

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)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 ^{b, c}	▪ Tamoxifen (nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind) oder ▪ Letrozol oder ▪ Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
2	Männer, deren Erkrankung nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist und die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben ^{b, d}	▪ Tamoxifen oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)^e

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
3	Frauen deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist ^{b, c, f}	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 nicht steroidal Aromatasehemmer gekommen ist) ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)^e ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)^e ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)^e ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant^e ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant^e ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^e
4	Männer, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist ^{b, d, f}	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf ▪ Tamoxifen ▪ Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon ▪ Fulvestrant ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)^e
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass: ▫ in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat ▫ 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 ▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht c. Es wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon erhalten bzw. weiterführen. d. Gemäß Fachinformation ist bei Männern Imlunestrant mit LHRH-Agonisten zu kombinieren. e. Gemäß G-BA kommt eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor nicht in Betracht. 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.).		

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 Behandlungsräumen 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 Prüferärztin oder den Prüferarzt 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 prüferärztlichen Progressionsbewertung und einem Blinded Independent Central Review (BICR): In der unverblindeten Studie zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen der prüferärztlichen 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 Prüferärzte von der Kenntnis der Studienmedikation beeinflusst wird. Da der Therapieabbruch sowie die Nachbeobachtung der patientenberichteten Endpunkte und von Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen an die prüferärztliche 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 (Funktionsskalen)

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) 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 ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs [Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 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 $\pm$ CDK4/6-Inhibitor progredient war

oder

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

Andere Vorthérapien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als AI $\pm$ 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 $\pm$ 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-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, können in der vorliegenden Nutzenbewertungen nur Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen abgeleitet werden, die ausschließlich AI ± CDK4/6-Inhibitor als Vorthapien 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 Vorthapien 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 (Funktionsskalen)

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) 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 ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 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 (mehrseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 ^{b, c}	▪ Tamoxifen (nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind) oder ▪ Letrozol oder ▪ Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	Zusatznutzen nicht belegt ^{d, e, f}
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 ^{b, g}	▪ Tamoxifen oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)^h	Zusatznutzen nicht belegt

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
3	Frauen deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist ^{b, c, i}	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 nicht steroidal Aromatasehemmer gekommen ist) ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)^h ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)^h ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)^h ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant^h ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant^h ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^h	▪ Patientinnen, für die Fulvestrant die patienten-individuell geeignete Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^{e, j, k} ▪ Patientinnen, für die andere Therapien als Fulvestrant die patienten-individuell geeignete Therapien darstellen: Zusatznutzen nicht belegt
4	Männer, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist ^{b, d, f}	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf ▪ Tamoxifen ▪ Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon ▪ Fulvestrant ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)^h	Zusatznutzen nicht belegt

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass: ▫ in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat ▫ 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 ▫ keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht c. Es wird davon ausgegangen, dass prä- / perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen erhalten bzw. weiterführen. 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 ≥ 2 übertragen werden können. 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. f. Patientinnen, die unter Tamoxifen-Therapie ein frühes Rezidiv (< 12 Monaten nach Therapieende) hatten wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf solche Patientinnen übertragen werden können. g. Gemäß Fachinformation ist bei Männern Imlunestrant mit LHRH-Agonisten zu kombinieren. h. Gemäß G-BA kommt eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor laut vorliegender Evidenz nicht in Betracht. 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.). 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 Vorthherapie übertragen werden können. 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. 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			

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