination mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon
- Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)

Für Fragestellung 3 stellt gemäß den Angaben des G-BA der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan insbesondere nach einer vorangegangenen Aromatasehemmerbehandlung eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für Fragestellung 4 stellt gemäß den Angaben des G-BA der Einsatz von Fulvestrant sowie von Aromatasehemmern in Kombination mit einem GnRH-Analogon eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für die zulassungsüberschreitende Anwendung liefert der pU in Modul 3 A keine gesonderten

Angaben, sondern setzt die gleichen Behandlungsschemata der Wirkstoffe wie in den zugelassenen Anwendungsgebieten an. Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurden für die Patientengruppe der Fragestellung 3 keine abweichenden Behandlungsschemata identifiziert. Für die Patientengruppe der Fragestellung 4 ist das Vorgehen des pU ebenfalls nachvollziehbar, da die S3-Leitlinie Mammakarzinom Version 5.0 – Stand 12/2025 [9] zumindest für das metastasierte Mammakarzinom des Mannes die Therapie nach gleichen Regeln wie bei der Frau empfiehlt.

Für Aromatasehemmer macht der pU Kostenangaben zu den Wirkstoffen Anastrozol, Letrozol und Exemestan. Für GnRH-Analoga macht der pU für die Patientengruppe der Fragestellung 4 Angaben zu Leuprorelin und Goserelin. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen erhalten. Hierzu liefert der pU für die Patientengruppen der Frauen (Fragestellungen 1 und 3) keine Angaben. Es ist zu beachten, dass bei diesen Therapieoptionen weitere Kosten entstehen können.

Gemäß der Zulassung ist Imlunestrant [1] bei prä- oder perimenopausalen Frauen sowie Männern mit GnRH-Analogen zu kombinieren. Der pU liefert für diese Kombinationstherapie in Modul 3 A keine Kostenangaben.

Der pU liefert in Modul 3 A ausschließlich Angaben für Leuprorelin in der Gabe 1-mal monatlich [16]. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auch Leuprorelin in der Gabe 1-mal alle 3 Monate zur Verfügung steht [17].

Für Fulvestrant liefert der pU Angaben sowohl für den Behandlungsmodus und den Verbrauch für das 1. Behandlungsjahr (14 bzw. 13 Behandlungstage, abhängig vom Kombinationspartner) als auch je Folgejahr (12 Behandlungstage pro Jahr). Für die Jahrestherapiekosten liefert der pU lediglich Angaben für Fulvestrant für das 1. Behandlungsjahr. Diese werden im Folgenden bewertet.

Zusätzlich macht der pU in Modul 3 A Angaben zu den Wirkstoffen Inavolisib und Capivasertib (als Kombinationstherapie mit Fulvestrant und Palbociclib bzw. Fulvestrant) sowie zu Elacestrant, Olaparib, Talazoparib und Trastuzumab deruxtecan (jeweils als Monotherapie). Diese Angaben werden nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sind.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Da in den Fachinformationen bzw. der Zulassung [1,16,18-27] 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.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen bzw. der Zulassung [1,16,18-27].

Für Leuprorelin entsteht für die 1-mal monatliche Gabe gemäß Fachinformation [16] eine geringere Anzahl von 12 Behandlungen pro Jahr als die vom pU veranschlagten 13 Behandlungen pro Jahr.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen weitgehend den Fachinformationen bzw. der Zulassung [1,16,18-27].

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 [24]. 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 Imlunestrant geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2026, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2026 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Die vom pU dargestellten Kosten von Tamoxifen (20 mg), Anastrozol, Letrozol, Exemestan und Fulvestrant sind überschätzt, da er keinen Herstellerrabatt veranschlagt statt eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags.
- Für Leuprorelin steht ein weiteres Präparat in einer Wirkstärke von 11,25 mg mit einer Gabe 1-mal alle 3 Monate (2 Stück je Packung) [17] zur Verfügung (siehe Kapitel II 2). Dieses ist wirtschaftlicher als das vom pU veranschlagte Präparat in einer Wirkstärke von 3,75 mg (Gabe 1-mal monatlich; 3 Stück je Packung [16]).

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist gemäß den Fachinformationen bzw. der Zulassung [1,16,18-27] 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.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Dies ist nachvollziehbar.

### Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Imlunestrant Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 227 432,28 €. Die Arzneimittelkosten sind für postmenopausale Patientinnen plausibel. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Zulassung [1] bei prä- / perimenopausalen Patientinnen sowie bei Patienten Imlunestrant mit einem GnRH-Analogen zu kombinieren ist und der pU hierzu keine entsprechenden Kosten veranschlagt.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben des pU beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr.

Für Tamoxifen (20 mg), Anastrozol, Letrozol, Exemestan und Fulvestrant (jeweils als Monotherapie) sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten überschätzt, da der pU jeweils den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt II 2.3). Zudem ist bei Tamoxifen zu berücksichtigen, dass beim Heranziehen der zusätzlich in der Fachinformation [24] angegebenen Dosis von 40 mg eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten entsteht (siehe Abschnitt II 2.2).

Die Jahrestherapiekosten aller Kombinationstherapien sind – mit Ausnahme der unteren Grenze der Therapieoption Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen (Fragestellung 4) und mit Ausnahme der Kombinationstherapien mit Fulvestrant – trotz der überschätzten Arzneimittelkosten von Tamoxifen, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (siehe Absatz zuvor) in der Größenordnung plausibel.

Zur Therapieoption eines Aromatasehemmers in Kombination mit einem GnRH-Analogen bei Fragestellung 4 ist die untere Grenze der Arzneimittelkosten (gebildet aus den Kosten von Anastrozol in Kombination mit Leuprorelin) überschätzt. Grund hierfür ist insbesondere das Vorliegen eines wirtschaftlicheren Präparates für Leuprorelin (siehe Abschnitt II 2.3). Ebenso sind die Arzneimittelkosten aller Kombinationstherapien mit Fulvestrant wegen der Höhe des nicht veranschlagten Herstellerrabatts überschätzt.

Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass bei prä- / perimenopausalen Patientinnen (Fragestellungen 1 und 3) bei einer Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitere Kosten anfallen, die der pU nicht berücksichtigt (siehe Kapitel II 2).

## 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Imlunestrant	Erwachsene mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist	227 432,28	0	0	227 432,28	Die Arzneimittelkosten sind für postmenopausale Patientinnen plausibel. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Zulassung [1] bei prä- / perimenopausalen Patientinnen sowie bei Patienten Imlunestrant mit einem GnRH-Analogen zu kombinieren ist und der pU hierzu keine entsprechenden Kosten 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b, c</sup></b>						
Tamoxifen <sup>d</sup>	Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, davon <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben (Fragestellung 1)</li> <li>und</li> <li>▪ deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist (Fragestellung 3)</li> </ul>	95,92	0	0	95,92	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind überschätzt. Zudem kann für Tamoxifen eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten bei Berücksichtigung der höheren Dosis (40 mg) gemäß Fachinformation [24] entstehen.
Letrozol		182,23	0	0	182,23	
Exemestan <sup>e</sup>		459,02	0	0	459,02	
Anastrozol		152,97	0	0	152,97	
Fulvestrant		4521,66	0	0	4521,66	
Everolimus + Exemestan <sup>f</sup>		5307,07	0	0	5307,07	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Ribociclib + NSAI <sup>g</sup>		29 811,91 <sup>h</sup> – 29 841,17 <sup>i</sup>	0	0	29 811,91 <sup>h</sup> – 29 841,17 <sup>i</sup>	
Abemaciclib + NSAI <sup>g</sup>		25 021,90 <sup>h</sup> – 25 051,16 <sup>i</sup>	0	0	25 021,90 <sup>h</sup> – 25 051,16 <sup>i</sup>	
Palbociclib + NSAI <sup>g</sup>		20 030,49 <sup>h</sup> – 20 059,75 <sup>i</sup>	0	0	20 030,49 <sup>h</sup> – 20 059,75 <sup>i</sup>	
Ribociclib + Fulvestrant		34 528,42	0	0	34 528,42	
Abemaciclib + Fulvestrant	29 390,59	0	0	29 390,59		
Palbociclib + Fulvestrant	24 747,00	0	0	24 747,00		

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Tamoxifen	Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, davon <ul style="list-style-type: none"> <li>deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben (Fragestellung 2)</li> </ul> und <ul style="list-style-type: none"> <li>deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist (Fragestellung 4)</li> </ul>	95,92	0	0	95,92	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind überschätzt. Zudem kann für Tamoxifen eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten bei Berücksichtigung der höheren Dosis (40 mg) gemäß Fachinformation [24] entstehen.
Fulvestrant <sup>j</sup>		4521,66	0	0	4521,66	
Palbociclib + NSA <sup>g</sup>		20 030,49 <sup>h</sup> – 20 059,75 <sup>i</sup>	0	0	20 030,49 <sup>h</sup> – 20 059,75 <sup>i</sup>	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Aromatasehemmer <sup>j</sup> + GnRH-Analogen <sup>i</sup>		2523,65 <sup>k</sup> – 3242,49 <sup>l</sup>	0	0	2523,65 <sup>k</sup> – 3242,49 <sup>l</sup>	Die Jahrestherapiekosten der unteren Grenze sind überschätzt und die der oberen Grenze in der Größenordnung plausibel.

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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU  b. Für die Fragestellungen 3 und 4 gibt der G-BA zusätzlich an, dass es sich um eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf eine der genannten Optionen handelt  c. Bei prä- / perimenopausalen Patientinnen fallen bei einer Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analagon weitere Kosten an, die der pU nicht berücksichtigt.  d. für Patientinnen der Fragestellung 1 bestehen die folgenden Einschränkungen: 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  e. für Patientinnen der Fragestellung 1 bestehen die folgenden Einschränkungen: nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung  f. nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem NSAI gekommen ist  g. NSAI: Anastrozol, Letrozol  h. bezieht sich auf Anastrozol als Kombinationspartner  i. bezieht sich auf Letrozol als Kombinationspartner  j. nur für Patienten der Fragestellung 4  k. bezieht sich auf Anastrozol in Kombination mit Leuprorelin  l. bezieht sich auf Exemestan in Kombination mit Goserelin</p> <p>ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor-Gen 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSAI: nicht steroidal Aromatasehemmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU nennt Faktoren wie Vortherapie, Ansprechen auf vorherige Behandlungen, Krankheitslast und Patientenpräferenzen als Aspekte mit möglichem Einfluss auf den Versorgungsanteil von Imlunestrant. Er geht aufgrund der oralen Darreichungsform davon aus, dass die Anwendung von Imlunestrant in allen relevanten Versorgungsbereichen erfolgen kann. Abschließend lassen sich laut pU keine verlässlichen Aussagen zum tatsächlichen Versorgungsanteil von Imlunestrant treffen.

### **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 pU macht in Modul 3 A Angaben zu 4 Studien (J2J-OX-JZLC [EMBER-3], J2J-MC-JZLA [EMBER], J2J-MC-JZLB [EMBER-2], J2J-MC-JZLF) und gibt über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 3,5 % an. Diese Angabe ist rechnerisch nachvollziehbar. Zu der Studie J2J-MC-JZLF liegen nach Angabe des pU keine verfügbaren SAS-Auszüge vor. Da die Studie aber ausschließlich in China durchgeführt wurde, seien keine Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen zu erwarten. Dies ist unter Berücksichtigung des zugehörigen Registereintrages nachvollziehbar [28].

Im Abgleich mit dem Common Technical Document wurden 3 weitere Studien mit Studienregistereintrag [29-31] (J2J-MC-JZLD, J2J-MC-JZLI, J2J-MC-JZLK) identifiziert (alle durchgeführt in den USA), welche der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Unter Berücksichtigung der zusätzlich identifizierten Studien [29-31] liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin unter 5 %.

## II 4 Literatur

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

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) of Imlunestrant-Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). 2026.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 02.09.2025]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
3. Landeskrebsregister Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2012 – 2021. 2023.
4. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023 15. Ausgabe. 2025.
5. Tumorregister München. Tumorspezifische Auswertungen: Matrix. Tumorstatistik: Survival - C50: Mammakarzinom (Frauen). 2022.
6. Hartkopf AD, Walter CB, Kolberg H-C et al. Attrition in the first three therapy lines in patients with advanced breast cancer in the German real-world PRAEGNANT registry. Geburtshilfe Frauenheilkd 2024; 84(05): 459–469.
7. Walter CB, Hartkopf AD, Hein A et al. Characteristics and prognosis of patients with primary metastatic disease vs. recurrent HER2-negative, hormone receptor-positive advanced breast cancer. Breast 2025; 80: 104412. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2025.104412>.
8. Engler T, Fasching PA, Lüftner D et al. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients—Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. Geburtshilfe Frauenheilkd 2022; 82(10): 1055–1067.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 5.0 - Dezember 2025 AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2025.
10. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 2020; 31(12): 1623–1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
11. Brett JO, Spring LM, Bardia A et al. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res 2021; 23: 1–15.
12. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024. 2025.

13. Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2). 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1-Mutation, nach mindestens 1 Vortherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 08.05.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6585/2024-05-02\\_AM-RL-XII\\_Elacestrant\\_D-986\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6585/2024-05-02_AM-RL-XII_Elacestrant_D-986_BAnz.pdf).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1-Mutation, nach min. 1 Vortherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 08.05.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10457/2024-05-02\\_AM-RL-XII\\_Elacestrant\\_D-986\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10457/2024-05-02_AM-RL-XII_Elacestrant_D-986_TrG.pdf).
16. Takeda. Fachinformation Enantone-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand: September 2024. 2024.
17. Takeda. Trenantone 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel [online]. 01.2026 [Zugriff: 08.05.2026]. URL: <https://www.takeda-produkte.de/system/files/produkt-info/fachinformation-trenantoner.pdf>.
18. Pharma A. Anastrozol – 1 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2025. 2025.
19. Viatrix. Fachinformation Everolimus Mylan Tabletten. Stand: September 2022. 2022.
20. Pfizer. Fachinformation Exemestan Pfizer 25 mg Filmtabletten. Stand: November 2023. 2023.
21. Pfizer. Fachinformation IBRANCE 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2024. 2024.
22. Novartis Pharma. Fachinformation Kisqali 200 mg Filmtabletten. Stand: November 2024. 2024.
23. Hexal. Fachinformation LetroHEXAL 2,5 mg Filmtabletten. Stand: August 2024. 2024.
24. Aliud Pharma. Fachinformation Tamoxifen AL 20/Tamoxifen AL 30. Stand: Juli 2021. 2021.
25. Eli Lilly. Fachinformation Verzenios 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2024. 2024.
26. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex 3,6 mg Implantat. Stand: März 2024. 2024.

27. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung. Stand: April 2020. 2020.
28. Eli Lilly. A Study of LY3484356 in Chinese Participants With Advanced Breast Cancer [online]. 2026 [Zugriff: 20.05.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05509790?tab=study>.
29. Eli Lilly. A Study of LY3484356 in Healthy Female Participants [online]. 2025 [Zugriff: 20.05.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04840888>.
30. Eli Lilly. A Study of Imlunestrant (LY3484356) in Female Healthy Participants [online]. 2025 [Zugriff: 20.05.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05444556?term=J2J-MC-JZLI&viewType=Card&rank=1>.
31. Eli Lilly. A Study of Imlunestrant (LY3484356) in Healthy Women [online]. 2025 [Zugriff: 20.05.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05509816?term=J2J-MC-JZLK&viewType=Card&rank=1>.