Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Imlunestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, aktivierende ESR1-Mutation, lokal fortgeschritten oder metastasiert, progredient nach einer endokrinen Vortherapie)

Vom 3. September 2026

Inhalt

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger 3

B. Bewertungsverfahren 4

1. Bewertungsgrundlagen 4

2. Bewertungsentscheidung 4

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 4

2.2 Nutzenbewertung 4

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 5

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 6

2. Ablauf der mündlichen Anhörung 11

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 12

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 12

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 14

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH 14

5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH 30

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) 38

5.4 Stellungnahme der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. 51

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG 111

5.6 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH 157
5.7 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH 165
5.8 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH 175
5.9 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH 183
5.10 Stellungnahme der Menarini Stemline Deutschland GmbH 189
5.11 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 199
5.12 Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 206
D. Anlagen 233
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 233
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 244

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1326/#beschluesse

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 09.10.2026 B1

(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. März 2026 ein Dossier zum Wirkstoff Imlunestrant eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juni 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Imlunestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, aktivierende ESR1-Mutation, lokal fortgeschritten oder metastasiert, progredient nach einer endokrinen Vortherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Imlunestrant
- **Handelsname:** Inluriyo
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2026-03-15-D-1313

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1
(PDF 679,46 kB)

Modul 2
(PDF 374,28 kB)

Modul 3
(PDF 1,36 MB)

Modul 4
(PDF 5,46 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4
(PDF 7,23 MB)

Anhang 4-H zu Modul 4

(PDF 12,66 MB)

Anhang 4-I zu Modul 4
(PDF 13,59 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 3,87 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Imlunestrant (Inluriyo)

Inluriyo ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung erwachsener 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 (zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a. **Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden Östrogenrezeptor 1 (ESR1) Mutation, deren Erkrankung nach einer (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie:

- 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
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

b. **Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden Östrogenrezeptor 1 (ESR1) Mutation, deren Erkrankung nach einer (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie:

- Tamoxifen oder
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

c. **Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden Östrogenrezeptor 1 (ESR1) Mutation, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie:
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-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

d. **Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden Östrogenrezeptor 1 (ESR1) Mutation, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie:
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-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Stand der Information: Februar 2026

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 1,55 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 249,23 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2026
- Mündliche Anhörung: 27.07.2026

Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.07.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Imlunestrant - 2026-03-15-D-1313*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.07.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Juli 2026 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Imlunestrant

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	06.07.2026
Eisai GmbH	02.07.2026
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.	02.07.2026
Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.	02.07.2026
Roche Pharma AG	02.07.2026
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	06.07.2026
AstraZeneca GmbH	06.07.2026
MSD Sharp & Dohme GmbH	06.07.2026
Gilead Sciences GmbH	06.07.2026
Menarini Stemline Deutschland GmbH	06.07.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.07.2026
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	07.07.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Dr. Rechsteiner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Prof. Dr. Kretschmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Sanden	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau PD Dr. Korfel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Eisai GmbH						
Frau Pfeiffer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Mehlig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGS						
Herr Prof. Dr. Hartkopf	nein	ja	ja	ja	ja	nein
AGO						
Herr Prof. Dr. Schmidt	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Sobel	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr Fecker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Frau Dr. Kleimann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Schneider	ja	ja	ja	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Frau Sendelbeck	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau von Salisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Frenoy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Seiler	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Gilead Sciences GmbH						
Herr Dr. Welte	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Prasad	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Menarini Stemline Deutschland GmbH						
Frau Dr. Deichmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hofstetter	ja	ja	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO						
Frau Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	06. Juli 2026
Stellungnahme zu	Imlunestrant (Inluriyo®)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH	
Allgemeine Anmerkung	**Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)**
Als pharmazeutischer Unternehmer und örtlicher Zulassungsinhaber des Wirkstoffes Imlunestrant (Inluriyo®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß 5. Kapitel § 19 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO), publiziert am 15. Juni 2026 im IQWiG-Bericht Nr. 2264 (Projekt-Nr. A26-30). Imlunestrant ist als Monotherapie angezeigt 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). **Hintergrund zur Indikation und zu Imlunestrant** Brustkrebs ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung der Frau. Ca. 70 % aller Brustkrebserkrankungen sind Hormonrezeptor (HR)-positiv und HER2-negativ(2). In der metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Erkrankungssituation verläuft die Behandlung palliativ; das Ziel ist die Kontrolle der Erkrankung, die Verlängerung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität(2),(3). Im Verlauf einer endokrinen Therapie, insbesondere unter einem Aromatasehemmer, entsteht bei bis zu 40 % der Patientinnen im metastasierten Stadium eine aktivierende Mutation im Estrogenrezeptor-1-Gen (ESR1-Mutation). Diese erworbene Resistenzmutation reduziert die Wirksamkeit konventioneller endokriner Therapien, insbesondere der Aromatasehemmer, erheblich und ist mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert(4). Imlunestrant gehört zur Substanzklasse der oralen selektiven Östrogenrezeptor-Degradierer (SERDs)(1),(5). Imlunestrant wirkt gezielt auf den mutierten Östrogenrezeptor und überwindet dadurch die ESR1-Mutations-vermittelte Resistenz gegenüber Aromatasehemmern. Gegenüber dem intramuskulär (i.m.) zu applizierenden SERD Fulvestrant(6, 7) bietet Imlunestrant den Vorteil der einmal täglichen oralen Einnahme, was für Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs eine erhebliche Erleichterung im Behandlungsalltag darstellt(1, 5, 8). Imlunestrant	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

wird in der aktuellen AGO-Empfehlungen als Therapieoption für Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem fortgeschrittenen Mammakarzinom mit ESR1-Mutation nach endokriner Standardtherapie empfohlen(9). **Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen** Grundlage der Nutzenbewertung ist die laufende, randomisierte, kontrollierte, unverblindete Phase-III-Studie EMBER-3 (10)(NCT04975308), in der Imlunestrant als Monotherapie mit Fulvestrant oder Exemestan nach ärztlicher Maßgabe verglichen wird. Die Nutzenbewertung bezieht sich für Frauen auf die Erstlinie (Fragestellung 1, TP a1: N = 30 vs. N = 23) und die Zweitlinie (Fragestellung 3, TP b1: N = 108 vs. N = 95) mit nachgewiesener aktivierender ESR1-Mutation. Maßgebliche Analysegrundlage des Dossiers ist der Datenschnitt vom 30.01.2025; der prädefinierte finale PFS-Schnitt datiert auf den 24.06.2024 und der Datenschnitt vom 18.08.2025. Sowohl die Nutzenbewertung als auch die Stellungnahme beziehen sich auf den letztgenannten Datenschnitt vom 18.08.2025. **Fragestellung 1 (Frauen, Erstlinie nach adjuvanter endokriner Therapie):** In der Teilpopulation (N = 53) zeigt sich ein klinisch bedeutsamer, wenn auch aufgrund der begrenzten Fallzahl statistisch nicht signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Imlunestrant: medianes Gesamtüberleben (Overall survival – OS) 28,7 vs. 21,4 Monate (HR 0,53 [0,23; 1,23]; p = 0,136). Das Ausmaß der Punktschätzung (HR 0,53) ist konsistent mit dem in der Zweitlinie beobachteten Effekt (HR 0,62). **Fragestellung 3 (Frauen, Zweitlinie nach endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium):** Für die Zweitlinie zeigt die Studie EMBER-3 einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Gesamtüberlebensvorteil: medianes OS 34,5 vs. 24,2 Monate (HR 0,62 [0,42; 0,93]; p = 0,021). Das obere Konfidenzintervall von 0,93 liegt unterhalb des Schwellenwertes von 0,95, der für ein beträchtliches Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene maßgeblich ist. Das IQWiG stuft den Zusatznutzen für Fragestellung 3 lediglich als Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ein. Dies begründet das IQWiG durch ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der unverblindeten Studie, ein	

zusätzlich hohes Verzerrungspotenzial des Gesamtüberlebens durch den inadäquaten Einsatz der Folgetherapien (v.a. zu geringer Elacestrant-Einsatz im Kontrollarm), und mit dem Argument, dass PROs und Daten zu unerwünschten Ereignissen nicht verwertbar seien. Lilly teilt diese Einschätzungen nicht und nimmt im Folgenden dazu Stellung.

Analog zum Dossier ergibt sich in der Gesamtschau aus Sicht von Lilly weiterhin:

- Für Fragestellung 1 (Frauen, Erstlinie) ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**
- Für Fragestellung 3 (Frauen, Zweitlinie) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**

Gliederung der Stellungnahme

Im Einzelnen wird in diesem Dokument zu folgenden Aspekten Stellung genommen:

1. Verzerrungspotenzial der unverblindeten Studie EMBER-3: Prüfärztliche Progressionsbewertung vs. BICR und Einfluss auf den Endpunkt Gesamtüberleben
2. Nicht-Verwertbarkeit der Nebenwirkungsdaten: Methodik der UE-Erfassung in EMBER-3 und qualitatives Sicherheitsprofil von Imlunestrant
3. PRO-Daten nicht verwertbar: Früher Datenverlust und eingeschränkte Nachbeobachtungszeit und qualitative Einschätzung zur Lebensqualität
4. Methodische Inkonsistenz zwischen MMRM-Analysen und Responderanalysen (KM-Plots)
5. Nicht adäquater Einsatz von Elacestrant als Folgetherapie im Vergleichsarm (Fragestellung 3) und dessen Einfluss auf die Bewertung des OS-Verzerrungspotentials
6. Fehlende Baseline-Angaben zum ER- und HER2-Status: IHC-Klassifikation und Unsicherheit in der Populationsdefinition
7. Berücksichtigung der Kosten für GnRH-Analoga bei Imlunestrant und den zweckmäßigen Vergleichstherapien
8. Aktualisierung der Populationsgröße a2

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly		
Seite, Zeile	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	**Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)**
S. I.15 ff. S. I.80 ff.	**1) Verzerrungspotenzial der unverblindeten Studie EMBER-3: Prüfärztliche Progressionsbewertung vs. verblindete unabhängige zentrale Bewertung (BICR) und Einfluss auf den Endpunkt Gesamtüberleben** *„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."* Für Fragestellung 3 ergänzt das IQWiG als weiteren Grund für das hohe Verzerrungspotenzial beim Endpunkt Gesamtüberleben: *„Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben wird zudem zusätzlich aufgrund der beschriebenen Mängel bei den eingesetzten Folgetherapien als hoch bewertet."* Die unverblindete Studienkonzeption entspricht der klinischen Realität und die Gabe eines Placebos i.m. im Verum-Arm, die für eine vollständige Verblindung notwendig wäre, ist ethisch nicht vertretbar. Die prüfärztliche Progressionsbewertung im klinischen Alltag des metastasierten Mammakarzinoms ist als valider und relevanter einzuschätzen als das retrospektive BICR. Der behandelnde Onkologe kann eine Progression in der Gesamtschau aller klinischer Befunde (Klinik, Tumormarker, bildgebende Verfahren) beurteilen, während dem BICR ausschließlich die radiologische Bildgebung zur Verfügung steht. Zudem wurde für das PFS gemäß BIRC eine	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zu den Limitationen der Studie EMBER-3</u> Eine bedeutsame Limitation besteht darin, dass sich in der unverblindeten Studie relevante Unterschiede zwischen der laut Studienprotokoll primär durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte vorgenommenen Beurteilung der Krankheitsprogression und der nachträglichen Beurteilung durch ein Blinded Independent Central Review (BICR) zeigen, sowohl bei den Ereignisraten als auch der medianen Zeit bis zum PFS-Ereignis. Insbesondere in unverblindeten Studien lässt sich nicht ausschließen, dass die Beurteilung durch die Prüfärztin/den Prüfarzt 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 Kategorien 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 Beurteilung der Krankheitsprogression potenziell auch auf die Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben aus. […]

	Sensitivitätsanalyse durchgeführt und die Ergebnisse waren konsistent mit dem PFS gemäß Prüfarzt. Da das Gesamtüberleben weder einem Messfehler noch einer subjektiven Interpretation unterliegt, besteht die wesentliche Verzerrungsquelle für das OS im Kontext eines offenen Studiendesigns (Open-Label) in möglichen Unterschieden bei den Folgetherapien. Für die traditionellen Standardoptionen in der 2. und späteren Linien beim HR+ Her2- Mammakarzinom, wie die endokrine Monotherapie oder Chemotherapie (die die mit Abstand häufigsten Nachfolgetherapien waren und in den beiden Studienarmen ungleich verteilt waren), wurde kein konsistenter, robuster OS-Vorteil gegenüber einer adäquaten Kontrolltherapie gezeigt (2, 11). Nur für Target-Therapien wie Elacestrant konnte in dieser späten Phase der Erkrankung bisher ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Hinsichtlich der möglichen Unterversorgung mit Elacestrant im Vergleichsarm, verweist Lilly auf die gesonderte Anmerkung unter Punkt 5 (Elacestrant). **Vorgeschlagene Änderung:** Die prüfärztliche Progressionsbewertung ist methodisch valide und der retrospektiven BICR-Bewertung nicht unterlegen, da hier die Patientin bzw. ihre Erkrankung ganzheitlich, unter Berücksichtigung aller Aspekte, beurteilt wird. Der Einfluss der offenen Studienkonzeption auf den Endpunkt Gesamtüberleben sollte insbesondere für Fragestellung 3 nicht zu einer pauschalen Herabstufung der Aussagesicherheit führen. Auf Basis des statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen OS-Vorteils (HR 0,62 [0,42; 0,93]; KIo < 0,95) ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Fragestellung 3.	
S. I.16 ff.	**2) Nicht-Verwertbarkeit der Nebenwirkungsdaten: Methodik der UE-Erfassung in EMBER-3 und qualitative Bewertung des Sicherheitsprofils von Imlunestrant** *„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. […] 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*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zu den Limitationen der Studie EMBER-3</u> […] Des Weiteren bestehen Limitationen bei der Erhebung von UEs. 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 Patientinnen zu erwarten gewesen wäre. Im Studienprotokoll waren für diese Einschätzung keine vorab festgelegten, objektiven Kriterien definiert. Insbesondere in einer

	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 Prüfärztinnen oder einzelner Prüfärzte, welche Ereignisse als UE dokumentiert werden […]. Im Studienprotokoll waren für diese Einschätzung keine vorab festgelegten, objektiven Kriterien definiert. […] 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 schwere UEs." Die Methodik der UE-Erfassung in der Studie EMBER-3(10) entspricht der internationalen Praxis onkologischer Studien: Die Erhebung erfolgte nach CTCAE-Kriterien, und die Abgrenzung therapiebedingter Nebenwirkungen von Erkrankungssymptomen ist dem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium inhärent. Im Verfahren zur früheren Nutzenbewertung des strukturverwandten SERD Elacestrant (Verfahren D-986)(12), wurde in der ebenfalls offenen Studie (EMERALD) für die UE-Erhebung auch der CTCAE-v5.0-Standard und dieselbe Progressions-/Symptom-Ausschlusslogik angewendet, die standardgemäß in onkologische Studen verwendet wird. Das EMBER-3 Protokoll ist im Vergleich zum EMERALD Protokoll (13) diesbezüglich sogar noch detailreicher. Beim Verfahren zu Elacestrant hat das IQWiG hingegen die Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht als generell unverwertbar eingestuft, sondern auf Basis der vorliegenden Daten ausgewertet(12). Ein grundlegender Unterschied in der Erhebungsmethodik, der eine abweichende Handhabung rechtfertigen würde, ist im vorliegenden Verfahren nicht erkennbar. Darüber hinaus gilt es bei der inhaltlichen Bewertung der UE-Ergebnisse zu berücksichtigen, dass ein Einschluss progressionsbedingter Symptome aus der UE-Dokumentation systemisch den Verumarm noch mehr begünstigt hätte: Da im Imlunestrant-Arm weniger Progressionsereignisse auftraten, wären bei vollständiger Dokumentation aller Erkrankungssymptome als UE im Vergleichsarm proportional mehr Ereignisse beobachtet worden. Ergänzend ist klarzustellen, dass unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) in EMBER-3 vollständig und unabhängig von der für die übrige UE-Auswertung verwendeten 10-%-Inzidenzschwelle (bzw. 5 % für SUE/schwere UE) analysiert wurden; die Sicherheitsanalysen folgen damit den methodischen	unverblindeten Studie kann dies dazu führen, dass die Erfassung der UEs potenziell unsystematisch und/oder unvollständig erfolgt und es auch potenziell zur Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Dies betrifft gleichermaßen SUEs und schwere UEs. Die EMA äußerte diese Kritik bereits im EPAR von Imlunestrant.

	Anforderungen des IQWiG. Die zu berücksichtigenden UE-Daten zeigen in Fragestellung 3 ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil zugunsten von Imlunestrant: SUEs 9,3 % vs. 17,0 % (HR 0,41 [0,18; 0,92]; p = 0,027; entspricht einer Risikoreduktion von rund 59 %), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) 16,8 % vs. 22,3 % (HR 0,56 [0,29; 1,06]; p = 0,073), bei vergleichbarer UE-bedingter Abbruchrate (2,8 % vs. 0 %). Die Daten sind konsistent mit dem in der Fachinformation beschriebenen Sicherheitsprofil von Imlunestrant, zeigen keine neuen Sicherheitssignale und sollten – selbst bei lediglich qualitativer Berücksichtigung – mit dem klinisch hoch bedeutsamen SUE-Vorteil zugunsten von Imlunestrant in die Gesamtabwägung eingehen(1). **Vorgeschlagene Änderung:** Die UE-Erhebung in EMBER-3 entspricht dem internationalen onkologischen Standard und wurde im Verfahren zu Elacestrant (D-986) in vergleichbarer Weise angewendet, ohne dass das IQWiG die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen für unverwertbar erklärt hat(12). Die vorliegenden UE-Daten sind daher nach Einschätzung von Lilly als verwertbar einzustufen und für die Nutzenbewertung heranzuziehen. In der Gesamtabwägung sprechen das günstige Sicherheitsprofil sowie der Applikationsvorteil der oralen gegenüber der intramuskulären Therapie zugunsten von Imlunestrant.	
S. I.16 ff.	**3) PRO-Daten nicht verwertbar: Früher Datenverlust, eingeschränkte Nachbeobachtungszeit und qualitative Einschätzung zur Lebensqualität** *„Bei allen patientenberichteten Endpunkten (PROs) der Kategorien Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen; BPI-SF Item 3, stärkster Schmerz; PGI-S), EORTC Item Library 19, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) und Gesundheitszustand (EQ-5D 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."* Die frühe Rücklaufquotenentwicklung ist strukturell bedingt und nicht als Qualitätsmangel der Studiendaten zu werten: Die PRO-Erhebung war gemäß Studienprotokoll an den Therapieabbruch geknüpft (zuzüglich ca. 30 Tage). In einer Studie mit medianem Therapieende vor dem medianen Gesamtüberlebens-	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zu den Limitationen der Studie EMBER-3</u> […] Für alle patientenberichteten Endpunkte (PROs) sind die Ergebnisse nicht verwertbar, weil relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen und die Rücklaufquoten bei allen PROs bereits sehr früh stark rückläufig sind. […]

	Beobachtungszeitraum ist der frühe Abfall der Rücklaufquoten die direkte, technische Folge dieser Designentscheidung. Die PRO-Nachbeobachtung deckt daher in Fragestellung 1 nur ca. 3–4 Monate des medianen OS-Beobachtungszeitraums von 21–24 Monaten ab, in Fragestellung 3 ca. 5 Monate bei einem medianen OS-Zeitraum von ca. 23–24 Monaten. Demgegenüber ist festzustellen, dass das IQWiG bei der strukturell vergleichbaren, ebenfalls offenen Phase-III-Studie EMERALD zum SERD Elacestrant trotz identischer, an das Therapieende gekoppelter PRO-Erhebung, und damit begrenzter PRO-Beobachtungsdauer sämtliche EORTC-QLQ-C30-Symptom- und -Funktionsskalen sowie den EQ-5D VAS ausgewertet und in die Nutzenbewertung einbezogen hat. Eine pauschale Einstufung als nicht verwertbar, wie sie bei EMBER-3 für alle PROs vorgenommen wurde, lässt sich daher nicht mit der Erhebungslogik begründen, da diese in EMERALD praktisch identisch waren. Dass der orale Applikationsweg, wie er für Imlunestrant möglich ist, für die Patientinnen eindeutige Vorteile im Hinblick auf die Lebensqualität gegenüber der i.m. Gabe von Fulvestrant hat, ist unzweifelhaft. Dies spiegelt sich in der Gesamtbetrachtung der verfügbaren PRO-Daten wider und ist bei der Gesamtabwägung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. **Vorgeschlagene Änderung:** Der frühe Abfall der Rücklaufquoten ist ausschließlich auf die Koppelung der PRO-Erhebung an das Therapieende zurückzuführen. Im Verfahren zu Elacestrant (D-986) hat das IQWiG bei der strukturell vergleichbaren, ebenfalls offenen Studie EMERALD mit derselben, vom IQWiG bei EMERALD akzeptierten Auswertungsmethode (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) die PRO-Endpunkte ausgewertet und nicht als unverwertbar eingestuft. Die verfügbaren PRO-Daten sowie der Applikationsvorteil (oral vs. i.m.) sind im Rahmen der Gesamtabwägung des Zusatznutzens zugunsten von Imlunestrant zu berücksichtigen.	
S. I.57 ff.	**4) Methodische Inkonsistenz zwischen MMRM-Analysen und Responderanalysen (KM-Plots)** *„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*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

	eingeschlossenen Patientinnen in die Auswertungen eingegangen sind. […] 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." Der pU widerspricht der Einschätzung, dass die unterschiedliche Anzahl an Patientinnen in den Zeit-bis-Ereignis-(Responder)-Analysen gegenüber den MMRM-Analysen unplausibel sei. Die Differenz ergibt sich methodisch bedingt aus dem Umgang mit Patientinnen ohne auswertbaren Ausgangswert. In die Zeit-bis-Ereignis-(Responder)-Analysen gehen alle Patientinnen der jeweiligen Population ab Randomisierung ein; Patientinnen ohne einen validen Ausgangswert werden dabei sehr früh zensiert, da ohne Ausgangswert keine Verschlechterung gegenüber Baseline bestimmt werden kann. Die MMRM-Analyse hingegen setzt für den Effektschätzer definitionsgemäß sowohl einen Ausgangswert als auch mindestens einen Folgewert voraus, wodurch Patientinnen ohne Ausgangswert von vornherein nicht in die ausgewiesene Patientenzahl eingehen. Die zugrunde liegende Auswertungspopulation ist damit über beide Methoden hinweg konsistent; lediglich die Art, wie Patientinnen ohne Ausgangswert in der jeweils berichteten Patientenzahl erfasst werden, unterscheidet sich methodisch bedingt zwischen den beiden Auswertungsansätzen. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Diskrepanz zwischen MMRM- und Responderanalysen sowie die 0 Zensierungen in den KM-Plots sind methodisch erklärbar. Sie sollten nicht als Grund für die Nicht-Verwertbarkeit der PRO-Daten herangezogen werden.	
S. I.78 ff.	**5) Nicht adäquater Einsatz von Elacestrant als Folgetherapie im Vergleichsarm (Fragestellung 3) und dessen Einfluss auf die Bewertung des OS-Verzerrungspotenzials**	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

	„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. […] 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.“ Der geringe Elacestrant-Einsatz erklärt sich dadurch, dass für eine leitliniengerechte Elacestrant-Anwendung mehrere Bedingungen kumulativ erfüllt sein müssen (nachgewiesene ESR1-Mutation; endokrine Therapie muss eine sinnvolle Therapieoption darstellen; gemäß Leitlinienempfehlung muss auf die vorherige endokrine Therapielinie länger (i.d.R mindestens 6 Monate) angesprochen worden sein (9); Elacestrant ist nur für postmenopausale Frauen und Männer zugelassen und nicht für prä/perimenopausale Frauen. Folglich ist die tatsächlich geeignete Patientengruppe – und damit der erwartbare Einsatz im Vergleichsarm – erheblich eingeschränkt. Die Rate von 1/95 stellt daher keine systematische Unterversorgung, sondern die Versorgungsrealität im Sinne der Leitlinien dar. Außerdem war Elacestrant in der EU zwar ab September 2023 zugelassen, ist aber bis heute nicht in allen europäischen Ländern verfügbar. Selbst in Deutschland wurde Elacestrant erst ein Jahr später breiter eingesetzt, da erst dann die für die ESR1-Mutationstestung notwendige EBM-Abrechnungsziffer vorlag. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Bewertung des nicht adäquaten Elacestrant-Einsatzes als Grund für ein hohes OS-Verzerrungspotenzial in Fragestellung 3 sollte differenzierter erfolgen. Eine leitliniengerechte Elacestrant-Anwendung reduziert die tatsächlich geeignete Patientengruppe im Vergleichsarm und somit entfällt dieser Grund für ein hohes OS-Verzerrungspotenzial. In diesem Fall ergibt	

	sich aus dem signifikanten OS-Vorteil (HR 0,62 [0,42; 0,93]) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Fragestellung 3.	
S. I.42 ff.	**6) Fehlende Baseline-Angaben zum HER2- und ER-Status: IHC-Klassifikation und Unsicherheit in der Populationsdefinition** *„Der Status für ER und HER2 sollte in der Studie gemäß den ASCO/CAP-Leitlinien anhand der Angaben zu Immunohistochemie (IHC)-Klassifizierung abgeleitet werden. In Modul 4A 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 4A 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 %; Fragestellung 3: 20 % bzw. 18 %). Es bleibt unklar, ob die vorliegenden Angaben zum ER- bzw. HER2-Rezeptor-Status für die Patientinnen mit fehlender IHC-Klassifikation valide sind.“* ***ER-Status*** Lilly geht davon aus, dass die Kritik an fehlenden Angaben zum ER-Status auf Tabelle JZLC.8.8 des Studienreports basiert. In dieser Tabelle entspricht der "*Estrogen Receptor Status*" (positive/negative) der qualitativen ASCO/CAP-Einstufung – ein Tumor gilt ab ≥1 % gefärbter Tumorzellen als ER-positiv. In dieser Tabelle sind gemäß den Einschlusskriterien von EMBER-3 alle Patientinnen ER-positiv (100 %). Die "*ER Percentage of Positive Cells*" ist nur die quantitative Aufschlüsselung derselben IHC-Färbung (<1 %, 1–10 %, >10 %, Missing) – also wie stark die Positivität ausgeprägt ist. Die Angabe ‘*Missing*’ in diesem Zusammenhang bedeutet lediglich, dass für einen Teil der bereits als ER-positiv bewerteten IHC-Färbungen die quantitative Auswertung fehlt. ***HER2-Status*** Die scheinbare Diskrepanz zwischen „*HER2 Status per ASCO guidelines*" (100 % negativ) und „*HER2 IHC Status*" (mit fehlenden Werten) beruht auf einem methodischen Missverständnis: Es handelt sich nicht um fehlende oder	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

	fragwürdige Daten, sondern um zwei unterschiedliche Klassifikationssysteme, die ineinandergreifen. Die ASCO/CAP-Leitlinien definieren HER2-Negativität nicht ausschließlich über die Immunhistochemie (IHC), sondern gleichwertig auch über die In-situ-Hybridisierung (ISH/FISH). Ein HER2-negativer Status liegt vor, wenn entweder per IHC oder per ISH keine HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation nachgewiesen wird – beide Methoden sind unter den Leitlinien gleichermaßen valide und – wenn es um den Beweis der Negativität geht - müssen nicht beide vorliegen. **Vorgeschlagene Änderung:** Es bestehen keine Unsicherheiten bei den vorliegenden Angaben zum ER- bzw. HER2-Rezeptor-Status und scheinbare Inkonsistenzen oder Datenlücken lassen sich erklären. Gemäß der Einschlusskriterien von EMBER-3 sind der ER-positive Status und der HER2-negative Status aller eingeschlossenen Patientinnen leitliniengerecht und vollständig belegt.	
S. II.24 ff.	**7) Berücksichtigung der Kosten für GnRH-Analoga bei Imlunestrant und den zweckmäßigen Vergleichstherapien** Das IQWiG weist darauf hin, dass die Kosten von GnRH-Analoga bei prä- oder perimenopausalen Frauen sowie Männern nicht vollständig berücksichtigt wurden, sowohl für die zulassungsbedingte Kombination mit Imlunestrant als auch die zVT-Optionen mit Aromatasehemmern zur Ovarialsuppression (Fragestellungen 1 und 3). Weiterhin führt das IQWiG an, dass neben der monatlichen Gabe auch das im Anwendungsgebiet verfügbare 3-Monats-Depot zu berücksichtigen sei. Lilly erkennt diese Punkte an. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Kosten für ein GnRH-Analogon werden in den betroffenen Teilpopulationen für Imlunestrant und die zVT berücksichtigt. Auf Seiten von Imlunestrant betrifft dies gemäß Fachinformation (Inluriyo®, Stand November 2024) alle vier Fragestellungen (FS 1 und FS 3: prä-/perimenopausale Patientinnen; FS 2 und FS 4: männliche Patienten). Auf Seiten der zVT fallen die Kosten für das GnRH-Analogon bei allen Aromatasehemmer-haltigen Therapien an: Aromatasehemmer-Monotherapie (Anastrozol, Letrozol, Exemestan), deren Kombinationen mit einem CDK4/6-Inhibitor (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib),	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zu den Therapiekosten</u> Für die Patientengruppen a1) und b1) wurden die Kosten für GnRH-Analoga – sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien – auf Basis der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie unter Berücksichtigung der Stellungnahme berechnet.

	Everolimus + Exemestan sowie die Kombinationen eines CDK4/6-Inhibitors mit Fulvestrant. Über die vom IQWiG explizit genannten Fragestellungen 1 und 3 hinaus sind die Kosten auch bei männlichen Patienten (FS 2 und FS 4) anzusetzen: Die Suppression der testikulären Funktion ist das funktionelle Pendant zur Ovarialsuppression bei prä-/perimenopausalen Patientinnen. Da das GnRH-Analogon auf Seiten von Imlunestrant bei männlichen Patienten zulassungsbedingt anfällt, ist eine spiegelbildliche Berücksichtigung auf Seiten der zVT erforderlich. In Fragestellung 4 ist das GnRH-Analogon in der vom G-BA festgelegten zVT bereits explizit enthalten (Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon). Als wirtschaftlichstes Präparat wird Leuprorelin im 3-Monats-Depot (11,25 mg) herangezogen. Der Berechnung liegen folgende Annahmen zugrunde: Leuprorelin 11,25 mg als 3-Monats-Depot (PZN 01772526, Trenantone Zweikammerspritze Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel, Packungsgröße 2), 4 Gaben pro Jahr (Applikation alle drei Monate), Jahresverbrauch 2 Packungen. Der Apothekenabgabepreis beträgt 1010,55 €; abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §130 und §130a SGB V ergeben sich Kosten von 953,46 € je Packung und somit Jahrestherapiekosten von 1.906,92 € pro Patient. Zusammen mit den bereits im Dossier ausgewiesenen Kosten für Goserelin (2.783,47 €) ergibt sich für GnRH-Analoga eine Spanne von 1.906,92 € bis 2.783,47 € (Preisstand wie Dossier; Lauer-Taxe, Stand 01.02.2026).	
S. II.14 ff.	**8) Aktualisierung Populationsgröße a2** Das IQWiG weist mit Bezug auf Schritt 5 der Patientenzahl-Herleitung zutreffend darauf hin, dass die Fragestellung 2 keine neu diagnostiziert metastasierten Patienten umfasst. Lilly greift diesen Hinweis auf und stellt die Anteilswert-Übertragung für die männliche Teilpopulation in Schritt 5 klar. **Vorgeschlagene Änderung:** Konsistent zur Vorgehensweise bei der weiblichen Teilpopulation, bei der der Anteilswert von 16,70 % aus Schritt 5a auf die Patientinnen aus Schritt 4b (rezidiviert metastasierte Erkrankung) angewandt wird, ist der Anteilswert auch	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u> Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen für die Patientengruppen

	für die männliche Teilpopulation auf die Patienten aus Schritt 4b zu beziehen. Die Berechnung wird entsprechend angepasst. Daraus ergibt sich für die Teilpopulation a2 (Fragestellung 2) eine GKV-Zielpopulation von rund 3 bis 20 Patienten; die Teilpopulation b2 (Fragestellung 4) bleibt unverändert (20 bis 155 Patienten). Für die männliche Teilpopulation insgesamt resultiert damit eine Spanne von rund 23 bis 175 Patienten. Mit den korrigierten Patientenzahlen nähert sich die für die männliche Teilpopulation ausgewiesene Spanne (23 bis 175 Patienten) der im IQWiG-Bericht angeführten Spanne aus dem Verfahren zu Elacestrant (17 bis 180 Patienten) weiter an; insbesondere in der Obergrenze sind beide Spannen nahezu deckungsgleich. Die korrigierten Zahlen tragen den vom IQWiG benannten Unsicherheiten damit bereits Rechnung.	a1 und b1 (jeweils Frauen), die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind. Unsicherheiten ergeben sich aus: - der unklaren Übertragbarkeit verschiedener Anteilswerte in mehreren Schritten der Schätzung, - teilweise ungeeigneten Anteilswerten für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen der jeweiligen Teilpopulationen und - einer unsicheren Operationalisierung der Eignung einer weiteren endokrinen Therapie. Insgesamt liegen die Patientenzahlen für die Patientengruppen a1 und b1 (jeweils Frauen) trotz der Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung. Für die Patientengruppen a2 und b2 (jeweils Männer) sind die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesenen Spannen mit Unsicherheiten behaftet, da der pharmazeutische Unternehmer – zusätzlich zu den bei Patientengruppe a1 und b1 aufgeführten Unsicherheiten – die Anteilswerte für Frauen auf Männer überträgt und die Übertragbarkeit unklar ist. Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen für die Patientengruppe b2 (Männer) im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Elacestrant zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 2. Mai 2024). Für die Patientengruppe a2 (Männer) werden die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer korrigierten Patientenzahlen unter Einbeziehung der neu diagnostizierten metastasierten Patienten dem Beschluss zugrunde gelegt.

Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Inluriyo 2026.
2. S3 Leitlinie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2026 [cited 2.7.2026. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom/Version_5.1/2026-06-16_Mammakarzinom_Langversion_5.1.pdf.
3. Gennari A. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology. 2021.
4. Brett JO. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Research. 2021.
5. Jhaveri K. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. new england journal of medicine. 2024.
6. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Faslodex® 250 mg Injektionslösung. 2025.
7. Gombos A. Selective oestrogen receptor degraders in breast cancer: a review and perspectives. Current Opinion Oncology. 2019.
8. Patel HK. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. Pharmacology & Therapeutics. 2017.
9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). **Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome.** 2026 [updated 2.7.2026. Available from: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/Empfehlungen_2026/Deutsch/AGO_2026D_Gesamtdatei.pdf.
10. Eli Lilly and Company. 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. 2023.
11. Jhaveri K. Current and emerging treatment approaches for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. Cancer Treatment Reviews. 2023.
12. IQWiG. Elacestrant (Mammakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
13. Radius Pharmaceuticals I. ELACESTRANT MONOTHERAPY VS. STANDARD OF CARE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ER+/HER2- ADVANCED BREAST CANCER FOLLOWING CDK4/6 INHIBITOR THERAPY: A PHASE 3 RANDOMIZED, OPEN-LABEL, ACTIVE-CONTROLLED, MULTICENTER TRIAL (EMERALD) 2020 [2.7.2026]. Available from: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/31/NCT03778931/Prot_000.pdf.

5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	02.07.2026
Stellungnahme zu	Imlunestrant/Inluriyo® Verfahrensnummer 2026-03-15-D-1313
Stellungnahme von	Eisai GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der nicht-taxan-basierte Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik Halaven® (Wirkstoff Eribulin) in Deutschland. Das Anwendungsgebiet von Halaven® umfasst u.a.: „HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“ (Eisai GmbH 2024) Das Anwendungsgebiet von Inluriyo® lautet: „Inluriyo ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung erwachsener 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 (zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2). Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sowie Männern ist Inluriyo mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon-(LHRH)-Agonisten zu kombinieren.“ (Lilly Deutschland GmbH 2026)	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Inluriyo® (Wirkstoff Imlunestrant) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.	
Stellungnahme Im Bericht Nr. 2264 des IQWiG zu Imlunestrant wird das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS), welches den primären Endpunkt der Studie EMBER-3 darstellt, nicht unter den vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten aufgeführt. Eine Begründung für die fehlende Berücksichtigung des PFS findet sich nicht in dem Bericht. Demgegenüber führt der pharmazeutische Unternehmer unter Bezugnahme der direkt vergleichenden Studie EMBER-3 aus, dass sich für das progressionsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil für Imlunestrant ergab. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte in der Teilpopulation a1 um 5,4 Monate von 5,7 Monaten im Vergleichsarm (Fulvestrant/Exemestan) auf 11,1 Monate im Imlunestrant-Arm verlängert werden, was einer Senkung des Risikos für Progression um 49% entspricht (HR: 0,51 [0,28; 0,95]; p = 0,031). Für die Teilpopulation b1 zeigt sich ebenfalls eine deutlich verlängerte Zeit bis zum Progress oder Tod im Imlunestrant-Arm im Vergleich zur Therapie mit Fulvestrant/Exemestan. Die mediane Zeit bis zur Progression oder Tod betrug unter Imlunestrant 5,5 Monate und unter Fulvestrant/Exemestan 3,7 Monate. Das Risiko für einen Progress war um 36% reduziert (HR: 0,64 [0,47; 0,88]; p = 0,005).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben a1) 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie EMBER-3 dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheits-progression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Progressionsereignisse wurden primär durch Prüfärztinnen oder Prüfarzte gemäß RECIST-Kriterien v.1.1 erhoben. Ergänzend wurde ein retrospektives BICR durchgeführt. Sowohl für das PFS gemäß BICR als auch gemäß Prüfärztin/Prüfarzt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das PFS ist ein in vielen Verfahren zur Nutzenbewertung kontrovers diskutierter Endpunkt. Grundsätzlich zählt das PFS zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. PFS als primärer Endpunkt wird in zahlreichen Fällen von Zulassungsbehörden wie EMA oder FDA nicht nur gefordert, sondern auch als pivotaler Endpunkt für die Nutzen-Risiko-Abwägung zur Zulassung von Onkologika im palliativen Setting herangezogen. Wie auch schon im Rahmen von eigenen Nutzenbewertungsverfahren ausführlich dargelegt, erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant. Das PFS dient nicht nur als Parameter des Tumoransprechens im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen, sondern ist ebenfalls entscheidend für den Nachweis der Wirksamkeit und besitzt somit im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS bildet hierbei zum einen die Aktivität des Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Auch der G-BA führt hierzu in seinen Empfehlungen für „Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs“ aus, dass ein Progress weitere therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. So findet sich in Anlage 3 der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V folgende Aussage:	Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte gemäß RECIST Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. b1) <u>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</u> Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie EMBER-3 dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheits-progression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Progressionsereignisse wurden primär durch Prüfärztinnen oder Prüfarzte gemäß RECIST-Kriterien v.1.1 erhoben. Ergänzend wurde ein retrospektives BICR durchgeführt. Für das PFS gemäß BICR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich beim PFS gemäß Prüfärztin/Prüfarzt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant zeigt.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können.“ (G-BA 2025) Diese therapeutischen Konsequenzen betreffen die Patientin bzw. den Patienten unmittelbar und sind demnach als patientenrelevant einzustufen. Ein Progress – also eine mindestens 20%-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (bei einem Wachstum von insgesamt mindestens 5 mm) oder die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen laut RECIST-Kriterien (Eisenhauer 2009) – kann für die Patientin bzw. den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden sein. Im Fall neuer Metastasen geht der Progress mit einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für die Patientin bzw. den Patienten mit unmittelbarer Angst verbunden sein. Konkret bedeutet dies für die Patientin bzw. den Patienten, dass sie bzw. er wie im vorliegenden Beispiel über einen Zeitraum von im Median 11,1 bzw. 5,5 Monaten durch ihren bzw. seinen Arzt nicht über ein Fortschreiten ihrer bzw. seiner Erkrankung und der oben genannten, gegebenenfalls unmittelbar erlebbaren, Auswirkungen informiert werden muss. Nicht zuletzt bleibt der Patientin bzw. dem Patienten hierdurch eine gegebenenfalls weitere Therapieumstellung erspart. Auch wegen der für die Patientin bzw. den Patienten direkt erlebbaren Vorteile eines hinausgezögerten bzw. verhinderten Krankheitsprogresses erachten sowohl die EMA als auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und	Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte gemäß RECIST Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Medizinprodukte das PFS als klinisch relevanten Endpunkt, vorausgesetzt, dass der Behandlungseffekt bezüglich des PFS ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2023). Diese Meinung wird auch von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie geteilt (DGHO 2013). Eisai teilt die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers sowie der DGHO bezüglich der Patientenrelevanz des PFS und bittet den G-BA daher, die Ergebnisse zum PFS im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung von Patienten mit Brustkrebs in diesem sowie in zukünftigen Verfahren als patientenrelevant anzuerkennen und entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2013). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. Abgerufen am: 02.07.2026.
2. Eisai GmbH (2024). Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand Juli 2024. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
3. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J.et al., (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer. 45 (2), S. 228–47.
4. European Medicines Agency (EMA) (2023). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. Abgerufen am: 02.07.2026.
5. G-BA (2025). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4088/DMP-A-RL_2025-11-20_iK-2026-04-01.pdf. Abgerufen am: 02.07.2026.
6. Lilly Deutschland GmbH (2026). Fachinformation Inluriyo® 200 mg Filmtabletten: Stand Februar 2026. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)

Datum	23.06.2026
Thema	Imlunestrant (Mammakarzinom), A26-30
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das hormonrezeptorpositive (HR+), HER2-negative metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare, aber behandelbare Erkrankung. Die endokrinbasierte Therapie stellt den Therapiestandard in der Erst- und Folgetherapie dar und sollte über möglichst viele Therapielinien fortgeführt werden, um den Beginn einer zytostatischen Therapie hinauszuzögern. CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einem Aromatasehemmer haben die Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms revolutioniert und das progressionsfreie sowie das Gesamtuberleben signifikant verbessert. Trotz initial guter Ansprechraten entwickeln nahezu alle Patientinnen im Therapieverlauf eine sekundäre Resistenz, wobei aktivierende ESR1-Mutationen einen der häufigsten und klinisch relevantesten Resistenzmechanismen darstellen [1, 4]. ESR1-Mutationen entstehen typischerweise unter dem Selektionsdruck einer Östrogenentzugstherapie und führen zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung des Östrogenrezeptors, die durch konventionelle Aromatasehemmer nicht überwunden werden kann. Für diese Patientinnen besteht damit ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen endokrinen Therapiealternativen [2, 3]. Imlunestrant ist ein oraler selektiver Östrogenrezeptor-Degradierer (SERD), der spezifisch für die Behandlung von Patientinnen mit ESR1-mutierten Tumoren entwickelt wurde. In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie EMBER-3 (NCT04975308) wurde Imlunestrant bei Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Progression unter einer Aromatasehemmer-basierten Therapie untersucht. In der präspezifizierten ESR1-mutierten Subpopulation (Fragestellung 3: N = 203) zeigte Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie (Fulvestrant oder Exemestan) eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 23,1 auf 34,5 Monate (HR = 0,60; 95 %-KI	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

0,43–0,86; p = 0,0048). Diese Verbesserung des Gesamtüberlebens um mehr als 11 Monate stellt einen klinisch hochrelevanten Behandlungsfortschritt dar [1]. Die DGS begrüßt ausdrücklich, dass das IQWiG für Fragestellung 3 auf Basis des signifikanten Gesamtüberlebensvorteils einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant anerkennt. Gleichwohl widerspricht die DGS der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als lediglich „gering“ für Fragestellung 3 mit Nachdruck. Angesichts einer Hazard Ratio von 0,60 mit einer Reduktion des Sterberisikos um 40 % und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um über 11 Monate in einer Patientengruppe mit limitierten Therapieoptionen ist aus Sicht der DGS mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen für Fragestellung 3 gerechtfertigt.	

Seite/Zeile	Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.9–I.10	**Fragestellung 1 (Erstlinie):** Das IQWiG stellt für Fragestellung 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) einen Zusatznutzen als nicht belegt fest. Diese Einschätzung basiert maßgeblich auf der geringen Größe der Teilpopulation (N = 53) sowie auf dem Fehlen statistisch signifikanter Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die DGS nimmt diese formale Bewertung zur Kenntnis. Aus unserer Sicht resultiert das nicht-signifikante Ergebnis aber vor allem aus der geringen Fallzahl, welche durch die Verwendung eines therapierelevanten Biomarkers (ESR1-Mutation) weiter eingeschränkt wird. Die Zerlegung von Studienpopulationen in unterschiedliche	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Kurzfassung der Bewertung Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Inluriyo mit dem Wirkstoff Imlunestrant. Imlunestrant ist indiziert zur Behandlung erwachsener 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. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen hinsichtlich des Geschlechts (Frauen; Männer) und der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (adjuvant; lokal fortgeschritten/metastasiert) unterschieden. a1) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-

	Subgruppen anhand von Therapielinien ist gerade vor dem Hintergrund eines biomarkergetriebenen Einsatzes von Substanzen nicht mehr zeitgemäß. In der randomisierten Phase-III-Studie SERENA-6 konnte gezeigt werden, dass der Einsatz eines oralen SERDs bei Auftreten einer ESR1-Mutation bereits in der ersten Therapielinie sinnvoll ist und der Standardbehandlung (endokrine Therapie und CDK4/6-Inhibitor) signifikant überlegen ist [4]. Darüber hinaus handelt es sich bei den in Fragestellung 1 erfassten Patientinnen um eine klinisch besonders vulnerable Gruppe: Frauen mit frühem Rezidiv unter oder kurz nach einer Aromatasehemmer-basierten adjuvanten endokrinen Therapie haben im Vergleich zu de-novo metastasierten Patientinnen oder solchen mit langem rezidivfreiem Intervall eine deutlich verschlechterte Prognose und verfügen über nur sehr begrenzte endokrine Therapieoptionen, da die Mehrzahl der etablierten Zweitlinientherapien für diesen Kontext nicht zugelassen oder klinisch nur eingeschränkt geeignet ist. In diesem Zusammenhang ist außerdem anzumerken, dass der vom IQWiG kritisierte fehlende Einschluss von Patientinnen, die initial Tamoxifen erhalten haben, nicht von Bedeutung ist, da Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko (also eben jene, die rasch ein Rezidiv entwickeln) in der adjuvanten Therapiesituation einen Aromatasehemmer erhalten. Der therapeutische Bedarf in dieser Population ist folglich besonders hoch. **Die Ergebnisse der ESR1-mutierten Gesamtpopulation in EMBER-3 liefern daher auch für Fragestellung 1 Hinweise für eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit von Imlunestrant.**	Mutation, deren Erkrankung nach einer (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie progredient ist; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA unterschiedliche Mono- und Kombinationstherapien als alternative Vergleichstherapien bestimmt, u.a. Letrozol, Fulvestrant oder Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EMBER-3 vor, in der Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan verglichen wurde. Es liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen. Die Ergebnisse zur Symptomatik, dem stärksten Schmerz und Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen, nicht verwertbar. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. Aus den Ergebnissen der Studie EMBER-3 lassen sich aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl sowie der wenigen verwertbaren Auswertungen nur sehr begrenzt Aussagen für die Erstliniensituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten. In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für diese Teilpopulation ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

S. I.8–I.9	**Bewertung des Verzerrungspotenzials und Aussagekraft des Gesamtüberlebens** Das IQWiG stuft das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für EMBER-3 aufgrund der unverblindeten Studiendurchführung und der Diskrepanzen zwischen prüfärztlicher Progressionsbeurteilung und dem Blinded Independent Central Review (BICR) als hoch ein. Die DGS teilt die Einschätzung, dass die offene Studiendurchführung eine potenzielle Verzerrungsquelle darstellt, hält jedoch die daraus abgeleitete Relativierung auch des Gesamtüberlebensergebnisses für klinisch nicht nachvollziehbar. Abweichungen zwischen Investigator Assessment und BICR beim Progressionsendpunkt (PFS) sind in offenen Studien zum metastasierten Mammakarzinom ein bekanntes und vielfach beschriebenes Phänomen. Entscheidend ist jedoch, dass der Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber solchen Verzerrungen strukturell robust ist: Der Tod als Ereignis unterliegt keiner subjektiven Beurteilung durch Prüferärzte und wird unabhängig vom Studiendesign objektiv erfasst. Der in EMBER-3 beobachtete hochsignifikante und klinisch ausgeprägte Überlebensvorteil bei Patientinnen mit ESR1-mutiertem Tumor (HR = 0,60; medianer Vorteil >11 Monate) kann daher nicht durch das offene Studiendesign bzw. durch Unterschiede im Rahmen der Progressionsbewertung erklärt werden [1]. **Die DGS vertritt deshalb die Auffassung, dass das hohe Verzerrungspotenzial die Bewertung des Gesamtüberlebensendpunkts nicht wesentlich einschränkt.**	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. b1) <u>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</u> <u>Zur Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie EMBER-3 wird als hoch eingestuft. Es bestehen in der unverblindeten Studie EMBER-3 relevante Unterschiede zwischen der durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte vorgenommenen Beurteilung der Krankheitsprogression und der nachträglichen Beurteilung durch BICR. Insbesondere in unverblindeten Studien lässt sich nicht ausschließen, dass die Beurteilung durch die Prüfärztin/den Prüfarzt 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 Kategorien 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 Beurteilung der Krankheitsprogression potenziell auch auf die Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben aus. Zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

S. I.10–I.11	**Nicht verwertbare PRO- und Sicherheitsdaten – Auswirkung auf die Zusatznutzenbewertung** Das IQWiG erklärt die Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) und zu unerwünschten Ereignissen für nicht verwertbar und stützt seine Bewertung daher ausschließlich auf den Endpunkt Gesamtüberleben. Die DGS hält die fehlende Verwertbarkeit dieser Endpunkte für bedauerlich, betont jedoch, dass hieraus weder ein Hinweis auf eine ungünstigere Verträglichkeit noch auf eine Beeinträchtigung der Lebensqualität gegenüber der Vergleichstherapie abzuleiten ist. Zu berücksichtigen ist, dass EMBER-3 einen Vergleich zwischen endokrinen Monotherapien mit insgesamt vergleichbaren Wirkmechanismen und Toxizitätsprofilen untersuchte. Das bekannte Sicherheitsprofil von Imlunestrant aus klinischen Phase-I/II-Studien sowie die in EMBER-3 beobachteten Abbruchraten lassen keine wesentlichen Nachteile gegenüber der Vergleichstherapie erwarten. **Die nicht verwertbaren PRO- und Sicherheitsdaten rechtfertigen keine Herabstufung des auf Basis des Gesamtüberlebens abgeleiteten Zusatznutzens.**	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zu den Limitationen der Studie EMBER-3 […] Für alle patientenberichteten Endpunkte (PROs) sind die Ergebnisse nicht verwertbar, weil relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen und die Rücklaufquoten bei allen PROs bereits sehr früh stark rückläufig sind. […] Zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens a1) 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Gesamtbewertung/Fazit Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant bei 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, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, kontrollierten Studie EMBER-3 vor. In der Studie wurde Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan verglichen. Für die vorliegende Teilpopulation aus der Studie EMBER-3 liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen. Die Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen), dem stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3) und Gesundheitszustand (EQ 5D VAS) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden

		Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen (circa 22 bis 32 % je nach Endpunkt), nicht verwertbar. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl (30 vs. 23 Patientinnen) sowie der wenigen verwertbaren Auswertungen aus der Studie EMBER-3 lassen sich nur sehr begrenzt Aussagen für die Erstliniensituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten. In der Gesamtbetrachtung zeigt sich für das Gesamtüberleben weder ein Vor- noch Nachteil. Für die weiteren Endpunktkategorien liegen keine geeigneten Daten vor. Für 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, ist ein Zusatznutzen von Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan daher nicht belegt. b1) <u>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</u> <u>Zur Gesamtbewertung/Fazit</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant bei Patientinnen 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, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen

		Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie EMBER-3 vor. In der Studie wurde Imlunestrant gegenüber Fulvestrant oder Exemestan verglichen, wobei nur eine Patientin Exemestan erhielt. Für die vorliegende Teilpopulation aus der Studie EMBER-3 liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor. Die Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen), stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Gesundheitszustand (EQ 5D VAS) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen (20 bis 37 % je nach Endpunkt), nicht verwertbar. In der Gesamtschau zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben eine deutliche Verbesserung. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte liegen keine geeigneten Daten vor. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. Unter Berücksichtigung der Ausführungen im EPAR der EMA sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften zu den Nebenwirkungen von Imlunestrant wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Nebenwirkungen den Vorteil im Gesamtüberleben infrage stellen. Dennoch ist die Abwägung von Nutzen und Schaden für Imlunestrant deutlich erschwert. In der Gesamtabwägung ist aufgrund der vorliegenden, insgesamt stark eingeschränkten Datenlage eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich. Somit wird für Patientinnen 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, ein Zusatznutzen für Imlunestrant gegenüber einer

		endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan festgestellt, der sich nicht quantifizieren lässt.
S. I.11–I.12	**Fragestellung 3 (Zweitlinie): Ausmaß des Zusatznutzens – beträchtlich statt gering** Das IQWiG sieht für Fragestellung 3 (Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie, ESR1-mutiert) lediglich einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die DGS widerspricht dieser Einstufung des Ausmaßes ausdrücklich und plädiert für die Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Zur Begründung verweist die DGS auf den Effekt im Gesamtüberleben: Eine Hazard Ratio von 0,60 (95 %-KI 0,43–0,86) entspricht einer Reduktion des Sterberisikos um 40 %. Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 23,1 auf 34,5 Monate um über 11 Monate ist nach klinischem Ermessen klar als beträchtlich einzustufen. Dieser Effekt ist statistisch hochsignifikant (p = 0,0048) und klinisch bedeutsam für eine Patientinnengruppe mit metastasierter Erkrankung und eingeschränkten Therapiealternativen [1]. Gemäß den Kriterien des G-BA gilt ein Zusatznutzen dann als beträchtlich, wenn eine erhebliche Verbesserung der Therapie im Hinblick auf einen patientenrelevanten Endpunkt erzielt wird. Das Gesamtüberleben ist der höchstrelevante Endpunkt in der Onkologie. Eine Reduktion des Sterberisikos um 40 % bei gleichzeitiger Verlängerung des medianen Überlebens um mehr als 11 Monate erfüllt nach Einschätzung der DGS die Kriterien für eine erhebliche Verbesserung. Die Einschränkung auf einen lediglich geringen Zusatznutzen erscheint angesichts	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> b1) <u>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</u> <u>Mortalität</u> *Gesamtüberleben* Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie EMBER-3 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung gewertet. <u>Morbidität</u> *Progressionsfreies Überleben (PFS)* Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie EMBER-3 dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheits-progression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Progressionsereignisse wurden primär durch Prüfärztinnen oder Prüfarzte gemäß RECIST-Kriterien v.1.1 erhoben. Ergänzend wurde ein retrospektives BICR durchgeführt. Für das PFS gemäß BICR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich beim PFS gemäß Prüfärztin/Prüfarzt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant zeigt. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität

	dieses ausgepägten Effekts auf den wichtigsten patientenrelevanten Endpunkt nicht gerechtfertigt. **Die DGS fordert daher, den Zusatznutzen von Imlunestrant für Fragestellung 3 als beträchtlich einzustufen.**	zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte gemäß RECIST Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patienten-relevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. *Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)* Die Symptomatik wurde in der Studie EMBER-3 mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund der sehr früh stark abfallenden Rücklaufquoten des Fragebogens, sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen. *Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)* Der Endpunkt stärkster Schmerz wurde über das Item 3 des BPI-SF erhoben. Aufgrund der sehr früh stark abfallenden Rücklaufquoten des Fragebogens, sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen. *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Aufgrund der sehr früh stark abfallenden Rücklaufquoten des Fragebogens, sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen. <u>Lebensqualität</u>

		EORTC QLQ-C30 Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EMBER-3 mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund der sehr früh stark abfallenden Rücklaufquoten des Fragebogens sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen. <u>Nebenwirkungen</u> *SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs* Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. *PRO-CTCAE* Gemäß dem Studienprotokoll der Studie EMBER-3 wurden aus dem PRO-CTCAE-System zwei symptomatische UEs erhoben: Diarrhö sowie Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle. Im Studienprotokoll wird das Vorgehen bei der Auswahl der Items nicht erläutert. Aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses der symptomatischen UEs wird der Fragebogen PRO-CTCAE nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. <u>Gesamtbewertung/Fazit</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant bei Patientinnen 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, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie EMBER-3 vor. In der Studie wurde Imlunestrant gegenüber Fulvestrant oder Exemestan verglichen, wobei nur eine Patientin Exemestan erhielt.

		Für die vorliegende Teilpopulation aus der Studie EMBER-3 liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor. Die Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen), stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Gesundheitszustand (EQ 5D VAS) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen (20 bis 37 % je nach Endpunkt), nicht verwertbar. In der Gesamtschau zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben eine deutliche Verbesserung. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte liegen keine geeigneten Daten vor. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. Unter Berücksichtigung der Ausführungen im EPAR der EMA sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften zu den Nebenwirkungen von Imlunestrant wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Nebenwirkungen den Vorteil im Gesamtüberleben infrage stellen. Dennoch ist die Abwägung von Nutzen und Schaden für Imlunestrant deutlich erschwert. In der Gesamtabwägung ist aufgrund der vorliegenden, insgesamt stark eingeschränkten Datenlage eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich. Somit wird für Patientinnen 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, ein Zusatznutzen für Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan festgestellt, der sich nicht quantifizieren lässt.

Referenzen:

[1] Jhaveri KL et al. Imlunestrant with or without Abemaciclib in ESR1-Mutated, ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2025;392(12):1189-1202. DOI: 10.1056/NEJMoa2410858

[2] Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2026. Breast Care (Basel). 2026. DOI: 10.1159/000551511.

[3] S3-Leitlinie Mammakarzinom Version 5.0. Dezember 2025. AWMF-Registernummer: 032-045OL

[4] Bidard F-C et al. First-Line Camizestrant for Emerging ESR1-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2025;393(6):569-580. DOI: 10.1056/NEJMoa2502929

5.4 Stellungnahme der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Datum	27.06.2026
Stellungnahme zu	Imlunestrant
Stellungnahme von	Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu Imlunestrant (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A26-30 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab: Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare aber behandelbare Erkrankung. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität [1]. Es ist in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlung daher Konsens, dass eine endokrin-basierte Therapie bei Patientinnen mit einem metastasierten Hormonrezeptor(HR)-positiven und Humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativen Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl ist sofern die klinische Symptomatik bzw. der Wunsch der Patientin keine anderen Behandlungen erfordert [1–3]. Als endokrine Therapie können Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) oder Antiöstrogene (Tamoxifen, Fulvestrant) eingesetzt werden, bei prämenopausalen Patientinnen kombiniert mit der Unterdrückung der Eierstockfunktion mittels GnRH Analoga. Eine endokrine Erstlinientherapie mit einem Aromatasehemmer kann durch Einsatz von Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK4/6) in der Wirksamkeit gesteigert werden. Diese überlegene Wirksamkeit	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie in Verbindung mit einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie erhaltener Lebensqualität haben zur Zulassung und die Aufnahme dieser neuen Substanzklasse in nationale und internationale Leitlinien und Empfehlungen geführt [1–3]. Dennoch ist es klinische Realität, dass die Mehrzahl unserer Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom einen Progress erleiden, so dass die Untersuchung neuerer endokrin-basierter Therapiemodalitäten große Relevanz besitzt. Als therapierelevanter Biomarker beim fortgeschrittenen Östrogenrezeptor(ER)-positiven Mammakarzinom wurden Mutationen im Gen, das für den Östrogenrezeptor kodiert (*ESR1*), beschrieben [1–4]. Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom können diese Mutationen unter einer Behandlung mit Aromatasehemmern selektiert werden [5]. Mammakarzinome mit einer solchen *ESR1*-Mutation sprechen in retrospektiven Analysen prospektiver Studien besser auf eine Therapie mit dem selektiven ER-Degrader („Abbauer“) (SERD) Fulvestrant als auf einen Aromatasehemmer an [6, 7]. Diese retrospektiven Daten haben zwischenzeitlich auch in prospektiven Studien zu therapierelevanten Resultaten geführt. Die randomisierte PADA-1 Studie untersuchte die Hypothese, dass beim fortgeschrittenen und mit AI sowie Palbociclib behandelten Mammakarzinom bei Auftreten von *ESR1*-Mutationen in der zirkulierenden Tumor DNA (ctDNA) eine Umstellung von AI zu Fulvestrant das PFS verlängert [8]. Tatsächlich konnte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) durch den Wechsel auf Fulvestrant von 5,7 auf 11,9 Monate verlängert werden (Hazard Ratio [HR] 0,61; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,43-0,86; p = 0,0040). Weiterhin konnten Bidard et al. beim fortgeschrittenen und vorbehandelten HR-positiven,	

Stellungnehmer: AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
HER2-negativen Mammakarzinom zeigen, dass der orale SERD Elacestrant einer endokrinen Standardtherapie vor allem bei Nachweis einer *ESR1*-Mutation überlegen war (HR 0,55; 95% KI 0,39-0,77; p = 0,0005) [9]. Imlunestrant ist ein weiterer oraler SERD, der in der randomisierten Phase-III-Studie EMBER-3 bei Patientinnen mit *ESR1*-mutiertem fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Progress unter einer Aromatasehemmer-basierten Therapie untersucht wurde [10]. In der zulassungsrelevanten *ESR1*-mutierten Population verbesserte Imlunestrant bei Nachbeobachtungszeit von 28,5 Monaten das mediane progressionsfreie Überleben gegenüber einer endokrinen Standardtherapie signifikant von 3,8 auf 5,5 Monate (HR 0,62; 95 % KI 0,47–0,82; p = 0,0007) und war mit einem von 23,1 auf 34,5 Monate verlängerten medianen Gesamtüberleben assoziiert (HR 0,60; 95 % KI 0,43–0,86; p = 0,0043) [11]. Das Sicherheitsprofil erwies sich insgesamt als günstig und gut handhabbar [12], während die gesundheitsbezogene Lebensqualität weitgehend erhalten blieb [13]. Besonders hervorzuheben ist die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als 11 Monate bei Patientinnen mit *ESR1*-Mutation, ein Effekt, der in dieser Therapiesituation klinisch hoch relevant erscheint. Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG 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	

Stellungnehmer: AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Östrogenrezeptor 1(*ESR1*)-Mutation, deren Erkrankung unter einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist. So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Fragestellung** *Das IQWiG definiert abhängig von Therapielinie und Geschlecht für die vorliegende Nutzenbewertung 4 Fragestellungen, für die der G-BA jeweils eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A26-30):*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a1) 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie: - Tamoxifen (kommt nur für prämenopausale Patientinnen, die in der voraus-gegangenen (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, infrage) - oder

Stellungnehmer: AGO

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Imlunestrant (mehrseitige Tabelle)
<table>
<tr><th>Frage-stellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th></tr>
<tr><td colspan="3">Erwachsene mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation</td></tr>
<tr><td>1</td><td>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]</td><td>▪ 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</td></tr>
<tr><td>2</td><td>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]</td><td>▪ Tamoxifen oder
▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)[e]</td></tr>
</table></td><td>- Letrozol
oder
- Exemestan (kommt nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung infrage)
oder
- Anastrozol
oder
- Fulvestrant
oder
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (kommt nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist, infrage)
oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
oder
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
oder</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<table><tr><th>Frage-stellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th></tr><tr><td>3</td><td>Frauen deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist[b, c, f]</td><td>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 steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist) ▪ Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)[e] ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)[e] ▪ Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)[e] ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant[e] ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant[e] ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant[e]</td></tr><tr><td>4</td><td>Männer, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist[b, d, f]</td><td>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 steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)[e]</td></tr></table> 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	- 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 a2) <u>Männer 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie: - Tamoxifen oder - Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Vorgeschlagene Änderung: Kein Änderungsvorschlag	b1) <u>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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie: Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf - Tamoxifen - Letrozol - Exemestan - Anastrozol - Fulvestrant - Everolimus in Kombination mit Exemestan (kommt nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist, infrage)

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) - Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) - Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) - Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant - Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant - Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant b2) <u>Männer 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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie: Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf - Tamoxifen

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		- Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon - Fulvestrant - Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
	Anmerkung: **Studienpool und Studiendesign** Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung die EMBER-3 Studie heran, sieht allerdings zahlreiche Limitationen und stellt daher die Verwertbarkeit der Studienergebnisse in Frage. **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 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	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zu den Limitationen der Studie EMBER-3</u> Eine bedeutsame Limitation besteht darin, dass sich in der unverblindeten Studie relevante Unterschiede zwischen der laut Studienprotokoll primär durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte vorgenommenen Beurteilung der Krankheitsprogression und der nachträglichen Beurteilung durch ein Blinded Independent Central Review (BICR) zeigen, sowohl bei den Ereignisraten als auch der medianen Zeit bis zum PFS-Ereignis. Insbesondere in unverblindeten Studien lässt sich nicht ausschließen, dass die Beurteilung durch die Prüfärztin/den Prüfarzt 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

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorangegangene endokrine Therapie musste einen Aromatasehemmer (AI), als Mono therapie 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 1 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.	in der Bewertung der Krankheitsprogression zur Verzerrung der Ergebnisse der Endpunkte der Kategorien 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 Beurteilung der Krankheitsprogression potenziell auch auf die Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben aus. Für alle patientenberichteten Endpunkte (PROs) sind die Ergebnisse nicht verwertbar, weil relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen und die Rücklaufquoten bei allen PROs bereits sehr früh stark rückläufig sind. Des Weiteren bestehen Limitationen bei der Erhebung von UEs. 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 Patientinnen zu erwarten gewesen wäre. Im Studienprotokoll waren für diese Einschätzung keine vorab festgelegten, objektiven Kriterien definiert. Insbesondere in einer unverblindeten Studie kann dies dazu führen, dass die Erfassung der UEs potenziell unsystematisch und/oder unvollständig erfolgt und es auch

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 ≥ 12 Monate nach Therapieende ⎪ erlaubt: Chemotherapie ⎪nicht erlaubt: Fulvestrant - Vortherapie in der Erstlinienbehandlung der fortgeschrittenen Erkrankung: ⎪ erlaubt: AI ± 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 Prüfärztin 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	potenziell zur Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Dies betrifft gleichermaßen SUEs und schwere UEs. Die EMA äußerte diese Kritik bereits im EPAR von Imlunestrant.

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Prüfärztin 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 Versorgungsituation 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	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(±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 ± 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 ± CDK4/6-Inhibitor angezeigt wären, können keine Aussagen abgeleitet werden. Unterschiede zwischen der unverblindeten prüfärztlichen Progressionsbewertung und einem Blinded Independet 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 Prüfärzte von der Kenntnis der Studienmedikation beeinflusst wird. Da der Therapieabbruch sowie die Nachbeobachtung der patientenberichteten Endpunkte und von Endpunkten der	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Prüfärztinnen oder einzelner Prüfärzte, welche Ereignisse als UE dokumentiert werden: die Prüfärztin oder der Prüfarzt trifft bei der Erfassung von UEs eine Einschätzung, welche Ereignisse als Zeichen oder Symptome der	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie EMBER-3 wurden Patientinnen und Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung während oder nach einer Behandlung mit einem Aromatasehemmer als Monotherapie oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor progredient war [10, 11]. Voraussetzung war das Vorliegen einer messbaren oder evaluierbaren Erkrankung sowie maximal eine vorherige Chemotherapie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1:1 einer Therapie mit Imlunestrant, einer endokrinen Standardtherapie nach Wahl des Prüfarztes (Fulvestrant oder Exemestan) oder der Kombination aus Imlunestrant und Abemaciclib zugeteilt. Primäre Endpunkte waren das PFS unter Imlunestrant im Vergleich zur Standardtherapie bei Patientinnen mit ESR1-Mutation sowie in der Gesamtpopulation und das PFS unter Imlunestrant plus Abemaciclib im Vergleich zu Imlunestrant allein bei den zeitgleich randomisierten Patientinnen. Insgesamt wurden 874 Patientinnen randomisiert, davon 331 zu Imlunestrant, 330 zur Standardtherapie und 213 zur Kombination aus Imlunestrant und Abemaciclib. Eine ESR1-Mutation wurde bei	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	38,7 % der Patientinnen nachgewiesen. Fast 60 % der Patientinnen hatten zuvor bereits einen CDK4/6-Inhibitor erhalten, und etwa 40 % wiesen viszerale Metastasen auf. Die demografischen und krankheitsbezogenen Ausgangscharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen verteilt. In der für die europäische Zulassung relevanten Population mit ESR1-mutiertem Tumor führte Imlunestrant gegenüber der endokrinen Standardtherapie zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. In der aktualisierten Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,5 Monaten betrug das mediane PFS 5,5 Monate unter Imlunestrant gegenüber 3,8 Monaten unter Standardtherapie (HR 0,62; 95 % KI 0,47–0,82; p = 0,0007). Darüber hinaus zeigte sich ein klinisch relevanter Vorteil im Gesamtüberleben mit einem medianen OS von 34,5 Monaten unter Imlunestrant gegenüber 23,1 Monaten unter Standardtherapie (HR 0,60; 95 % KI 0,43–0,86; p = 0,0043), wobei aufgrund der vorab festgelegten hierarchischen Teststrategie keine formale statistische Signifikanz beansprucht werden konnte [11]. Neben dem primären Endpunkt wurden weitere patientenrelevante Endpunkte untersucht. Imlunestrant verlängerte bei Patientinnen mit ESR1-Mutation die Zeit bis zum Beginn einer Chemotherapie (HR 0,66; 95 % KI 0,48–0,92), das chemotherapiefreie Überleben (HR 0,65; 95 % KI 0,49–0,86) sowie die Zeit bis zur zweiten Progression (PFS2; HR 0,71; 95 % KI 0,53–0,95) [11]. Das Sicherheitsprofil von	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Imlunestrant erwies sich als günstig und insgesamt gut handhabbar. Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 traten bei 17,1 % der Patientinnen unter Imlunestrant und bei 20,7 % unter Standardtherapie auf. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren selten. Die häufigsten therapieassoziierten Nebenwirkungen waren Fatigue, Übelkeit und Diarrhö, überwiegend in niedrigen Schweregraden [12]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb unter Imlunestrant weitgehend erhalten. In den patientenberichteten Endpunkten zeigten sich numerisch geringere Verschlechterungen der globalen Lebensqualität sowie mehrerer funktioneller Domänen im Vergleich zur Standardtherapie bei Patientinnen mit ESR1-mutierten Tumoren [13]. Die Autoren schlussfolgerten, dass Imlunestrant bei Patientinnen mit ESR1-mutiertem ER-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Progress unter einer Aromatasehemmer-basierten Therapie zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens führt und gleichzeitig ein günstiges Sicherheitsprofil bei Erhalt der Lebensqualität aufweist. *Die in der Nutzenbewertung dargestellten Limitationen der Studie EMBER-3 sind grundsätzlich nachvollziehbar, rechtfertigen aus unserer Sicht jedoch nicht die Infragestellung der grundsätzlichen Aussagekraft der Studie hinsichtlich des Zusatznutzens von Imlunestrant bei Patientinnen mit ESR1-mutiertem ER-positivem,*	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom. Vielmehr handelt es sich überwiegend um Einschränkungen der Übertragbarkeit auf einzelne Patientengruppen oder um methodische Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten, ohne die Validität der zentralen Wirksamkeitsendpunkte wesentlich zu beeinträchtigen. *Zunächst ist festzustellen, dass die Studie EMBER-3 eine große internationale randomisierte Phase-III-Studie mit 874 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellt und damit die derzeit höchste verfügbare Evidenzstufe für die Bewertung von Imlunestrant liefert. Die untersuchte Population entspricht weitgehend der klinischen Situation, in der eine Therapie mit einem oralen SERD typischerweise eingesetzt wird, nämlich nach Progress unter einer Aromatasehemmer-basierten Therapie mit oder ohne CDK4/6-Inhibitor. Dass einzelne Patientengruppen, insbesondere Patientinnen mit frühem Rezidiv nach Tamoxifen-basierter adjuvanter Therapie, nicht eingeschlossen wurden, limitiert die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf diese spezifische Subgruppe. Dies stellt jedoch keine Einschränkung der internen Validität der Studie dar und erlaubt weiterhin belastbare Aussagen für die tatsächlich untersuchte Population.* *Die Kritik des IQWiG hinsichtlich der unverblindeten Durchführung der Studie und der Unterschiede zwischen prüfärztlicher*	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Progressionsbeurteilung und dem Blinded Independent Central Review (BICR) ist grundsätzlich berechtigt. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Zulassung von Imlunestrant nicht auf patientenberichteten Endpunkten oder subjektiven Bewertungen beruht, sondern primär auf dem progressionsfreien Überleben in einer molekular definierten ESR1-mutierten Population. Die Vorteile zugunsten von Imlunestrant waren dabei konsistent und wurden sowohl in der Primäranalyse als auch in den aktualisierten Langzeitdaten bestätigt [10, 11]. Darüber hinaus zeigte sich ein ausgeprägter und klinisch relevanter Vorteil im Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 0,60 und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 23,1 auf 34,5 Monate. Ein derartiger Effekt lässt sich kaum allein durch Unterschiede in der Progressionsbewertung erklären und spricht vielmehr für einen substantiellen antitumoralen Nutzen der Therapie. Auch die eingeschränkte Verwertbarkeit der patientenberichteten Endpunkte sollte nicht zu einer grundsätzlichen Abwertung der Studie führen. Rückläufige Rücklaufquoten bei longitudinal erhobenen PRO-Daten stellen ein bekanntes methodisches Problem onkologischer Studien dar, insbesondere im metastasierten Setting und bei längerer Nachbeobachtungsdauer, da Progression, Therapieabbrüche und Mortalität zwangsläufig zu zunehmenden fehlenden Werten führen [14]. Die fehlende Verwertbarkeit einzelner PRO-Analysen bedeutet nicht, dass die zugrunde liegende Therapie keinen Nutzen aufweist,	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sondern lediglich, dass für diese Endpunktkategorie keine belastbaren Aussagen getroffen werden können. Die zentrale Wirksamkeitsevidenz aus den Zeit-bis-Ereignis-Endpunkten bleibt hiervon unberührt. *Besonders kritisch bewertet das IQWiG die Erfassung unerwünschter Ereignisse. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Studie einen Vergleich zwischen endokrinen Monotherapien mit insgesamt vergleichbaren Wirkmechanismen untersuchte. Auch das IQWiG selbst kommt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse zu Nebenwirkungen zumindest qualitativ in die Gesamtabwägung einbezogen werden können. In den publizierten Daten zeigte Imlunestrant ein insgesamt günstiges und gut handhabbares Sicherheitsprofil mit niedrigen Raten schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen und ohne neue Sicherheitssignale. Die verfügbaren Sicherheitsdaten stehen damit in Einklang mit dem bekannten Wirkmechanismus eines selektiven Estrogenrezeptor-Degraders und liefern keinen Hinweis auf relevante Sicherheitsbedenken [12].* *Zusammenfassend betreffen die vom IQWiG beschriebenen Limitationen überwiegend die Generalisierbarkeit einzelner Ergebnisse sowie die Interpretation von PRO- und Sicherheitsendpunkten. Die Aussagekraft der randomisierten Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit von Imlunestrant bei*	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen mit ESR1-mutiertem ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom wird hierdurch aus unserer Sicht nicht wesentlich eingeschränkt. Insbesondere die konsistenten Vorteile im progressionsfreien Überleben sowie die klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens sprechen für einen therapeutischen Zusatznutzen in der zugelassenen Population. *Vorgeschlagene Änderung:* *Vollumfängliche Berücksichtigung der EMBER-3 Studie*	
	Anmerkung: **Fragestellung 1: Frauen mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie** Diese Teilpopulation umfasst lediglich 53 Patientinnen. Das IQWiG moniert, dass Patientinnen mit Rezidiv unter oder kurz nach Tamoxifen-basierter adjuvanter Therapie nicht in die Studie eingeschlossen wurden. **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	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Inluriyo mit dem Wirkstoff Imlunestrant. Imlunestrant ist indiziert zur Behandlung erwachsener 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.

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nachgewiesenen aktivierenden ESR1-Mutation umfasst, welche ein Rezidiv in Form einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung während einer (neo-)adjuvanten Therapie mit einem AI ± 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 (±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	In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen hinsichtlich des Geschlechts (Frauen; Männer) und der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (adjuvant; lokal fortgeschritten/metastasiert) unterschieden. a1) 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA unterschiedliche Mono- und Kombinationstherapien als alternative Vergleichstherapien bestimmt, u.a. Letrozol, Fulvestrant oder Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EMBER-3 vor, in der Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan verglichen wurde.

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. *Die vom pU vorgelegte Teilpopulation für Fragestellung 1 erscheint grundsätzlich geeignet, die zugelassene Patientengruppe mit ESR1-mutiertem ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach frühem Rezidiv unter einer Aromatasehemmer-basierten adjuvanten Therapie abzubilden. Es handelt sich hierbei um eine klinisch besonders relevante Population mit primärer oder früher sekundärer endokriner Resistenz, für die ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen endokrinen Therapieoptionen besteht.* *Das IQWiG weist zutreffend darauf hin, dass Patientinnen mit Rezidiv unter oder kurz nach Tamoxifen-basierter adjuvanter Therapie nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Hieraus ergibt sich eine Einschränkung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf diese spezifische Patientengruppe. Allerdings betrifft diese Limitation ausschließlich die externe Validität der Studie. Die interne Validität der randomisierten Vergleichsstudie wird dadurch nicht beeinträchtigt. Für die tatsächlich untersuchte Population liegen weiterhin belastbare randomisierte Daten vor.*	Es liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen. Die Ergebnisse zur Symptomatik, dem stärksten Schmerz und Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen, nicht verwertbar. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. Aus den Ergebnissen der Studie EMBER-3 lassen sich aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl sowie der wenigen verwertbaren Auswertungen nur sehr begrenzt Aussagen für die Erstliniensituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten. In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für diese Teilpopulation ein Zusatznutzen nicht belegt ist. […]

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Mehrzahl der Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko und endokrin sensitiver Erkrankung heute im klinischen Alltag eine Aromatasehemmer-basierte adjuvante Therapie erhält. Die in EMBER-3 untersuchte Population spiegelt daher die gegenwärtige Versorgungsrealität in Deutschland in wesentlichen Teilen wider. Vor diesem Hintergrund erscheint die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Praxis insgesamt als hoch. *Auch die geringe Größe der Teilpopulation sollte bei der Interpretation berücksichtigt, jedoch nicht überbewertet werden. Die Anzahl von 53 Patientinnen ergibt sich aus der gezielten Betrachtung einer molekular definierten ESR1-mutierten Subpopulation innerhalb einer großen Phase-III-Studie. Gerade im Zeitalter biomarkerbasierter Therapieentscheidungen sind kleinere, biologisch klar definierte Patientengruppen zunehmend Gegenstand regulatorischer Entscheidungen. Entscheidend ist dabei weniger die absolute Fallzahl als vielmehr die Konsistenz und klinische Relevanz des beobachteten Behandlungseffekts.* *Positiv hervorzuheben ist zudem, dass die im Kontrollarm eingesetzten Therapien Fulvestrant und Exemestan den in Deutschland etablierten endokrinen Therapieoptionen nach Progress unter einer Aromatasehemmer-basierten Vorbehandlung entsprechen. Insbesondere wurde in beiden Armen ein Wechsel der*	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	endokrinen Therapie vorgenommen, sodass die Vergleichstherapie grundsätzlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Ein systematischer Vorteil zugunsten des Interventionsarms durch eine ungeeignete Kontrolltherapie ist daher nicht erkennbar. *Insgesamt erscheint die für Fragestellung 1 herangezogene Teilpopulation trotz der beschriebenen Einschränkungen geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Imlunestrant bei Patientinnen mit ESR1-mutiertem ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom nach frühem Rezidiv unter Aromatasehemmer-basierter adjuvanter Therapie abzuleiten.* **Verzerrungspotential** Das IQWiG sieht ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotential. **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).	<u>Zu den Limitationen der Studie EMBER-3</u> Eine bedeutsame Limitation besteht darin, dass sich in der unverblindeten Studie relevante Unterschiede zwischen der laut Studienprotokoll primär durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte vorgenommenen Beurteilung der Krankheitsprogression und der nachträglichen Beurteilung durch ein Blinded Independent Central Review (BICR) zeigen, sowohl bei den Ereignisraten als auch der medianen Zeit bis zum PFS-Ereignis. Insbesondere in unverblindeten Studien lässt sich nicht ausschließen, dass die Beurteilung durch die Prüfärztin/den Prüfarzt von der Kenntnis der Studienmedikation beeinflusst wird. Da der Therapieabbruch sowie die Nachbeobachtung der patientenberichteten Endpunkte und von Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen an die

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. *Die Einstufung eines hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials aufgrund der Unterschiede zwischen prüfärztlicher Progressionsbewertung und Blinded Independent Central Review (BICR) ist nachvollziehbar. Aus unserer Sicht rechtfertigt dieser Befund jedoch nicht die Schlussfolgerung, dass hierdurch die Aussagekraft aller patientenrelevanten Endpunkte wesentlich eingeschränkt wird.* *Zunächst ist festzustellen, dass Unterschiede zwischen Investigator Assessment und BICR in Studien zum metastasierten Mammakarzinom kein ungewöhnliches Phänomen darstellen. Insbesondere bei offenen Studien mit bildgebungsbasierten Endpunkten werden regelmäßig Abweichungen hinsichtlich des Progressionszeitpunkts beobachtet. Diese Unterschiede reflektieren häufig die klinische Versorgungssituation, in der behandelnde*	prüfärztliche Beurteilung gekoppelt sind, können die Unterschiede in der Bewertung der Krankheitsprogression zur Verzerrung der Ergebnisse der Endpunkte der Kategorien 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 Beurteilung der Krankheitsprogression potenziell auch auf die Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben aus. Für alle patientenberichteten Endpunkte (PROs) sind die Ergebnisse nicht verwertbar, weil relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen und die Rücklaufquoten bei allen PROs bereits sehr früh stark rückläufig sind. Des Weiteren bestehen Limitationen bei der Erhebung von UEs. 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 Patientinnen zu erwarten gewesen wäre. Im Studienprotokoll waren für diese Einschätzung keine vorab festgelegten, objektiven Kriterien definiert. Insbesondere in einer unverblindeten Studie kann dies dazu führen, dass die Erfassung der UEs potenziell

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ärztinnen und Ärzte therapeutische Entscheidungen nicht ausschließlich auf Basis formaler RECIST-Kriterien treffen, sondern zusätzlich klinische Symptome, Laborveränderungen und den allgemeinen Krankheitsverlauf berücksichtigen. *Besonders bedeutsam erscheint zudem, dass sich die klinisch relevanten Vorteile von Imlunestrant nicht auf den Endpunkt PFS beschränken. In der aktualisierten Analyse zeigte sich bei Patientinnen mit ESR1-mutiertem Tumor eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 23,1 auf 34,5 Monate bei einer Hazard Ratio von 0,60 (95 % KI 0,43–0,86). Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven und nicht durch die Progressionsbeurteilung beeinflussbaren Endpunkt dar. Ein derart ausgeprägter Unterschied im Gesamtüberleben lässt sich nicht plausibel allein durch Unterschiede in der Progressionsbewertung erklären. Vielmehr stützt der Überlebensvorteil die klinische Relevanz der beobachteten Wirksamkeit von Imlunestrant.* *Schließlich erscheint die Schlussfolgerung, dass aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials auch die Aussagekraft des Gesamtüberlebens wesentlich eingeschränkt sei, aus klinischer Sicht nicht vollständig überzeugend. Zwar kann eine unterschiedliche Dauer der Studienbehandlung theoretisch Einfluss auf nachfolgende Therapien und damit auf das Gesamtüberleben haben. Gleichzeitig handelt es sich beim Gesamtüberleben um den*	unsystematisch und/oder unvollständig erfolgt und es auch potenziell zur Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Dies betrifft gleichermaßen SUEs und schwere UEs. Die EMA äußerte diese Kritik bereits im EPAR von Imlunestrant.

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	robustesten und patientenrelevantesten Endpunkt der Onkologie. Die Annahme, dass die beobachtete Reduktion des Sterberisikos um 40 % primär auf Verzerrungen bei der Progressionsbeurteilung zurückzuführen sei, erscheint wenig plausibel. *Insgesamt sollten die Unterschiede zwischen Investigator Assessment und BICR bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Sie rechtfertigen aus unserer Sicht jedoch keine grundsätzliche Infragestellung der Wirksamkeitsergebnisse von Imlunestrant und insbesondere keine wesentliche Relativierung des beobachteten Vorteils im Gesamtüberleben.* **Ergebnisse** Das IQWiG sieht für das Gesamtüberleben keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant oder Exemestan. Des Weiteren sieht es für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine geeigneten Daten. **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	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder Exemestan. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für PRO-CTCAE damit nicht belegt. *Für Fragestellung 1 ist nachvollziehbar, dass aufgrund der kleinen Teilpopulation mit 53 Patientinnen und Patienten und der geringen Zahl verwertbarer Endpunkte kein formal belastbarer Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Diese methodische Einschränkung sollte jedoch nicht als Hinweis auf eine fehlende Wirksamkeit von Imlunestrant interpretiert werden. Vielmehr ist die Analyse für diese Fragestellung durch die geringe Fallzahl und die kurze Ereigniszahl limitiert. Grundsätzlich sollte hinterfragt werden, ob die nachträgliche Bildung sehr kleiner Subpopulationen im Sinne einer patientenorientierten Nutzenbewertung zielführend ist. Durch die erhebliche Reduktion der Fallzahlen wird die Wahrscheinlichkeit, statistisch signifikante Unterschiede nachzuweisen, deutlich vermindert, selbst wenn ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vorliegt. Eine fehlende statistische Signifikanz kann unter diesen Umständen Ausdruck unzureichender Power und nicht zwingend Ausdruck fehlender Wirksamkeit sein [15, 16].* *Aus klinischer Sicht bleibt allerdings relevant, dass es sich um eine besonders ungünstige Patientengruppe mit frühem Rezidiv unter oder kurz nach Aromatasehemmer-basierter adjuvanter Therapie handelt. Gerade für diese Patientinnen besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen endokrinen*	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieoptionen, da eine frühe endokrine Resistenz prognostisch ungünstig ist und gleichzeitig eine Chemotherapie möglichst vermieden oder hinausgezögert werden sollte. *Die fehlende Verwertbarkeit patientenberichteter Endpunkte und Nebenwirkungsdaten in dieser kleinen Teilpopulation ist bedauerlich, lässt jedoch keine Aussage gegen Imlunestrant zu. Es ergibt sich hieraus weder ein Hinweis auf einen höheren Schaden noch auf eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität. In der Gesamtstudie zeigte Imlunestrant ein günstiges und gut handhabbares Sicherheitsprofil, sodass aus klinischer Sicht kein Signal erkennbar ist, das den Einsatz in dieser Population infrage stellen würde.* *Insgesamt kann für Fragestellung 1 formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Dies ist jedoch primär Ausdruck der geringen Größe und eingeschränkten Auswertbarkeit der Teilpopulation und sollte nicht als Beleg für fehlende klinische Wirksamkeit verstanden werden. Die Ergebnisse der ESR1-mutierten Gesamtpopulation der EMBER-3-Studie sprechen weiterhin für eine relevante antitumorale Aktivität von Imlunestrant.* **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens** Das IQWiG sieht keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen, moniert nicht verwertbare Daten und	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. **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	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 zugrunde liegende Teilpopulation der Studie EMBER-3 umfasst lediglich 53 Patientinnen mit einer aktivierenden ESR1-Mutation in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadiums nach frühem Rezidiv unter einer Aromatasehemmer-basierten (neo-)adjuvanten Therapie. Aufgrund dieser sehr kleinen Patientenzahl ist die Aussagekraft der Analysen naturgemäß eingeschränkt.* *Hinzu kommt, dass für die vorliegende Fragestellung lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vorliegen, ohne dass sich hierbei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gezeigt hat. Für patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine belastbaren Daten vor. Damit fehlt eine wesentliche Grundlage für die Bewertung patientenrelevanter Therapieeffekte.* *Vor diesem Hintergrund ist es einerseits nachvollziehbar, dass auf Basis der vorliegenden Daten kein Zusatznutzen von Imlunestrant*	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese spezifische Erstlinienpopulation abgeleitet werden kann, andererseits muss allerdings die oben angesprochene Problematik (zu)kleiner Subgruppen berücksichtigt werden. Die fehlende Nachweisbarkeit eines Zusatznutzens ist dabei in erster Linie Ausdruck der begrenzten Datengrundlage und nicht als Nachweis einer fehlenden Wirksamkeit von Imlunestrant zu interpretieren. *Vorgeschlagene Änderung:* *Anerkennung, dass die fehlende Nachweisbarkeit eines Zusatznutzens in (zu) kleinen und post hoc definierten Subgruppen nicht als Nachweis einer fehlenden Wirksamkeit von Imlunestrant interpretiert werden kann.*	
	Anmerkung: **Fragestellung 2: Männer mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie** Das IQWiG sieht mangels vorgelegter Daten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Fragestellung 2: Männer mit vorheriger (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, Erstlinie	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. a2) Männer 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer für Männer keine Daten vor. Daher gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Imlunestrant bei Männern 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, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. *Die Schlussfolgerung des IQWiG für Fragestellung 2 ist nachvollziehbar. In der zulassungsrelevanten Studie EMBER-3 wurden keine Männer mit aktivierender ESR1-Mutation eingeschlossen, sodass für die vorliegende Fragestellung keine direkt vergleichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Imlunestrant vorliegen. Auch darüber hinaus konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden, die eine Bewertung des Zusatznutzens bei Männern ermöglichen würden.* *Vorgeschlagene Änderung:* *Anerkennung, dass die fehlende Nachweisbarkeit eines Zusatznutzens in (zu) kleinen und post hoc definierten Subgruppen nicht als Nachweis einer fehlenden Wirksamkeit von Imlunestrant interpretiert werden kann.*	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Fragestellung 3: Frauen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie** Das IQWiG sieht trotz eines hohen Verzerrungspotenzials sowie nicht verwertbarer Daten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aufgrund des signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Imlunestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 fragestellungs übergreifenden Charakteristika der Studie sind oben in Fragestellung 1 ausführlich beschrieben. Vom pU vorgelegte Teilpopulation 11.06.2026 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 rezidiviert ist und unter	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Inluriyo mit dem Wirkstoff Imlunestrant. Imlunestrant ist indiziert zur Behandlung erwachsener 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. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen hinsichtlich des Geschlechts (Frauen; Männer) und der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (adjuvant; lokal fortgeschritten/metastasiert) unterschieden. […] b1) <u>Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach einer</u>

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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,	<u>endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist</u> Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf unterschiedliche Mono- und Kombinationstherapien, u.a. Tamoxifen, Exemestan, Fulvestrant, Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EMBER-3 vor, in der Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan verglichen wurde. Es liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor, welche einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant (nur eine Patientin erhielt Exemestan) zeigen. Die Ergebnisse zur Symptomatik, dem stärksten Schmerz und Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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-Inhibtoren 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 Prüfärztinnen oder die Prüfärzte. Patientinnen, deren Erkrankung	Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen, nicht verwertbar. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. Unter Berücksichtigung der Ausführungen im EPAR der EMA sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften zu den Nebenwirkungen von Imlunestrant wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Nebenwirkungen den Vorteil im Gesamtüberleben infrage stellen. Dennoch ist die Abwägung von Nutzen und Schaden für Imlunestrant deutlich erschwert. In der Gesamtabwägung wird aufgrund der vorliegenden, insgesamt stark eingeschränkten Datenlage ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Auswahl der für Fragestellung 3 herangezogenen Teilpopulation erscheint insgesamt sachgerecht und klinisch nachvollziehbar. Die eingeschlossenen Patientinnen entsprechen der heute typischen Situation eines ER-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit aktivierender ESR1-Mutation nach Progress unter einer Erstlinientherapie mit Aromatasehemmer und überwiegend vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie. Gerade diese Patientengruppe stellt die klinisch relevante Zielpopulation für neuartige orale SERDs dar und bildet den wesentlichen medizinischen Bedarf ab. *Positiv hervorzuheben ist, dass für alle eingeschlossenen Patientinnen ein Wechsel der endokrinen Therapie erfolgte. Dies entspricht sowohl den aktuellen Therapieempfehlungen als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Insbesondere wurde keine Fortführung einer zuvor versagenden endokrinen Strategie vorgenommen. Die im Kontrollarm eingesetzten Therapien Fulvestrant und Exemestan stellen etablierte und leitliniengerechte Behandlungsoptionen nach Progress unter einer Aromatasehemmer-basierten Therapie dar [2]. Es ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse primär auf Patientinnen übertragbar sind, die zuvor mit einem Aromatasehemmer mit oder ohne CDK4/6-Inhibitor behandelt wurden und für die ein Wechsel auf Fulvestrant eine geeignete Therapieoption darstellt. Insgesamt*	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erscheint die vom IQWiG vorgenommene Eingrenzung der Aussagekraft auf die tatsächlich untersuchte Population methodisch angemessen. Gleichzeitig handelt es sich hierbei um die zentrale und klinisch relevanteste Population der Studie EMBER-3, für die die wesentliche Evidenz zum Nutzen von Imlunestrant vorliegt. **Verzerrungspotential** Das IQWiG bewertet das Verzerrungspotenzial aufgrund der unverblindeten Studiendurchführung, nicht verwertbarer PRO-Daten sowie möglicher Einflüsse der Folgetherapien auf das Gesamtüberleben als hoch 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.	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Einstufung eines hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials entspricht der bereits für Fragestellung 1 vorgenommenen Bewertung und ist vor dem Hintergrund der unverblindeten Studiendurchführung nachvollziehbar. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass die zentrale Aussagekraft der Studie auf objektiven Zeit-bis-Ereignis-Endpunkten beruht und die beobachteten Effekte zugunsten von Imlunestrant in den verschiedenen Analysen konsistent waren. *Die vom IQWiG beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Progressionsbewertung sowie der eingesetzten Folgetherapien sollten daher bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Sie rechtfertigen aus unserer Sicht jedoch nicht die grundsätzliche Infragestellung der klinischen Relevanz der beobachteten Behandlungseffekte in der untersuchten ESR1-mutierten Population.* **Ergebnisse** Das IQWiG sieht aufgrund des Vorteils im Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant, während für Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aufgrund nicht verwertbarer Daten keine bewertbaren Ergebnisse vorliegen. **Ergebnisse** Mortalität Gesamtüberleben 11.06.2026 Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. *Die Ergebnisse für Fragestellung 3 sind aus klinischer Sicht besonders relevant, da sie diejenige Patientinnengruppe betreffen, für die Imlunestrant in der klinischen Praxis vorrangig eingesetzt werden wird. Positiv hervorzuheben ist, dass das IQWiG für den Endpunkt Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant beziehungsweise Exemestan feststellt und hieraus einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.* *Das Gesamtüberleben stellt den patientenrelevantesten Endpunkt in der Onkologie dar [17]. Die in EMBER-3 beobachtete Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 23,1 auf 34,5 Monate bei einer Hazard Ratio von 0,60 (95 % KI 0,43–0,86) ist nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch bedeutsam. Gerade bei Patientinnen mit aktivierender ESR1-Mutation nach Progress unter einer Aromatasehemmer-basierten Therapie besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen endokrinen Therapieoptionen, die eine weitere Krankheitskontrolle ermöglichen und den Beginn einer Chemotherapie hinauszögern können.*	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt unterstützen die vorliegenden Daten die Einschätzung des IQWiG, dass für die untersuchte ESR1-mutierte Population ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens** Das IQWiG sieht trotz eines beträchtlichen Vorteils von Imlunestrant im Gesamtüberleben aufgrund der eingeschränkten Datenlage, nicht verwertbarer PRO-Daten sowie eines hohen Verzerrungspotenzials lediglich einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Zusatznutzen beschränkt sich auf Patientinnen mit aktivierender ESR1-Mutation nach Progress unter einer endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, für die Fulvestrant die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt. 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	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Imlunestarnt 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,	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. *Wir begrüßen, dass das IQWiG für Fragestellung 3 einen Zusatznutzen von Imlunestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anerkennt. Diese Bewertung ist aus klinischer Sicht nachvollziehbar, da in der relevanten ESR1-mutierten Teilpopulation ein signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt wurde. Das Gesamtüberleben ist der robusteste und patientenrelevanteste Endpunkt in der metastasierten Situation.* *Die Einstufung des positiven Effekts beim Gesamtüberleben mit dem Ausmaß beträchtlich ist aus unserer Sicht angemessen. Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 23,1 auf 34,5 Monate bei einer Hazard Ratio von 0,60; 95 % KI 043-0,86 entspricht einer klinisch relevanten Verbesserung für eine Patientinnengruppe mit erworbener endokriner Resistenz und hohem therapeutischem Bedarf. Aus unserer Sicht erscheint die abschließende Einstufung als Anhaltspunkt für einen geringen*	

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen daher zu konservativ. Angesichts des signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben und der klinischen Relevanz einer weiteren oralen endokrinen Therapieoption bei ESR1-mutiertem ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Imlunestrant vor. *Vorgeschlagene Änderung:* *Bei ESR1-mutiertem ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Imlunestrant vor.*	
	Anmerkung: **Fragestellung 4: Männer mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, Zweitlinie** Mangels verfügbarer Studiendaten bei Männern mit aktivierender ESR1-Mutation sieht das IQWiG keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlunestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. b2) Männer 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 Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer für Männer keine Daten vor.

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(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.	Daher gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Imlunestrant bei Männern 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, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Schlussfolgerung des IQWiG für Fragestellung 4 ist nachvollziehbar. In der zulassungsrelevanten Studie EMBER-3 wurden keine Männer mit aktivierender ESR1-Mutation eingeschlossen, sodass für die vorliegende Fragestellung keine direkt vergleichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Imlunestrant bei Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom vorliegen. *Vorgeschlagene Änderung:* *Anerkennung, dass die fehlende Nachweisbarkeit eines Zusatznutzens in (zu) kleinen und post hoc definierten Subgruppen nicht als Nachweis einer fehlenden Wirksamkeit von Imlunestrant interpretiert werden kann.*	
	Anmerkung: **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens** Das IQWiG sieht für die Fragestellungen 1, 2 und 4 einen Zusatznutzen als nicht belegt und für Fragestellung 3 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Inluriyo mit dem Wirkstoff Imlunestrant.

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Imlunestrant. *Die endokrine oder endokrin-basierte Therapie stellt weiterhin den Therapiestandard für Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom dar und sollte über möglichst viele Therapielinien fortgeführt werden, um den Beginn einer Chemotherapie und die hiermit verbundenen Toxizitäten möglichst lange hinauszuzögern [1–3]. Mit Imlunestrant steht eine weitere zielgerichtete endokrine Therapie für Patientinnen mit aktivierenden ESR1-Mutationen zur Verfügung [10]. ESR1-Mutationen stellen einen etablierten Mechanismus der erworbenen endokrinen Resistenz dar und sind ein prädiktiver Biomarker für den Einsatz oraler SERDs [2, 4]. In der zulassungsrelevanten ESR1-mutierten Population der Studie EMBER-3 führte Imlunestrant zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,62; 95 % KI 0,47–0,82; p = 0,0007) sowie zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens von 23,1 auf 34,5 Monate (HR 0,60; 95 % KI 0,43–0,86; p = 0,0043) [10, 11]. Das Gesamtüberleben stellt den patientenrelevantesten Endpunkt in der Onkologie dar und gilt weiterhin als Goldstandard zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer Tumortherapie (FDA 2018) [17]. Die vom IQWiG beschriebenen Limitationen hinsichtlich der Verwertbarkeit patientenberichteter Endpunkte sowie des*	Imlunestrant ist indiziert zur Behandlung erwachsener 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. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen hinsichtlich des Geschlechts (Frauen; Männer) und der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (adjuvant; lokal fortgeschritten/metastasiert) unterschieden. […] b1) <u>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</u> Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf unterschiedliche Mono- und Kombinationstherapien, u.a. Tamoxifen, Exemestan, Fulvestrant, Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verzerrungspotenzials sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Allerdings liegen keine Hinweise vor, dass potenzielle Nachteile den beobachteten Überlebensvorteil infrage stellen würden. Im Gegenteil bewertet das IQWiG den Effekt auf das Gesamtüberleben selbst als beträchtlich. Das Sicherheitsprofil von Imlunestrant erwies sich insgesamt als günstig und klinisch gut handhabbar. Neue oder unerwartete Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet [12]. Nach kritischer Würdigung der vorliegenden Evidenz sehen wir für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und aktivierender ESR1-Mutation einen klinisch relevanten und patientenrelevanten Nutzen von Imlunestrant mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als elf Monate. Vorgeschlagene Änderung: **Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur und Würdigung der klinischen Relevanz der erzielten Therapieeffekte plädieren wir daher für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Imlunestrant bei Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit aktivierender *ESR1*-Mutation nach Progress unter einer endokrinen Therapie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium.**	Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EMBER-3 vor, in der Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan verglichen wurde. Es liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor, welche einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant (nur eine Patientin erhielt Exemestan) zeigen. Die Ergebnisse zur Symptomatik, dem stärksten Schmerz und Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen, nicht verwertbar. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. Unter Berücksichtigung der Ausführungen im EPAR der EMA sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften zu den

Stellungnehmer: AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nebenwirkungen von Imlunestrant wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Nebenwirkungen den Vorteil im Gesamtüberleben infrage stellen. Dennoch ist die Abwägung von Nutzen und Schaden für Imlunestrant deutlich erschwert. In der Gesamtabwägung wird aufgrund der vorliegenden, insgesamt stark eingeschränkten Datenlage ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Literatur

1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E et al (2024) 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). Breast 76:103756. doi:10.1016/j.breast.2024.103756
2. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2025) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 5.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-045OL. Zugegriffen: 17. Juni 2026
3. Thill M, Müller V, Fehm T et al (2026) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2026. Breast Care (Basel). doi:10.1159/000551511
4. Condorelli R, Mosele F, Verret B, Bachelot T, Bedard PL, Cortes J, Hyman DM, Juric D, Krop I, Bieche I, Saura C, Sotiriou C, Cardoso F, Loibl S, Andre F, Turner NC (2019) Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Ann Oncol 30(3):365–373. doi:10.1093/annonc/mdz036
5. Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA (2021) ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res 23(1):85. doi:10.1186/s13058-021-01462-3
6. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, Cristofanilli M, Andre F, Loi S, Loibl S, Jiang J, Bartlett CH, Koehler M, Dowsett M, Bliss JM, Johnston SRD, Turner NC (2016) Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 34(25):2961–2968. doi:10.1200/JCO.2016.67.3061
7. Turner NC, Swift C, Kilburn L, Fribbens C, Beaney M, Garcia-Murillas I, Budzar AU, Robertson JFR, Gradishar W, Piccart M, Schiavon G, Bliss JM, Dowsett M, Johnston SRD, Chia SK (2020) ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials. Clin Cancer Res 26(19):5172–5177. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0224
8. Bidard F-C, Hardy-Bessard A-C, Dalenc F et al (2022) Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 23(11):1367–1377. doi:10.1016/S1470-2045(22)00555-1
9. Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier M-A, Sohn JH, Taylor D, Harnden KK, Khong H, Kocsis J, Dalenc F, Dillon PM, Babu S, Waters S, Deleu I, García Sáenz JA, Bria E, Cazzaniga M, Lu J, Aftimos P, Cortés J, Liu S, Tonini G, Laurent D, Habboubi N, Conlan MG, Bardia A (2022) Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results

From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol 40(28):3246–3256. doi:10.1200/JCO.22.00338
10. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, Kim S-B, Tokunaga E, Aftimos P, Saura C, O'Shaughnessy J, Harbeck N, Carey LA, Curigliano G, Llombart-Cussac A, Lim E, García Tinoco, María de la Luz, Sohn J, Mattar A, Zhang Q, Huang C-S, Hung C-C, Martinez Rodriguez JL, Ruíz Borrego M, Nakamura R, Pradhan KR, Cramer von Laue C, Barrett E, Cao S, Wang XA, Smyth LM, Bidard F-C (2025) Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 392(12):1189–1202. doi:10.1056/NEJMoa2410858
11. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, Kim S-B, Tokunaga E, Aftimos P, Saura C, O'Shaughnessy J, Harbeck N, Carey LA, Curigliano G, Watanabe J, Lim E, Huang J, Qingyuan Z, Llombart-Cussac A, Huang C, Desai B, Limay Y, Wang XA, Cao S, Bidard FC (2026) Imlunestrant with or without abemaciclib in advanced breast cancer: updated efficacy results from the phase III EMBER-3 trial. Ann Oncol 37(4):532–543. doi:10.1016/j.annonc.2025.11.018
12. O'Shaughnessy J, Bidard F-C, Neven P, Casalnuovo ML, Aftimos P, Saura C, Harbeck N, Carey LA, Curigliano G, Garcia-Saenz JA, Abad MF, Paula L de, Park YH, Ozyilkan O, Munoz M, Barrett E, Cao S, Chawla A, Jhaveri KL (2026) Imlunestrant with or without abemaciclib in advanced breast cancer: safety analyses from the EMBER-3 trial. NPJ Breast Cancer. doi:10.1038/s41523-026-00950-z
13. Curigliano G, O'Shaughnessy J, Bidard F-C, Casalnuovo ML, Kim S-B, Tokunaga E, Aftimos P, Saura C, Carey LA, Okera M, Melo E, Zagouri F, Magallanes-Maciel M, Karadurmus N, Bahadur S, Speck RM, Wang XA, Pradhan K, Macey J, Kitchen H, Fairhurst S, Miller J, Jhaveri KL, Harbeck N (2026) Patient-reported outcomes and qualitative interviews in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the phase III EMBER-3 trial. ESMO Open 11(4):106945. doi:10.1016/j.esmoop.2026.106945
14. Bottomley A, Pe M, Sloan J et al (2016) Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. Lancet Oncol 17(11):e510-e514. doi:10.1016/S1470-2045(16)30510-1
15. Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, Bala MM, Bassler D, Mertz D, Diaz-Granados N, Vandvik PO, Malaga G, Srinathan SK, Dahm P, Johnston BC, Alonso-Coello P, Hassouneh B, Walter SD, Heels-Ansdell D, Bhatnagar N, Altman DG, Guyatt GH (2012) Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. BMJ 344:e1553. doi:10.1136/bmj.e1553
16. Rothwell PM (2005) Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. Lancet 365(9454):176–186. doi:10.1016/S0140-6736(05)17709-5
17. Pazdur R (2008) Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist 13 Suppl 2:19–21. doi:10.1634/theoncologist.13-S2-19

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	03. Juli 2026
Stellungnahme zu	Imlunestrant/ Inluriyo®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und den personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).	
Am 15. Juni 2026 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Imlunestrant (Inluriyo®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (1). Das hier bewertete neue Arzneimittel Imlunestrant (Inluriyo®) des pharmazeutischen Unternehmers (pU) Lilly Deutschland GmbH wurde in der Europäischen Union am 09. Januar 2026 mit folgendem Anwendungsgebiet (AWG) zugelassen (2): *Inluriyo ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung erwachsener 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.* *Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sowie Männern ist Inluriyo mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon- (LHRH)-Agonisten zu kombinieren.* Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt Arzneimittel im Bereich des Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mammakarzinoms und nimmt im Rahmen der Nutzenbewertung von Imlunestrant nachfolgend zu folgenden Themen Stellung: 1) Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bilden nicht vollständig den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ab 2) Aufteilung des Zusatznutzens nach Fulvestrant-Eignung bei Frauen, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist (Fragestellung 3), ist nicht nachvollziehbar.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.11 bis I.13	**Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bilden nicht vollständig den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ab** **Anmerkung:** Aus Sicht von Roche bildet die vom G-BA bestimmte und der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegte zVT den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für das vorliegende Anwendungsgebiet von Imlunestrant nicht vollständig ab. Hierbei bleibt insbesondere unberücksichtigt, dass die Zulassung von Imlunestrant – basierend auf der EMBER-3-Studie – auf Patienten mit einer *ESR1*-Mutation beschränkt ist, wobei weit über ein Drittel dieser Patienten zusätzlich eine *PIK3CA*-Mutation aufweist (1). Dies ist von maßgeblicher Bedeutung, da diese Mutationen mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert sind (3, 4) und für diese Patienten mit Inavolisib, Capivasertib und Elacestrant bereits zugelassene und zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Der Einsatz dieser Substanzen entspricht gemäß den aktuell gültigen nationalen und internationalen Leitlinien dem gegenwärtigen Versorgungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet. Des Weiteren wurde die Anwendung aller drei Substanzen bereits vom G-BA in mindestens	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a1) 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie: - Tamoxifen (kommt nur für prämenopausale Patientinnen, die in der voraus-gegangenen (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, infrage) - oder

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer Teilpopulation mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet. Aus diesem Grund erachtet Roche eine Ergänzung der zVT für das Anwendungsgebiet von Imlunestrant um die mutationsspezifischen Therapieoptionen Inavolisib, Capivasertib und Elacestrant als sachgerecht und zwingend erforderlich. **Begründung der einzelnen Therapieoptionen** **Inavolisib in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant** In die Studie EMBER-3 wurden Patienten eingeschlossen, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (bestehend aus einem Aromataseinhibitor mit oder ohne CDK4/6-Inhibitor) ein Rezidiv erlitten (5). Wie der Dossierbewertung des IQWiG zu entnehmen ist, hatten in der (neo-)adjuvanten Situation jedoch lediglich ca. 10 % dieser Population zuvor einen CDK4/6-Inhibitor erhalten, sodass der Großteil der Population in der 1. Therapielinie CDK4/6-Inhibitor naiv ist (1). Mit der Zulassung von Inavolisib steht eine zielgerichtete Substanz zur Behandlung des endokrin-resistenten und *PIK3CA*-mutierten Mammakarzinoms zur Verfügung. Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem,	- Letrozol oder - Exemestan (kommt nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung infrage) oder - Anastrozol oder - Fulvestrant oder - Everolimus in Kombination mit Exemestan (kommt nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist, infrage) oder - Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder - Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv erleiden (6). Damit deckt die Zulassung von Inavolisib exakt die in der Studie EMBER-3 eingeschlossene Erstlinienpopulation ab, sofern zusätzlich eine *PIK3CA*-Mutation vorliegt. Hervorzuheben ist zudem, dass in der zulassungsrelevanten Studie INAVO120 ein relevanter Anteil der Population (14,5 %) zusätzlich eine *ESR1*-Comutation aufweist, die Wirksamkeit der Substanz allerdings unabhängig von diesem Mutationsstatus belegt werden konnte (7). Auf Basis des nachgewiesenen klinischen Nutzens und des signifikanten Überlebensvorteils stellt Inavolisib in den maßgeblichen Leitlinien eine hochrelevante Behandlungsoption dar: ● Die **deutsche S3-Leitlinie** stützt diesen Einsatz mit einer konsensbasierten Empfehlung, nach der Patienten, die unter einer adjuvanten endokrinen Therapie progredient sind, diese zielgerichtete Kombinationstherapie angeboten werden sollte (8). ● Die **Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)** bewertet die Kombination aus Inavolisib, Palbociclib und Fulvestrant beim Nachweis einer *PIK3CA*-Mutation in der	- 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 a2) Männer 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie: - Tamoxifen oder - Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erstlinientherapie nach frühem Rezidiv mit der höchsten Empfehlungsstufe „++“ (9). ● Die **ESMO Clinical Practice Guideline** empfiehlt diese Kombination für Patienten mit *PIK3CA*-mutierter Erkrankung und frühem Rezidiv explizit als Erstlinienoption (I, A; MCBS 3) (10). Darüber hinaus hat der G-BA für Inavolisib einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Frauen mit *PIK3CA*-mutiertem, HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach einem Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung, die keine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie erhalten haben im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie festgestellt (11). Folglich ist Inavolisib eine valide, leitliniengerechte und mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete Therapieoption, die in der zVT zwingend abgebildet werden sollte. **Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant** Die Studienpopulation der EMBER-3 umfasst ferner Patienten mit einem späten Rezidiv (> 12 Monate nach (neo-)adjuvanter endokriner Therapie) sowie Patienten mit *de novo* metastasierter	b1) <u>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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie: Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf - Tamoxifen - Letrozol - Exemestan - Anastrozol - Fulvestrant - Everolimus in Kombination mit Exemestan (kommt nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist, infrage)

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankung, die jeweils unter oder nach einer Erstlinientherapie im metastasierten Setting (Aromatasehemmer ± CDK4/6-Inhibitor) progredient wurden. Gemäß IQWiG-Dossierbewertung waren in dieser Subgruppe alle Patienten mit einem Aromataseinhibitor und ca. 85 % zusätzlich mit einem CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt (1). Capivasertib (Truqap) ist seit Juni 2024 in Kombination mit Fulvestrant in der EU für erwachsene Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression unter beziehungsweise nach endokriner Therapie zugelassen (12). Eine Subgruppenanalyse der zulassungsrelevanten CAPItello-291-Studie zeigt, dass auch die ca. 50 % der Patienten mit einer *ESR1*-Comutation in der Studie von der Hinzunahme von Capivasertib profitieren (13). Capivasertib stellt somit für einen substanziellen Teil der EMBER-3-Population eine zielgerichtete und wirksame Therapie dar. Die Leitlinienevidenz stützt ebenfalls den Einsatz von Capivasertib in dieser Population ab der Zweitlinie: ● Die **S3-Leitlinie** empfiehlt Capivasertib plus Fulvestrant mit starkem Konsens (Empfehlungsgrad B) für vorbehandelte Patienten mit *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*-Alterationen (8). ● Die **AGO** bewertet diesen Einsatz in der Zweit- und höheren Therapielinien mit „+“ (LoE 1b, GR B) (9).	- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) - Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) - Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) - Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant - Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant - Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant b2) Männer 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 Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie: Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf - Tamoxifen

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	● Die **ESMO Clinical Practice Guideline** führt die Kombination als Behandlungsoption in der Zweitlinie bei *PIK3CA*-mutierten Tumoren an (I, A; MCBS 2) (10). In der frühen Nutzenbewertung attestierte der G-BA Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant am 3. April 2025 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*-Alteration(en), mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte , der insbesondere auf einer signifikanten und klinisch deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens beruht (14). Damit ist Capivasertib in der 2L+ bei Vorliegen entsprechender Alterationen integraler Bestandteil des Versorgungsstandards und sollte als zVT in diesem Anwendungsgebiet berücksichtigt werden. **Elacestrant als Monotherapie** Elacestrant ist als Monotherapie zugelassen für postmenopausale Frauen und Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie (einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors) fortgeschritten ist (15).	- Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon - Fulvestrant - Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Seit September 2023 steht damit eine spezifisch gegen den *ESR1*-mutierten Östrogenrezeptor gerichtete Therapie zur Verfügung. Da in der Zweitlinie der EMBER-3-Studie wie oben beschrieben ca. 85 % der Patienten eine Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor aufweisen, stellt Elacestrant für den weitaus größten Teil dieser *ESR1*-mutierten Population eine relevante Therapieoption dar. Der Einsatz ist durch höchste Leitlinienempfehlungen untermauert: ● Die **S3-Leitlinie** (Empfehlungsgrad B) und die **AGO** („+“) empfehlen Elacestrant als zielgerichtete Monotherapie bei Nachweis einer *ESR1*-Mutation nach vorangegangener endokriner Therapie und CDK4/6-Inhibition ab der zweiten Therapielinie (8, 9). ● Die **ESMO Clinical Practice Guideline** positioniert Elacestrant ebenfalls als wichtige Behandlungsoption in diesem Setting (I, A; MCBS 3) (10). Im Rahmen der Nutzenbewertung bestätigte der G-BA am 02.05.2024 für Elacestrant bei Patienten mit zwei endokrinen Vortherapien – einer Population, die sich ebenfalls mit der EMBER-3-Kohorte überschneidet – einen beträchtlichen Zusatznutzen (16). Folglich ist Elacestrant für Patienten mit *ESR1*-mutiertem	2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Brustkrebs in der 2L+ ein obligatorischer Bestandteil der medizinischen Praxis und zwingend als zVT für Imlunestrant aufzunehmen. **Vorgeschlagene Änderung** Die für das geplante Anwendungsgebiet von Imlunestrant bestimmte zVT bildet den aktuellen, leitliniengestützten Versorgungsstandard nicht hinreichend ab. Aus Sicht von Roche ist es zwingend erforderlich, die zVT um die folgenden mutationsspezifischen Therapieoptionen zu erweitern, um der molekularpathologischen Realität und den daraus resultierenden Behandlungsoptionen der eingeschlossenen Patienten gerecht zu werden: 1. **Inavolisib** in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant (bei Vorliegen einer *PIK3CA*-Mutation) 2. **Capivasertib** in Kombination mit Fulvestrant (bei Vorliegen einer *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*-Alteration) 3. **Elacestrant** (bei Vorliegen einer *ESR1*-Mutation)	Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und 1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

		<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Antiöstrogene Camizestrant, Tamoxifen, Fulvestrant, Elacestrant und Toremifen und die Aromataseinhibitoren Anastrozol, Letrozol, Exemestan zugelassen. Weitere zugelassene Wirkstoffe sind Megestrolacetat, Medroxyprogesteronacetat, Leuprorelin, Goserelin, die Proteinkinase-Inhibitoren Everolimus, Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib, Capivasertib und Inavolisib und die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib. Die Wirkstoffe Alpelisib und Toremifen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, sind aber nicht auf dem deutschen Markt verfügbar. Nicht berücksichtigt wurden hierbei Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive Mammakarzinom. zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich sowohl die operative Resektion und/oder Strahlentherapie als auch die Ovarektomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		- Inavolisib: Beschluss vom 19. Februar 2026 - Capivasertib: Beschluss vom 3. April 2025 - Elacestrant: Beschluss vom 2. Mai 2024 - Abemaciclib: Beschlüsse vom 19. Mai 2022 und 15. Juni 2023 - Palbociclib: Beschlüsse vom 18. Mai 2017, 21. März 2019 und 15. Dezember 2022 - Ribociclib: Beschlüsse vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020 - Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Februar 2021 - Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020 - Talazoparib: Beschluss vom 20. November 2020 zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ und eine gemeinsame Äußerung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) vor. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Aus Sicht des G-BA ergeben sich für das vorliegende Anwendungsgebiet nach dem Stand der medizinischen

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Erkenntnisse separat zu betrachtende Patientenpopulationen, die sich bezüglich der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (adjuvant; lokal fortgeschritten/metastasiert) und des Geschlechts (Frauen; Männer) unterscheiden. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird somit eine Differenzierung nach den folgenden Patientenpopulationen vorgenommen. Hinsichtlich des biologischen Menopausenstatus (prä-/perimenopausal; postmenopausal) sollen Subgruppenanalysen für die Patientenpopulationen der Frauen dargelegt werden. a1) <u>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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium</u> Laut der vorliegenden Evidenz weisen Aromatasehemmer einen relevanten Stellenwert für Frauen, die bisher keine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, auf. Daher wurden die

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aromatasehemmer Letrozol, Exemestan und Anastrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Einschränkung auf Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung bei Exemestan spiegelt den Zulassungsstatus wider, wobei laut Fachinformation zu Exemestan von der Bezeichnung „Progress“ auch ein Rezidiv nach einer Antiöstrogenbehandlung als umfasst angesehen werden kann. Für prämenopausale Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben, kommt eine Behandlung mit Tamoxifen in Betracht. Diesbezüglich ist entsprechend der vorliegenden Evidenz zu beachten, dass in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zu einer vorangegangenen Therapie mit Tamoxifen auch eine Re-Therapie infrage kommen kann. Es wird diesbezüglich ausgeführt, dass prämenopausale Patientinnen mit Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion behandelt werden können, wenn eine vorangegangene Tamoxifen-Therapie vor mehr als 12 Monaten beendet wurde. Für postmenopausale Frauen stellt

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Tamoxifen eine Alternative dar, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind. Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie zur Verfügung. Darüber hinaus steht laut Fachgesellschaften und der AkdÄ in ihrer schriftlichen Äußerung und den Leitlinien eine Behandlung mit Everolimus in Kombination mit Exemestan zur Verfügung, die laut Zulassungsstatus für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist, angezeigt ist. Die Wirkstoffe Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus sind für die Anwendung explizit bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Laut Auskunft des BfArM (vom 22. Oktober 2024) schließen die Zulassungen von Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus jene Patientinnen formal nicht aus, deren Menopause operativ oder medikamentös induziert wurde. Von den vorliegend bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus sind somit Patientinnen umfasst, die sich

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		physiologisch in der Menopause befinden oder bei denen operativ oder medikamentös der medizinische Status einer Menopause induziert worden ist. In den Leitlinien werden zudem die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie empfohlen. Die CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) sind in Kombination mit entweder einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant zugelassen. Bei prä-/perimenopausalen Frauen soll entsprechend der Zulassung jeweils eine Behandlung in Kombination mit einem LHRH-Agonisten erfolgen. Die Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu den CDK4/6-Inhibioren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) im vorliegenden Anwendungsgebiet können folgendermaßen zusammengefasst werden: Für prä-/perimenopausale Frauen konnte für keine dieser Behandlungsoptionen ein Zusatznutzen nachgewiesen werden. Für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol konnte ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Fulvestrant konnte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gezeigt werden. Für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. In den Nutzenbewertungen zu Palbociclib und Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant konnte bei postmenopausalen Frauen kein Zusatznutzen nachgewiesen werden. In den Leitlinien werden alle drei derzeit zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) sowohl für prä-/perimenopausale als auch postmenopausale Frauen gleichermaßen empfohlen bzw. wird keine bestimmte Präferenz angegeben. In der Gesamtbetrachtung werden vom G-BA die drei CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) in den jeweiligen zugelassenen Kombinationen als gleichermaßen geeignete Behandlungsoptionen für Frauen, die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, erachtet. Hinsichtlich einer erneuten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Stadium nach einer adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor kann auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Empfehlung abgeleitet werden. Die Wirkstoffe Alpelisib, Capivasertib, Inavolisib, Olaparib und Talazoparib sind explizit bei Vorliegen bestimmter Mutationen bzw. Alterationen (z.B. PIK3CA- oder BRCA1/2-Mutation bzw. PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen) zugelassen. Diese Wirkstoffe werden vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Bei dem Wirkstoff Camizestrant handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 20. Juli 2026). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Camizestrant für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Es wird davon ausgegangen, dass prä-/perimenopausale Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon erhalten.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patienten-population eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		a2) <u>Männer 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium</u> Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung; die Inzidenz beträgt circa 0,5 – 1 % aller diagnostizierten Brustkrebsfälle. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist äußerst limitiert. Die Wirkstoffe Alpelisib, Capivasertib, Inavolisib, Olaparib und Talazoparib sind explizit bei Vorliegen bestimmter Mutationen bzw. Alterationen (z.B. PIK3CA- oder BRCA1/2-Mutation bzw. PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen) zugelassen. Diese Wirkstoffe werden vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Die Leitlinien empfehlen CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant zur Behandlung von Männern, teilweise in Abhängigkeit von der

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorangegangenen Therapie. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist nur der CDK4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit Aromatasehemmern auch für Männer zugelassen. Hinsichtlich einer erneuten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach einer adjuvanten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor kann auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Empfehlung abgeleitet werden. Für Männer werden in den Leitlinien zudem die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant sowie Aromatasehemmer empfohlen. Aromatasehemmer und Fulvestrant sind in der vorliegenden Indikation nur für Frauen zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz der Aromatasehemmer und von Fulvestrant in der Patientengruppe der Männer eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Entsprechend der Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Es lässt sich aus den Leitlinien vor dem Hintergrund einer insgesamt schlechten Evidenzlage[1,2,3] jedoch nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Fulvestrant und von Aromatasehemmern + GnRH-Analogon nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den für die Patientengruppe der Männer bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungs-verordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Fulvestrant und von Aromatasehemmern + GnRH-Analogon als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor. Bei dem Wirkstoff Camizestrant handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der

[1] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021.

[2] Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2021;39(35):3959-3977.

[3] Hassett MJ, Somerfield MR, Giordano SH. Management of male breast cancer: ASCO guideline summary. JCO Oncol Pract 2020;16(8):e839-e843.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Wirkstoff wurde erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 20. Juli 2026). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Camizestrant für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In der Gesamtbetrachtung werden vom G-BA Tamoxifen und Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) als gleichermaßen geeignete Behandlungsoptionen für Männer, die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, erachtet. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. b1) 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

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist</u> Bei einer Progression der Erkrankung nach oder unter einer vorangegangenen endokrinen Therapie wird in der vorliegenden Evidenz eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, empfohlen. Als mögliche Behandlungsoptionen werden Antiöstrogene, Östrogenrezeptor-Antagonisten, Aromatasehemmer und der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib genannt. Die Wirkstoffe Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus sind für die Anwendung explizit bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Laut Auskunft des BfArM (vom 22. Oktober 2024) schließen die Zulassungen von Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus jene Patientinnen formal nicht aus, deren Menopause operativ oder medikamentös induziert wurde. Von den vorliegend bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Anastrozol, Fulvestrant oder Everolimus sind somit Patientinnen umfasst, die sich physiologisch in der Menopause befinden oder bei denen

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		operativ oder medikamentös der medizinische Status einer Menopause induziert worden ist. Die Behandlung mit Everolimus in Kombination mit Exemestan ist eingeschränkt auf Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist, was den Zulassungsstatus widerspiegelt. Die vorliegende Evidenz für die ebenfalls zugelassenen Gestagene wird in Relation zu den weiteren Behandlungsoptionen nicht als ausreichend erachtet, um diese als eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Zulassungen von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan sehen einen Einsatz im Anwendungsgebiet nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Dement-sprechend stellt der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan nach einer vorangegangenen Aromatasehemmerbehandlung eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Diesbezüglich geht aus den vorliegenden Leitlinien[1,2] hervor, dass im Rahmen der endokrinen Therapie des fortgeschrittenen HR-positiven Mammakarzinoms ein Wechsel der eingesetzten Substanzklasse als ein essenzieller Bestandteil des Therapie-algorithmus empfohlen wird. Vor diesem Hintergrund bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie, die konkret auf einen Wechsel der endokrinen Therapie unter Nennung der entsprechenden Wirkstoffe abstellt. Im Fall der Vortherapie mit einem Aromatasehemmer ist laut Leitlinien[2] die Umstellung auf eine Therapie mit einem Antiöstrogen bzw. einem Östrogenrezeptorantagonisten adäquat. Diesbezüglich geht aus den Leitlinien konkret hervor, dass die Anwendung von Fulvestrant explizit auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellt. Dieser Sachverhalt wurde auch in den von medizinischen Sachverständigen eingebrachten Stellungnahmen bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren des G-BA vorgetragen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Auch bezüglich der Anwendung der Aromatasehemmer Letrozol und Exemestan geht aus den vorliegenden Leitlinien[2] hervor, dass bezüglich des Therapiealgorithmus im vorliegenden Anwendungsgebiet auch explizit der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidalen auf einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder vice versa empfohlen wird. Für den Indikationsbereich nach einer Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer ist somit eine Monotherapie mit dem steroidalen Aromatasehemmer Exemestan angesichts der Leitlinienempfehlungen[2] adäquat. Weiter ist zu berücksichtigen, dass auch für den Indikationsbereich konkret nach einer möglichen Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor die Anwendung einer (erneuten) Therapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse als wenig plausibel im Sinne des Regelfalls erachtet wird. Dies gilt ebenfalls für den Indikationsbereich nach einer Vortherapie mit einem steroidalen Aromatasehemmer in Kombination mit einem CDK4/6-

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Inhibitor bezüglich einer (erneuten) Therapie mit dem steroidalen Aromatasehemmer Exemestan. Somit ist insgesamt festzustellen, dass der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan für den Indikationsbereich nach einer Vortherapie mit einer anderen endokrinen Therapie als Antiöstrogene, insbesondere nach einer Vortherapie mit Aromatasehemmern, gegenüber den zugelassenen endokrinen Therapien regelhaft vorzuziehen ist, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Wirkstoffe in der zulassungsüber-schreitenden Anwendung für diesen Indikationsbereich als zweckmäßige Vergleichs-therapie zu bestimmen. Die CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant stellen ebenfalls zugelassene Behandlungsoptionen für Frauen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach einer bereits erfolgten endokrinen Therapie im Anwendungsgebiet dar. Bei prä-/perimenopausalen Frauen

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		soll entsprechend der Zulassung jeweils eine Behandlung in Kombination mit einem LHRH-Agonisten erfolgen. Laut den Empfehlungen der Leitlinien sollte die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor entweder in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant durchgeführt werden, auch nach bereits erfolgter endokriner Therapie, sofern CDK4/6-Inhibitoren zuvor noch nicht eingesetzt wurden. Eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor kommt laut vorliegender Evidenz nicht in Betracht. Die Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu den CDK4/6-Inhibioren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) im vorliegenden Anwendungsgebiet können folgendermaßen zusammengefasst werden: Für prä-/perimenopausale Frauen konnte für keine dieser Behandlungsoptionen ein Zusatznutzen nachgewiesen werden. Für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie wurde für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant und für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt. In den Nutzenbewertungen zu Palbociclib in

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant und Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer konnte bei postmenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie kein Zusatznutzen nachgewiesen werden. In den Leitlinien werden alle drei derzeit zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) sowohl für prä-/perimenopausale als auch postmenopausale Frauen gleichermaßen empfohlen bzw. wird keine bestimmte Präferenz angegeben. Daher werden vom G-BA die drei CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) in den jeweiligen zugelassenen Kombinationen als gleichermaßen geeignete Behandlungsoptionen für Frauen, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, erachtet. Zum Wirkstoff Elacestrant: Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben die Patientinnen eine endokrine Therapielinie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten. In der Nutzenbewertung von Elacestrant

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		wurde für postmenopausale Frauen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinien kein Zusatznutzen belegt. Für postmenopausale Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Vor dem Hintergrund, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie auf die Behandlungssituation nach einer vorherigen endokrinen Therapielinie abstellt, wird der Wirkstoff Elacestrant unter Berücksichtigung des Ergebnisses der Nutzenbewertung und in Relation zum Stellenwert der alternativen Therapieoptionen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Wirkstoffe Alpelisib, Capivasertib, Inavolisib, Olaparib und Talazoparib sind explizit bei Vorliegen bestimmter Mutationen bzw. Alterationen (z.B. PIK3CA- oder BRCA1/2-Mutation bzw. PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen) zugelassen. Diese Wirkstoffe werden vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Bei dem Wirkstoff Camizestrant handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		20. Juli 2026). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Camizestrant für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Anastrozol, Fulvestrant, Everolimus in Kombination mit Exemestan (kommt nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist, infrage), Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol), Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol), Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol), Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant, Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Es wird davon ausgegangen, dass bei prä-/perimenopausalen Patientinnen eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogon weitergeführt wird. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann sowohl eine Single-Komparator-Studie als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl der oben genannten Behandlungsoptionen geeignet sein. Hinsichtlich einer Single-Komparator-Studie kann die individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und unter der Voraussetzung, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat, durch einen Wirkstoff als alleinige Vergleichstherapie erfolgen und einen Nachweis des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation ermöglichen. 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.).

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		b2) <u>Männer 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</u> Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung; die Inzidenz beträgt ca. 0,5 – 1 % aller diagnostizierten Brustkrebsfälle. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist äußerst limitiert. Die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant, Aromatasehemmer + GnRH-Analogon sowie CDK4/6-Inhibitoren werden in den Leitlinien[1,2] für die Patientengruppe der Männer empfohlen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind nur Tamoxifen und der CDK4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit Aromatasehemmern für Männer zugelassen. Aromatasehemmer und Fulvestrant sind im Anwendungsgebiet jedoch nur für Frauen zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz der Aromatasehemmer

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und von Fulvestrant in der Patientengruppe der Männer eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Hinsichtlich des zugelassenen Wirkstoffs Tamoxifen ist davon auszugehen, dass der weit überwiegende Anteil der Patienten eine Behandlung mit Tamoxifen bereits in einem früheren Krankheitsstadium bzw. früher innerhalb der Therapiesequenz erhalten hat. Aus den vorliegenden Leitlinien geht zudem hervor, dass im Rahmen der endokrinen Therapie des fortgeschrittenen HR-positiven Mammakarzinoms ein Wechsel der eingesetzten Substanzklasse als ein essenzieller Bestandteil des Therapiealgorithmus empfohlen wird. Eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor kommt laut vorliegender Evidenz nicht in Betracht. In Anbetracht des Therapiealgorithmus ergibt sich somit für die Patientengruppe der Männer ein relevanter Indikationsbereich im vorliegenden Anwendungsgebiet, für den die zugelassenen Arzneimittel aus den vorgenannten Gründen nicht in Betracht kommen. In diesem Indikationsbereich ist somit der Einsatz von Fulvestrant sowie von Aromatasehemmern + GnRH-Analogon gegenüber

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Tamoxifen und Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Somit ist es sachgerecht, die zulassungsüberschreitende Anwendung der voranstehend genannten Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Wirkstoffe Alpelisib, Capivasertib, Inavolisib, Olaparib und Talazoparib sind explizit bei Vorliegen bestimmter Mutationen bzw. Alterationen (z.B. PIK3CA- oder BRCA1/2-Mutation bzw. PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen) zugelassen. Diese Wirkstoffe werden vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Bei dem Wirkstoff Camizestrant handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 20. Juli 2026). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Camizestrant für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon, Fulvestrant und Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) als zweckmäßige Vergleichs-therapie bestimmt. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann sowohl eine Single-Komparator-Studie als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl der oben genannten Behandlungsoptionen geeignet sein. Hinsichtlich einer Single-Komparator-Studie kann die individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und unter der Voraussetzung, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat, durch einen Wirkstoff als alleinige Vergleichstherapie erfolgen und einen Nachweis des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation ermöglichen. 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z.B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.). Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.
I.27/ I.90	**Aufteilung des Zusatznutzens nach Fulvestrant-Eignung bei Frauen, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist (Fragestellung 3 der IQWiG Dossierbewertung), ist nicht nachvollziehbar.** **Anmerkung:**	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe b1</u> Hinsichtlich der Umsetzung der individualisierten Therapie für Patientengruppe b1 wurde in der Studie EMBER-3 im Vergleichsarm

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium progredient ist (Fragestellung 3), hat der G-BA die zVT für Imlunestrant als Monotherapie wie folgt festgelegt (17): *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-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)* ● *Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)*	Fulvestrant oder Exemestan als Monotherapie eingesetzt, wobei nur eine Patientin Exemestan erhielt. In der Patientengruppe b1 haben alle Patientinnen bereits zuvor einen Aromataseinhibitor erhalten, über 25% hatten Tamoxifen erhalten und deutlich über 80% der Patientinnen waren mit CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelt. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt in der Erstlinientherapie eine endokrine Therapie, bevorzugt kombiniert mit einem CDK4/6-Inhibitor. Eine Empfehlung für eine Re-Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren nach Progression unter CDK4/6-Inhibitoren geht aus der S3-Leitlinie nicht hervor. CDK4/6-Inhibitoren als Bestandteil der Vergleichstherapie kommen daher für die eingeschlossenen Patientinnen, die bereits unter CDK4/6-Inhibitoren progredient waren, nicht infrage. Die Voraussetzung, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat, ist durch die Fulvestrant-Behandlung erfolgt. Daher wird der Einsatz von Fulvestrant als eine hinreichende Umsetzung einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie angesehen. In der vorliegenden Bewertung werden vom G-BA somit die Daten für die Beurteilung des Zusatznutzens in der gesamten Patientengruppe b1 zugrunde gelegt.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	● *Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)* ● *Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)* ● *Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant* ● *Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant* ● *Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant* In seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG den Zusatznutzen für diese Patientenpopulation nach Fulvestrant-Eignung aufgeteilt. Das Institut leitet lediglich für Patienten, für die Fulvestrant die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab. Für Patienten, bei denen andere Therapien als Fulvestrant indiziert sind, sieht das IQWiG den Zusatznutzen mangels Daten als nicht belegt an (1). Aus Sicht von Roche ist diese Bildung von weiteren Teilpopulationen sachlich nicht gerechtfertigt und widerspricht der bisherigen Bewertungspraxis des G-BA beim HR-positiven, metastasierten Brustkrebs. Gemäß einer Beratung des pU zu Imlunestrant sowie analog zu den tragenden Gründen im Verfahren zu Capivasertib kann eine „individualisierte Therapie“ methodisch durch einen einzelnen Wirkstoff als alleinige Vergleichstherapie abgebildet werden, sofern gegenüber der initialen endokrinen	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie ein zwingender Behandlungswechsel (Substanzklassenwechsel) stattgefunden hat. Ist dies der Fall, ist der Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation zulässig (14, 18). Für die Fragestellung 3 hat der pU die entsprechenden Daten aus der EMBER-3-Studie herangezogen, um den Zusatznutzen von Imlunestrant bei Frauen, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium progredient ist, abzuleiten. Dabei erhielten im Kontrollarm 94 von 95 Patienten Fulvestrant. Da gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie die Patienten in der Erstlinie ausschließlich eine Therapie mit einem Aromatasehemmer (AI) ± CDK4/6-Inhibitor erhalten hatten und eine Vorbehandlung mit Fulvestrant ausgeschlossen war, stellt der systematische Wechsel von einem AI in der Erstlinie auf Fulvestrant in der Zweitlinie im Kontrollarm exakt den vom G-BA geforderten Wechsel der endokrinen Therapie sicher. Fulvestrant repräsentiert in diesem Behandlungsalgorithmus eine valide und leitliniengerechte Option. Aus Sicht von Roche ist diese *de facto* Single-Komparator Studie demnach geeignet, gesamthaft den Zusatznutzen gegenüber Imlunestrant zu bewerten.	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vom IQWiG vorgenommene Aufteilung des Zusatznutzens nach einer „Fulvestrant-Eignung“ steht im Kontrast zur Bewertungssystematik im Verfahren zu Capivasertib. Dort hatte der G-BA anerkannt, dass Fulvestrant als alleiniger Komparator die individualisierte zVT angemessen repräsentiert, da der Wechsel von einem AI auf Fulvestrant den geforderten Behandlungswechsel erfüllt (14). Um eine konsistente Bewertungspraxis zu gewährleisten, sollte dieses etablierte Prinzip auch im vorliegenden Fall von Imlunestrant Anwendung finden. Da der erforderliche Substanzklassenwechsel auch hier konsequent stattgefunden hat, bildet Fulvestrant die zVT für die gesamte Fragestellung 3 valide ab. **Vorgeschlagene Änderung:** Wir schlagen vor, den festgestellten Zusatznutzen für die gesamte Fragestellung 3 anzuerkennen und keine weitere Unterteilung vorzunehmen.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Imlunestrant (Mammakarzinom)) Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Stand 11.6.2026; 2026.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Summary of Product Characteristics Inluriyo: Stand: 09.01.2026 [aufgerufen am: 25.06.2026].
3. Fillbrunn M, Signorovitch J, André F, Wang I, Lorenzo I, Ridolfi A et al. PIK3CA mutation status, progression and survival in advanced HR + /HER2- breast cancer: a meta-analysis of published clinical trials. BMC Cancer; 22(1):1002, 2022. doi: 10.1186/s12885-022-10078-5.
4. Chandarlapaty S, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D et al. Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. JAMA oncology; 2(10):1310–5, 2016. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1279.
5. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, Kim S-B, Tokunaga E, Aftimos P et al. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med; 392(12):1189–202, 2025. doi: 10.1056/NEJMoa2410858.
6. Roche Registration GmbH. Fachinformation Itovebi: Stand: 04/2026 [aufgerufen am: 25.06.2026].
7. Hilz S, Turner N, Loibl S, et al. Molecular features of response to palbociclib + fulvestrant ± inavolisib in hormone receptor- positive, HER2-negative, PIK3CA-mutated advanced breast cancer as assessed from baseline circulating tumor DNA in the pivotal Phase 3 INAVO120 trial: Abstract PD5-09; 2026.
8. DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 5.0 - Dezember 2025. AWMF-Registernummer 032-045OL.: Stand: 12.2025, 2026.
9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [aufgerufen am: 23.04.2026].
10. Azambuja E de, Barrios CH, Bartsch R, Curigliano G, Dent R, Gennari A et al. Metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. doi: 10.1016/j.annonc.2026.05.707.
11. 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) Inavolisib (Mammakarzinom, PIK3CA-mutiert, ER+, HER2-, lokal fortgeschritten oder metastasiert, Rezidiv < 12 Monate nach adjuvanter endokriner Therapie, Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant): 19.02.2026; 2026.
12. AstraZeneca GmbH. TRUQAP® 160 mg/-200 mg Filmtabletten: www.fachinfo.de; Juni 2024.
13. Turner NC, et al. Capivasertib plus fulvestrant in hormone receptor-positive (HR+) advanced breast cancer (ABC): exploratory ctDNA analyses from the Phase 3 CAPItello-291 trial: Abstract RF7-05; 2026.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Capivasertib (Mammakarzinom, ER+, HER2-, PIK3CA/AKT1/ PTEN-Alteration(en), nach Vortherapie, Kombination mit Fulvestrant): Vom 3. April 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11374/2025-04-03_AM-RL-XII_Capivasertib_D-1110_TrG.pdf [aufgerufen am: 19.06.2026].
15. Stemline Therapeutics B.V. Fachinformation Orsedu; 2023.
16. 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): 02.05.2024; 2024.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zweckmäßige Vergleichstherapie beim Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Imlunestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, aktivierende ESR1-Mutation, lokal fortgeschritten oder metastasiert, progredient nach einer endokrinen Vortherapie): Stand: 02/2026 [aufgerufen am: 25.06.2026].
18. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Imlunestrant (Inluriyo) - Modul 1: Stand 13.03.2026; 2026.

5.6 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	06.07.2026
Stellungnahme zu	Imlunestrant (Inluriyo®) – 2026-03-15-D-1313
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung: Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle Seitenzahlen im Folgenden auf die Nutzenbewertung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 11.06.2026 [1].	
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.06.2026 die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Imlunestrant 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, auf seiner Website veröffentlicht (Projekt: A26-30, Bericht Nr. 2264) [1]. Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden: Daiichi Sankyo) forscht derzeit zu verschiedenen Wirkstoffen mit klinischen Studien im Bereich des metastasierten Brustkrebs. Daiichi Sankyo nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nach Kapitel 5 § 19 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Stellung zur Nutzenbewertung von Imlunestrant im zuvor genannten Anwendungsgebiet.	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Anmerkung zur Patientenrelevanz der Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) und Progressionsfreies Überleben während der nächsten Therapielinie (PFS2) Daiichi Sankyo teilt das Verständnis der Lilly Deutschland GmbH, dass die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) und Progressionsfreies Überleben während der nächsten Therapielinie (PFS2) als patientenrelevant einzustufen ist. Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs befinden sich in der palliativen Behandlungssituation, eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Ziel der palliativen medikamentösen Tumortherapie ist es, eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine bessere Symptomkontrolle mit Verzögerung einer Progression sowie eine verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands zu erreichen und die Lebensqualität zu erhalten [2]. Die dokumentierte Progression des metastasierenden Mammakarzinoms hat einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patient*innen. Ein Progress ist ein einschneidendes Ereignis, das die weitere Lebensgestaltung beeinflusst und Patient*innen stark psychisch und physisch belasten kann [3, 4]. So ist die Angst vor einem Progress die am häufigsten genannte Angst bei Krebspatient*innen [5, 6]. Daten aus dem deutschen PRAEGNANT-Register zeigen, dass Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs mit Erkrankungsprogression massive Einbußen bei der Lebensqualität haben [7]. Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression kann positive Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen haben [8]. Auch ist der Nachweis eines Ansprechens oder der Stabilisierung des Tumorfortschreitens bei Brustkrebspatient*innen der wichtigste Grund, eine Therapie zu beginnen [9]. Das PFS ist ein klinisch relevanter morbiditätsbezogener Endpunkt [3]. Die European Medicines Agency (EMA) erkennt eine Verlängerung des	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben</u> a1) <u>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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium</u> Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie EMBER-3 dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheits-progression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Progressionsereignisse wurden primär durch Prüfärztinnen oder Prüfarzte gemäß RECIST-Kriterien v.1.1 erhoben. Ergänzend wurde ein retrospektives BICR durchgeführt. Sowohl für das PFS gemäß BICR als auch gemäß Prüfärztin/Prüfarzt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte gemäß RECIST Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen [10]. Diese Einschätzung wird von Vertreter*innen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geteilt, die die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum OS als klinisch relevanten Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert [11]. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), bewertet in einer Stellungnahme seiner wissenschaftlichen Beratungsgruppe (Scientific Advisory Group, SAG) für Onkologie zur Revision der Antikrebsrichtlinie das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt [12]. Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei. Ebenso erachtet die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) das PFS als klinisch und somit patientenrelevanten Endpunkt [13]. Das PFS2, die Zeit bis zur Progression der Erkrankung unter der Folgetherapie, ermöglicht Behandlungseffekte der Studienmedikation auch über den Progress hinaus und unter weiteren Behandlungen zu betrachten. Eine Meta-Analyse zeigte robuste Korrelationen zwischen PFS2 und dem Gesamtüberleben bei soliden Tumoren [14]. So kann eingeschätzt werden, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie durch die Studienintervention beeinflusst wird. Folglich empfiehlt die EMA in ihren Leitlinien zur Bewertung von Arzneimitteln gegen Krebs eine Erhebung des PFS2 für alle Situationen, in denen dies möglich ist [10].	Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. b1) <u>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</u> Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie EMBER-3 dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheits-progression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Progressionsereignisse wurden primär durch Prüfärztinnen oder Prüfarzte gemäß RECIST-Kriterien v.1.1 erhoben. Ergänzend wurde ein retrospektives BICR durchgeführt. Für das PFS gemäß BICR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich beim PFS gemäß Prüfärztin/Prüfarzt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant zeigt. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte gemäß RECIST Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Endpunkte PFS bzw. PFS2 sollten somit in Übereinstimmung mit den europäischen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand als patientenrelevante Endpunkte betrachtet und in die Nutzenbewertung einbezogen werden.	Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keine	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2026). Imlunestrant (Mammakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt A26-30. Version: 1.0. [Zugriff: 06.07.2026]. Link: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9702/2026-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Imlunestrant_D-1313.pdf.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), (2019). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2 – September 2020. AWMF-Registernummer: 128/001OL. [Zugriff: 06.07.2026]. Link: https://register.awmf.org/assets/guidelines/128-001OLl_S3_Palliativmedizin_2025-03-abgelaufen.pdf.
3. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Economics Review. 2014;4(1):2.
4. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013;142(3):603-9.
5. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004;91(3):504-11.
6. Kallay E, Medrea F, Degi CL. On top of that all, now Covid-19, too. A scoping review of specificities and correlates of fear of cancer recurrence in breast cancer patients during COVID-19. Breast. 2022;62:123-34.
7. Müller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast. 2018;37:154-60.
8. Mertz S, Benjamin C, Girvalaki C, Cardone A, Gono P, May SG, et al. Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective. Breast. 2022;65:84-90.
9. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. Psychooncology. 2009;18(12):1273-80.
10. European Medicines Agency (EMA) (2023). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. [Zugriff: 06.07.2026]. Link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
11. Enzmann H, Broich K. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2013;107(2):120-8.
12. European Medicines Agency (EMA) (2012). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 06.07.2026]. Link: 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.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2017). Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in der Onkologie und Hämatologie.

2011–2016. [Zugriff: 06.07.2026]. Link: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_X.pdf.
14. Chowdhury S, Mainwaring P, Zhang L, Mundle S, Pollozi E, Gray A, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Correlation of Progression-Free Survival-2 and Overall Survival in Solid Tumors. Front Oncol. 2020;10:1349.

5.7 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	06. Juli 2026
Stellungnahme zu	Imlunestrant/Inluriyo
Stellungnahme von	*AstraZeneca GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astra

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.79 Z. 19 ff. S. I.87 Z.11 ff.	**Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben für Fragestellung 3** <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> *„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“* *„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“* <u>Position von AstraZeneca:</u>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Inluriyo mit dem Wirkstoff Imlunestrant. Imlunestrant ist indiziert zur Behandlung erwachsener 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. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen hinsichtlich des Geschlechts (Frauen; Männer) und der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (adjuvant; lokal fortgeschritten/metastasiert) unterschieden. […] b1) <u>Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer</u>

Stellungnehmer: Astra

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AstraZeneca ist der Ansicht, dass in Fällen, in denen Unsicherheiten bezüglich der Abbildung der Versorgungssituation bestehen, primär die Aussagesicherheit der Evidenz und nicht das Ausmaß des klinisch relevanten Nutzens herabgestuft werden sollte. Der statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Vorteil beträchtlichen Ausmaßes (HR [95% CI]: 0,62 [0,42; 0,93]) beim Gesamtüberleben sowie die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens von 34,4 Monaten unter Imlunestrant gegenüber 23,2 Monaten in der Vergleichsgruppe stellt einen für die Patient:innen sehr relevanten Zugewinn von fast einem Jahr Überlebenszeit dar und sollte in seiner Größenordnung beibehalten werden. Die vom IQWiG geäußerten Bedenken bezüglich des Einsatzes von Folgetherapien, insbesondere Elacestrant und Capivasertib, sind vor dem Hintergrund der zeitlichen Markteinführung zu relativieren: Die Rekrutierungsphase der EMBER-3-Studie erfolgte von Oktober 2021 bis November 2023 (1). Die Zulassung von Elacestrant in der EU erfolgte jedoch erst Ende 2023 (2) und in den USA Anfang 2023 (3), während die Zulassung von Capivasertib in der EU sogar erst Mitte 2024 (4) und in den USA Ende 2023 (5) erfolgte. Anfängliche Hürden bei der Implementierung der Biomarker-Testung in einigen Märkten beschränkten die Verschreibungsmuster in den ersten Monaten nach der Zulassung.	<u>aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist</u> Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf unterschiedliche Mono- und Kombinationstherapien, u.a. Tamoxifen, Exemestan, Fulvestrant, Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EMBER-3 vor, in der Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan verglichen wurde. Es liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor, welche einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant (nur eine Patientin erhielt Exemestan) zeigen. Die Ergebnisse zur Symptomatik, dem stärksten Schmerz und Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden

Stellungnehmer: Astra

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate von Elacestrant und Capivasertib als Folgetherapien in der EMBER-3-Studie spiegelt somit die Versorgungsrealität während des Großteils des Studienverlaufs wider (6). Eine solche Situation stellt kein inhärentes methodisches Defizit der Studie dar, das eine Herabstufung des klinischen Ausmaßes des Nutzens rechtfertigen würde.	Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen, nicht verwertbar. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. Unter Berücksichtigung der Ausführungen im EPAR der EMA sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften zu den Nebenwirkungen von Imlunestrant wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Nebenwirkungen den Vorteil im Gesamtüberleben infrage stellen. Dennoch ist die Abwägung von Nutzen und Schaden für Imlunestrant deutlich erschwert. In der Gesamtabwägung wird aufgrund der vorliegenden, insgesamt stark eingeschränkten Datenlage ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Stellungnehmer: Astra

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.57 Z. 18 ff.	<u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> *„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. Folgeerhebung 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. Folgeerhebung 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. […]“* <u>Position von AstraZeneca:</u> AstraZeneca möchte hervorheben, dass ein Rückgang der Rücklaufquoten bei patientenberichteten Endpunkten (PRO) in fortgeschrittenen Therapielinien, insbesondere bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, ein	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zu den Limitationen der Studie EMBER-3</u> […] Für alle patientenberichteten Endpunkte (PROs) sind die Ergebnisse nicht verwertbar, weil relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen und die Rücklaufquoten bei allen PROs bereits sehr früh stark rückläufig sind. […] <u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Inluriyo mit dem Wirkstoff Imlunestrant. Imlunestrant ist indiziert zur Behandlung erwachsener 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. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen hinsichtlich des Geschlechts (Frauen; Männer)

Stellungnehmer: Astra

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bekanntes Phänomen darstellt und oft mit Hürden bei der Erhebung assoziiert ist (7). Patient:innen in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium erleben häufig eine Verschlechterung ihres klinischen Zustands, was oft mit einer hohen psychischen Belastung assoziiert ist (8, 9) und zu einer verminderten Fähigkeit oder Bereitschaft, detaillierte Fragebögen vollständig auszufüllen führt (10). Nach der Auffassung von AstraZeneca sollten die beschriebenen Aspekte nicht dazu führen, dass die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte vollständig ausgeschlossen werden. Vielmehr sollten diese Daten, auch wenn sie quantitative Kriterien für die vollständige Verwertbarkeit nicht erfüllen, zumindest qualitativ als bestverfügbare Evidenz in die Gesamtbewertung einbezogen werden. PRO-Daten liefern wertvolle Einblicke in die Patientenperspektive, die Symptombelastung und die Lebensqualität unter der Behandlung, welche für eine umfassende Nutzenbewertung unerlässlich sind. Der vollständige Ausschluss von PROs vernachlässigt die Stimme der Patient:innen und die realen Auswirkungen der Therapie auf ihren Alltag und kann somit das Gesamtbild des therapeutischen Nutzens verzerren. Darüber hinaus wird die Berechnung der Rücklaufquoten als nicht adäquat erachtet. Die berichteten Prozentsätze werden unter Verwendung der gesamten randomisierten Population als Nenner berichtet. Dieser Ansatz berücksichtigt nicht, dass zu späteren	und der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (adjuvant; lokal fortgeschritten/metastasiert) unterschieden. a1) 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA unterschiedliche Mono- und Kombinationstherapien als alternative Vergleichstherapien bestimmt, u.a. Letrozol, Fulvestrant oder Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EMBER-3 vor, in der Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan verglichen wurde. Es liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen. Die Ergebnisse zur Symptomatik, dem stärksten Schmerz und Gesundheitszustand

Stellungnehmer: Astra

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zeitpunkten ein Teil der Patient:innen aufgrund von konkurrierenden Ereignissen wie Tod, Progression oder Studienabbruch erwartungsgemäß keine Fragebögen mehr ausfüllt. Dieser Ansatz führt daher zu einer Überschätzung des scheinbaren Anteils fehlender Daten, da auch jenen Patient:innen eine Nichtbeantwortung zugeschrieben wird, für die gar kein Fragebogen mehr zu erwarten war. Insbesondere bei onkologischen Erkrankungen im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium und der daraus resultierenden palliativen Therapiesituation ist diese Herangehensweise nicht sachgerecht.	sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen, nicht verwertbar. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. Aus den Ergebnissen der Studie EMBER-3 lassen sich aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl sowie der wenigen verwertbaren Auswertungen nur sehr begrenzt Aussagen für die Erstliniensituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten. In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für diese Teilpopulation ein Zusatznutzen nicht belegt ist. […] b1) <u>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</u>

Stellungnehmer: Astra

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf unterschiedliche Mono- und Kombinationstherapien, u.a. Tamoxifen, Exemestan, Fulvestrant, Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EMBER-3 vor, in der Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan verglichen wurde. Es liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor, welche einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant (nur eine Patientin erhielt Exemestan) zeigen. Die Ergebnisse zur Symptomatik, dem stärksten Schmerz und Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen, nicht verwertbar. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs)

Stellungnehmer: Astra

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. Unter Berücksichtigung der Ausführungen im EPAR der EMA sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften zu den Nebenwirkungen von Imlunestrant wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Nebenwirkungen den Vorteil im Gesamtüberleben infrage stellen. Dennoch ist die Abwägung von Nutzen und Schaden für Imlunestrant deutlich erschwert. In der Gesamtabwägung wird aufgrund der vorliegenden, insgesamt stark eingeschränkten Datenlage ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft. […]

Literaturverzeichnis

1. GmbH LD. Imlunestrant (Inluriyo) - Modul 4A: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2026 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9698/2026_03_13_Modul4A_Imlunestrant.pdf.
2. Kommission E. Oserdu, INN-elacestrant 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/orserdu-epar-product-information_de.pdf.
3. Administration USFaD. FDA approves elacestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer 2023 [cited 2023 27. Januar 2023]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-elacestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast-cancer.
4. Kommission E. Truqap, INN-capivasertib 2024 [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250228165485/anx_165485_de.pdf.
5. Administration USFaD. FDA approves capivasertib with fulvestrant for breast cancer 2023 [16. November 2023]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-capivasertib-fulvestrant-breast-cancer.
6. Jackisch CM, V.; Ditsch, N.; Fehm, T.; Sehouli, J.; Schilling, J.; Decker, T.; Lindenmaier, P.; Jaeger, A.; Predehl, S. Real-World Data and testing patterns for the treatment in metastatic HR+/HER2– breast cancer: Insights from the AGO QS-Mamma Registry - DKK2026-763. Oncol Res Treat. 2026;49(Suppl. 1):58.
7. Hjermstad MJ, Aass N, Andersen S, Brunelli C, Dajani O, Garresori H, et al. PALLiON - PALLiative care Integrated in ONcology: study protocol for a Norwegian national cluster-randomized control trial with a complex intervention of early integration of palliative care. Trials. 2020;21(1):303.
8. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Econ Rev. 2014;4(1):2.
9. Müller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast. 2018;37:154-60.
10. Mercieca-Bebber R, Palmer MJ, Brundage M, Calvert M, Stockler MR, King MT. Design, implementation and reporting strategies to reduce the instance and impact of missing patient-reported outcome (PRO) data: a systematic review. BMJ Open. 2016;6(6):e010938.

-

5.8 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	<< 06. Juli 2026 >>
Stellungnahme zu	<< Imlunestrant/Inluriyo>>
Stellungnahme von	<< MSD Sharp & Dohme GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite: I.15 f. Zeile: 29 ff.	Anmerkung: *„Unterschiede zwischen der unverblindeten prüfärztlichen Progressionsbewertung und einem Blinded Independet 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 Prüfärzte 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.“* Vorgeschlagene Änderung:	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zu den Limitationen der Studie EMBER-3</u> Eine bedeutsame Limitation besteht darin, dass sich in der unverblindeten Studie relevante Unterschiede zwischen der laut Studienprotokoll primär durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte vorgenommenen Beurteilung der Krankheitsprogression und der nachträglichen Beurteilung durch ein Blinded Independent Central Review (BICR) zeigen, sowohl bei den Ereignisraten als auch der medianen Zeit bis zum PFS-Ereignis. Insbesondere in unverblindeten Studien lässt sich nicht ausschließen, dass die Beurteilung durch die Prüfärztin/den Prüfarzt 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 Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen führen. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen eine noch wirksame

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG verweist auf das offene, unverblindete Studiendesign und leitet ein hohes Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte ab. Ein offenes Studiendesign war in der EMBER-3-Studie aus ethischen und praktischen Gründen zwingend geboten. Die Vergleichstherapie Fulvestrant muss intramuskulär appliziert werden, während Imlunestrant oral eingenommen wird. Eine Verblindung hätte regelmäßige Placebo-Injektionen für die Patientinnen im Imlunestrant-Arm erfordert, was eine unethische Belastung für diese Patientengruppe dargestellt hätte. MSD erachtet es deswegen als gerechtfertigt, die ethischen Hintergründe in die Bewertung der Daten einfließen zu lassen.	Studienbehandlung frühzeitig abgebrochen wurde. Damit wirken sich die Unterschiede in der Beurteilung der Krankheitsprogression potenziell auch auf die Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben aus. Für alle patientenberichteten Endpunkte (PROs) sind die Ergebnisse nicht verwertbar, weil relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen und die Rücklaufquoten bei allen PROs bereits sehr früh stark rückläufig sind. Des Weiteren bestehen Limitationen bei der Erhebung von UEs. 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 Patientinnen zu erwarten gewesen wäre. Im Studienprotokoll waren für diese Einschätzung keine vorab festgelegten, objektiven Kriterien definiert. Insbesondere in einer unverblindeten Studie kann dies dazu führen, dass die Erfassung der UEs potenziell unsystematisch und/oder unvollständig erfolgt und es auch potenziell zur Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Dies betrifft gleichermaßen SUEs und schwere UEs. Die EMA äußerte diese Kritik bereits im EPAR von Imlunestrant.

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		b1) <u>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</u> <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie EMBER-3 wird als hoch eingestuft. Es bestehen in der unverblindeten Studie EMBER-3 relevante Unterschiede zwischen der durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte vorgenommenen Beurteilung der Krankheitsprogression und der nachträglichen Beurteilung durch BICR. Insbesondere in unverblindeten Studien lässt sich nicht ausschließen, dass die Beurteilung durch die Prüfärztin/den Prüfarzt 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 Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen führen. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass bei einem

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		relevanten Anteil der Patientinnen eine noch wirksame Studienbehandlung frühzeitig abgebrochen wurde. Damit wirken sich die Unterschiede in der Beurteilung der Krankheitsprogression potenziell auch auf die Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben aus. Zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.
Seite: I.78 Zeile: 17 ff.	Anmerkung: „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	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.“ Vorgeschlagene Änderung: Elacestrant wurde in Europa am 15. September 2023 zugelassen bzw. der Markteintritt war am 1. November 2023. Der erste Patient/die erste Patientin wurde am 15. Oktober 2021 in die EMBER-3-Studie eingeschlossen, der letzte Patient/die letzte Patientin am 1. November 2023 (1, 2). Zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression der allermeisten Studienpatientinnen stand diese Substanz schlichtweg noch nicht als Standardtherapie außerhalb von Studien zur Verfügung. Die EMBER-3-Studie bildet somit den realen Standard of Care während des Studienzeitraums valide ab. Dass sich Leitlinien nach Abschluss der Rekrutierung einer Phase-3-Studie weiterentwickeln, ist ein systemimmanenter Umstand, der nicht als methodischer Mangel der Studie zulasten des neuen Wirkstoffs ausgelegt werden darf. Der nachgewiesene	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Überlebensvorteil von Imlunestrant behält vor diesem Hintergrund seine hohe klinische Relevanz.	

Literaturverzeichnis

[1] LAUER-TAXE® (ABDATA), ORSERDU 86 mg Filmtabletten, Stand: 15.06.2026

[2] LAUER-TAXE® (ABDATA), ORSERDU 345 mg Filmtabletten, Stand: 15.06.2026

-

5.9 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	06. Juli 2026
Stellungnahme zu	Imlunestrant - 2026-03-15-D-1313
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gilead Sciences nimmt Stellung zur Nutzenbewertung durch IQWiG zu folgendem Thema: • Patientenrelevanz des Endpunkts: Progressionsfreies Überleben (PFS) Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten (1). Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses. Dies trifft auch gerade bei der Indikation von Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zu, da diese zu den aggressiven Krebserkrankungen zählt. PFS wird neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (2). Gemäß Leitlinie ist eine ereignisfreie Periode von mindestens zwei Jahren mit einem Gesamtüberleben in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar (3). Infolgedessen vertritt Gilead Sciences die Position, dass auch der Endpunkt PFS für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist. Aus Sicht von Gilead Sciences sollten ergänzend medizinische Fachgesellschaften und biometrische Experten zur Bewertung von Endpunkten hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz indikationsspezifisch einbezogen werden.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben</u> a1) <u>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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium</u> Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie EMBER-3 dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheits-progression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Progressionsereignisse wurden primär durch Prüfärztinnen oder Prüfarzte gemäß RECIST-Kriterien v.1.1 erhoben. Ergänzend wurde ein retrospektives BICR durchgeführt. Sowohl für das PFS gemäß BICR als auch gemäß Prüfärztin/Prüfarzt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gemäß RECIST Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. b1) <u>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</u> Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie EMBER-3 dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheits-progression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Progressionsereignisse wurden primär durch Prüfärztinnen oder Prüfarzte gemäß RECIST-Kriterien v.1.1 erhoben. Ergänzend wurde ein retrospektives BICR durchgeführt. Für das PFS gemäß BICR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich beim PFS gemäß Prüfärztin/Prüfarzt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant zeigt. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gemäß RECIST Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

(1) Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004 Aug 2;91(3):504-11.

(2) European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf (aufgerufen am: 05.01.2022).

(3) Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25.

5.10 Stellungnahme der Menarini Stemline Deutschland GmbH

Datum	06.07.2026
Stellungnahme zu	Imlunestrant/Inluriyo
Stellungnahme von	*Menarini Stemline Deutschland GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Menarini Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Firma Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“) nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Elacestrant (Orserdu®), welches in der Europäischen Union im Anwendungsgebiet ER+ HER2-ERS1-mutiertes metastasiertes Mammakarzinoms zugelassen ist, Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG: **Keine Trennung nach Menopausenstatus** Während in der Vergangenheit bei Nutzenbewertungen für innovative Arzneimittel eine Subgruppendifferenzierung nach Menopausenstatus vom G-BA erwartet wurde (1;2), wird im vorliegenden Fall vom G-BA auf diese Differenzierung verzichtet (3;4). Stemline begrüßt das methodische Vorgehen des G-BA, bei der Definition von Teilpopulationen und der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf eine automatische Differenzierung der Teilpopulationen basierend auf dem Menopausenstatus zu verzichten. Eine strikte Trennung der Patientinnenpopulation nach dem natürlichen Menopausenstatus bildet den klinischen Versorgungsalltag und den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand in der Onkologie nicht mehr adäquat ab: Prä- und perimenopausale Patientinnen erhalten in der Praxis regelhaft eine medikamentöse ovarielle Suppression, beispielsweise durch GnRH-Analoga. Klinische Experten bestätigten dem G-BA, dass prämenopausale Frauen unter ovarieller Suppression mit postmenopausalen Patientinnen therapeutisch gleichgesetzt sind (5-7).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> […] Aus Sicht des G-BA ergeben sich für das vorliegende Anwendungsgebiet nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse separat zu betrachtende Patientenpopulationen, die sich bezüglich der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (adjuvant; lokal fortgeschritten/metastasiert) und des Geschlechts (Frauen; Männer) unterscheiden. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird somit eine Differenzierung nach den folgenden Patientenpopulationen vorgenommen. Hinsichtlich des biologischen Menopausenstatus (prä-/perimenopausal; postmenopausal) sollen Subgruppenanalysen für die Patientenpopulationen der Frauen dargelegt werden. […]

Stellungnehmer: Menarini Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Entscheidung des G-BA stellt eine essenzielle Harmonisierung zwischen der Methodik der frühen Nutzenbewertung und der tatsächlichen Behandlungswirklichkeit dar. Durch die Zusammenfassung der Populationen, lediglich differenziert nach Geschlecht und Therapielinie, wird eine praxisnähere und belastbarere Evaluierung moderner Brustkrebstherapien gewährleistet.	
Zur methodischen Einschränkung des Zusatznutzens auf Basis der in der Studie patientenindividuell gewählten Therapie Stemline spricht sich entschieden gegen die methodische Vorgehensweise des IQWiG aus, den abgeleiteten Zusatznutzen auf jene Teilpopulation zu beschränken, für die Fulvestrant die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt (4). Basierend auf den verfügbaren Unterlagen und im Einklang mit vorherigen Verfahren (8; 9) ist die patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapie so zu verstehen, dass die Therapiewahl innerhalb der vorgegebenen Therapieoptionen keinen Einfluss auf die Zuordnung des Zusatznutzens zu einer Subgruppe innerhalb der Teilpopulation hat. Die Tatsache, dass im Kontrollarm der zugrundeliegenden Studie durch die Prüfärzte fast ausschließlich Fulvestrant als Behandlungsoption gewählt wurde, rechtfertigt methodisch keine nachträgliche Einschränkung des Zusatznutzens (4). Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sieht für diese Population ausdrücklich eine individualisierte Therapie vor, die einen Wechsel der endokrinen Therapie berücksichtigt (4; 10). Wie der G-BA bereits in vergleichbaren vorangegangenen Verfahren bestätigt hat, kann die individualisierte Therapie durchaus durch einen einzelnen Wirkstoff als alleinige Vergleichstherapie abgebildet werden	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe b1</u> Hinsichtlich der Umsetzung der individualisierten Therapie für Patientengruppe b1 wurde in der Studie EMBER-3 im Vergleichsarm Fulvestrant oder Exemestan als Monotherapie eingesetzt, wobei nur eine Patientin Exemestan erhielt. In der Patientengruppe b1 haben alle Patientinnen bereits zuvor einen Aromataseinhibitor erhalten, über 25% hatten Tamoxifen erhalten und deutlich über 80% der Patientinnen waren mit CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelt. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt in der Erstlinientherapie eine endokrine Therapie, bevorzugt kombiniert mit einem CDK4/6-Inhibitor. Eine Empfehlung für eine Re-Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren nach Progression unter CDK4/6-Inhibitoren geht aus der S3-Leitlinie nicht hervor. CDK4/6-Inhibitoren als Bestandteil der Vergleichstherapie kommen daher für die eingeschlossenen Patientinnen, die bereits unter CDK4/6-Inhibitoren progredient waren, nicht infrage. Die Voraussetzung, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat, ist durch die Fulvestrant-

Stellungnehmer: Menarini Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(9). Voraussetzung hierfür ist lediglich, dass ein leitliniengerechter Behandlungswechsel gegenüber der initialen endokrinen Therapie stattgefunden hat. Sind diese Voraussetzungen im Studiendesign erfüllt, ist der Nachweis eines Zusatznutzens in der Gesamtpopulation methodisch vollumfänglich möglich und zulässig. Im vorliegenden Fall wird hat der G-BA in der Festlegung der zVT die Möglichkeit einer Multi-Komparatorstudie zum Vergleich mit mehreren Therapieoptionen zwar in einer Fußnote erwähnt (Fußnote a in Tabelle 2 in 4), sie damit aber gleichzeitig als nicht zwingend notwendig erachtet. Basiernd darauf, muss der Zusatznutzen für die gesamte Population anerkannt werden, unabhängig davon, wie sich die individuelle Therapiewahl der Prüfärzte in der spezifischen Studienpopulation numerisch verteilt hat. Eine Beschränkung auf die Fulvestrant-Subgruppe widerspricht dem Grundgedanken der patientenindividuellen Therapieauswahl und verkennt die klinische Versorgungsrealität, in der der nachgewiesene therapeutische Nutzen der gesamten adressierten Patientengruppe vollumfänglich zugutekommen muss.	Behandlung erfolgt. Daher wird der Einsatz von Fulvestrant als eine hinreichende Umsetzung einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie angesehen. In der vorliegenden Bewertung werden vom G-BA somit die Daten für die Beurteilung des Zusatznutzens in der gesamten Patientengruppe b1 zugrunde gelegt.
Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist im Rahmen der frühen Nutzenbewertung als eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt anzuerkennen und die nachgewiesenen positiven Effekte in dieser Kategorie sind als maßgeblich für den Zusatznutzen zu werten. Eine Nichtberücksichtigung oder rein methodische Abwertung dieses Endpunkts verkennt die Lebensrealität und die Prioritäten von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom:	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben</u> a1) <u>Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach einer (neo-) adjuvanten</u>

Stellungnehmer: Menarini Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht der Betroffenen stellt ein Krankheitsprogress ein hochgradig belastendes Ereignis dar. Die Angst vor einer Krankheitsprogression ist die am häufigsten genannte krankheitsbedingte Angst in dieser Patientengruppe (11); Die mittelschwere bis schwere Angst vor einer Krankheitsprogression geht beeinträchtigt dabei auch das Wohlbefinden, die Lebensqualität und das Sozialleben der Patientinnen (12). Ein bestätigtes Fortschreiten der Erkrankung geht mit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (13-15). Eine deutliche Verlängerung des PFS bedeutet für die Patientinnen somit unmittelbar eine nachhaltige Erhaltung ihrer Lebensqualität, ihres sozialen Lebens und eine verlängerte Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Zudem belegen Patientenpräferenzstudien, dass betroffene Frauen einer Verlängerung des PFS einen extrem hohen Stellenwert beimessen – oftmals gleichwertig mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Für den Erhalt dieser progressionsfreien Zeit sind Patientinnen sogar ausdrücklich bereit, potenziell auftretende therapiebedingte Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen (16;17). Auch onkologische Fachgesellschaften wie die DGHO werten das PFS als klinisch und patientenrelevanten Parameter, da es eine robuste Aussage über das Therapieansprechen liefert (18). In der Praxis zeigt sich zudem, dass die Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens, gemessen in klinischen Studien, auch dem „real world“ progressionsfreien Überleben von ambulant behandelten Frauen mit metastasiertem Brustkrebs entspricht (19). Folglich muss ein signifikanter PFS-Vorteil als direkter Ausdruck eines patientenrelevanten Nutzens verstanden werden. Nicht zuletzt hat der G-BA in kürzlich veröffentlichten onkologischen Nutzenbewertungsverfahren eine mögliche Assoziation von Morbidität	endokrinen Therapie progredient ist; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie EMBER-3 dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheits-progression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Progressionsereignisse wurden primär durch Prüfärztinnen oder Prüfarzte gemäß RECIST-Kriterien v.1.1 erhoben. Ergänzend wurde ein retrospektives BICR durchgeführt. Sowohl für das PFS gemäß BICR als auch gemäß Prüfärztin/Prüfarzt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte gemäß RECIST Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. b1) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie,

Stellungnehmer: Menarini Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und gesundheitsbezogener Lebensqualität PFS thematisiert: „Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann (20-21). Daher ist der signifikante und klinisch bedeutsame Effekt im progressionsfreien Überleben als zentraler Bestandteil des patientenrelevanten Zusatznutzens formell anzuerkennen und in der Gesamtabwägung entsprechend zu würdigen.	welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie EMBER-3 dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheits-progression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Progressionsereignisse wurden primär durch Prüfärztinnen oder Prüfarzte gemäß RECIST-Kriterien v.1.1 erhoben. Ergänzend wurde ein retrospektives BICR durchgeführt. Für das PFS gemäß BICR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich beim PFS gemäß Prüfärztin/Prüfarzt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant zeigt. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte gemäß RECIST Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Menarini

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Stemline Therapeutics B.V. 2023 Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Elacestrant (Orserdu®), Modul 3A Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V, 31.10.2023

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2026: Elacestrant (Mammakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, DOSSIERBEWERTUNG Projekt: A23-104 Version: 1.0 Stand: 11.06.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2253 DOI: 10.60584/A23-104, online abgerufen am 01.07.2026

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2026: Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2025-B-097 Imlunestrant, Stand: Juni 2025

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2026): Imlunestrant (Mammakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, DOSSIERBEWERTUNG Projekt: A26-30 Version: 1.0 Stand: 11.06.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2253 DOI: 10.60584/A26-30, online abgerufen am 01.07.2026

5. Lilly Deutschland GmbH, 2026: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Imlunestrant (Inluriyo®), Modul 3A Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V, 13.03.2026

6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion, AWMF-Registernummer: 032-045OL. Version 5.1 – Juni 2026

7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma. Systemische Therapie des metastasierten und fortgeschrittenen HR+/HER2- Mammakarzinoms. In: Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Empfehlungen der AGO Kommission Mamma, Version 2026.1D. Verfügbar unter: www.ago-online.de

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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) Vom 2. Mai 2024.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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) Capivasertib (Mammakarzinom, ER+, HER2-, PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Vortherapie, Kombination mit Fulvestrant) Vom 3. April 2025.

10. Lilly Deutschland GmbH (2026): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Imlunestrant (Inluriyo®), Modul 1 Zusammenfassung der Aussagen im Dossier, 13.03.2026

11. Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., Brandl, T., Huber, B., Henrich, G. & Marten-Mittag, B. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. British journal of cancer, 91, 504–11.

12. Mehnert, A., Berg, P., Henrich, G. & Herschbach, P. 2009. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. Psychooncology, 18, 1273–80.

13. Marschner, N., Zacharias, S., Lordick, F., Hegewisch-Becker, S., Martens, U., Welt, A., Hagen, V., Gleiber, W., Bohnet, S., Kruggel, L., Dille, S., Nusch, A., Dörfel, S., Decker, T. & Jänicke, M. 2020. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. JAMA network open, 3, e200643.

14. Mertz S, Benjamin C, Girvalaki C, Cardone A, Gono P, May SG, et al. Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective. Breast. 2022;65:84-90.

15. Müller, V., Nabieva, N., Haberle, L., Taran, F. A., Hartkopf, A. D., Volz, B., Overkamp, F., Brandl, A. L., Kolberg, H. C., Hadji, P., Tesch, H., Ettl, J., Lux, M. P., Luftner, D., Belleville, E., Fasching, P. A., Janni, W., Beckmann, M. W., Wimberger, P., Hielscher, C., Fehm, T. N., Brucker, S. Y., Wallwiener, D., Schneeweiss, A. & Wallwiener, M. 2018. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast, 37, 154–60.

16. Mansfield, C., Botha, W., Vondeling, G. T., Klein, K., Wang, K., Singh, J. & Hackshaw, M. D. 2023. Patient preferences for features of HER2-targeted treatment of advanced or metastatic breast cancer: a discrete-choice experiment study. *Breast cancer (Tokyo, Japan),* 30**,** 23–35.

17. Reinisch, M., Marschner, N., Otto, T., Korfel, A., Stoffregen, C. & Wöckel, A. 2021. Patient Preferences: Results of a German Adaptive Choice-Based Conjoint Analysis (Market Research Study Sponsored by Eli Lilly and Company) in Patients on Palliative Treatment for Advanced Breast Cancer. Breast care (Basel, Switzerland), 16, 491–9.

18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie. Eine Standortbestimmung Band 2.

19. Huang Bartlett, C., Mardekian, J., Cotter, M. J., Huang, X., Zhang, Z., Parrinello, C. M. & Bourla, A. B. 2020. Concordance of real-world versus conventional progression-free survival from a phase 3 trial of endocrine therapy as first-line treatment for metastatic breast cancer. PloS one, 15, e0227256.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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) **Capivasertib** (Mammakarzinom, ER+, HER2-, PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Vortherapie, Kombination mit Fulvestrant).

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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) **Osimertinib** (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie).

5.11 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.07.2026
Stellungnahme zu	Imlunestrant (Inluriyo)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Tobias Herden, Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2026 eine Nutzenbewertung zu Imlunestrant (Inluriyo) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht. Imlunestrant ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation. Der G-BA bildet vier Patientengruppen: 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; 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; 3) Frauen deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist; sowie 4) Männer, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA verschiedene Therapiemöglichkeiten fest. Das IQWIG sieht in den Patientengruppen 1), 2) und 4) den Zusatznutzen als nicht belegt an. Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung eine randomisierte kontrollierte Studie heran und sieht für die Subgruppe 3a) Patientinnen, für die Fulvestrant die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, insgesamt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aufgrund eines Vorteils in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben mit beträchtlichem Ausmaß.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Herabstufung des Zusatznutzenausmaßes durch das IQWiG ist unverhältnismäßig und nicht sachgerecht Für Fragestellung 3 zeigt sich laut IQWiG ein positiver Effekt von Imlunestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beim Endpunkt Gesamtüberleben mit dem Ausmaß beträchtlich. Zugleich stuft das IQWiG für weitere Endpunktkategorie die Daten für als nicht verwertbar ein. Dadurch seien die Aussagesicherheit wie auch Ausmaß reduziert, sodass sich in der Gesamtabwägung ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableiten lässt. Diese Abwägung ist unverhältnismäßig und nicht sachgerecht, da keine Anhaltpunkte für eine Herabstufung des Ausmaßes vorliegen und zugleich in der Abwägung die Dimension der Aussagesicherheit mit dem Ausmaß unbegründet vermischt wird.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Inluriyo mit dem Wirkstoff Imlunestrant. Imlunestrant ist indiziert zur Behandlung erwachsener 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. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen hinsichtlich des Geschlechts (Frauen; Männer) und der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (adjuvant; lokal fortgeschritten/metastasiert) unterschieden. […] b1) <u>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</u>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf unterschiedliche Mono- und Kombinationstherapien, u.a. Tamoxifen, Exemestan, Fulvestrant, Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EMBER-3 vor, in der Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan verglichen wurde. Es liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor, welche einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant (nur eine Patientin erhielt Exemestan) zeigen. Die Ergebnisse zur Symptomatik, dem stärksten Schmerz und Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen, nicht verwertbar. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unter Berücksichtigung der Ausführungen im EPAR der EMA sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften zu den Nebenwirkungen von Imlunestrant wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Nebenwirkungen den Vorteil im Gesamtüberleben infrage stellen. Dennoch ist die Abwägung von Nutzen und Schaden für Imlunestrant deutlich erschwert. In der Gesamtabwägung wird aufgrund der vorliegenden, insgesamt stark eingeschränkten Datenlage ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.12 Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	6. Juli 2026
Stellungnahme zu	Imlunestrant
Stellungnahme	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Imlunestrant (Inluriyo®) ist ein weiteres Verfahren beim ER+/HER2- Mammakarzinom. Imlunestrant ist zugelassen zur Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, ER+/HER2- Mammakarzinom bei Patientinnen oder Patienten (Pat.) mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens vorherigen einer endokrinen Therapielinie progredient ist. Der G-BA hat vier Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

	G-BA	pU		IQWiG	
Subpopulationen	**ZVT**	**Zusatz-nutzen**	**Ergebnis-sicherheit**	**Zusatznutzen**	**Ergebnis-sicherheit**
a1: Frauen, nach (neo-) adjuvanter endokriner Therapie	Tamoxifen, Aromatasehemmer oder Fulvestrant +/- CDK4/6 Inhibitor Everolimus + Exemestan	gering	Hinweis	nicht belegt	-
a2: Männer, nach (neo-) adjuvanter endokriner Therapie	Tamoxifen, Aromatasehemmer oder Palbociclib + Aromatasehemmer	nicht belegt	-	nicht belegt	-
b1: Frauen, nach endokriner Therapie im metastasierten Stadium	Tamoxifen, Aromatasehemmer oder Palbociclib + Aromatasehemmer	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

</td><td>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

b2: Männer, nach endokriner Therapie im metastasierten Stadium	Tamoxifen, Aromatasehemmer oder Palbociclib + Aromatasehemmer	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Rezidiv/Progress unter oder nach endokriner Therapie besteht ein ungedeckter Bedarf. Dieses Patientenkollektiv ist klinisch und biologisch sehr heterogen.
- Die Beschränkung von Zulassung und Nutzenbewertung auf Pat. mit Nachweis von ESR1-Mutationen ist sinnvoll. Die getrennte Bewertung der Subgruppe von Männern mit Brustkrebs ist aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl nicht sinnvoll.
- Imlunestrant ist ein weiteres, orales Medikament aus der Substanzklasse der SERD (Selective Estrogen Receptor Degrader).
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Imlunestrant vs endokriner Therapie (Fulvestrant, Exemestan) ist die internationale, multizentrische, offene Studie EMBER-3. Deutsche Zentren waren an Design und Durchführung beteiligt.
- Imlunestrant führte in der zulassungsrelevanten Subpopulation von EMBER-3 zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. Die Lebensqualiät wurde erhalten.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Imlunestrant nicht gesteigert. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ist niedrig.
- Der IQWiG-Bericht kommt aufgrund methodischer Einwände zu dem Schluss, dass für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten vorliegen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Imlunestrant ist eine weitere, neue, wirksame Option bei Pat. mit metastasiertem HR+/HER2- Mammakarzinom und Nachweis von ESR1-Mutationen unter oder nach endokriner Vortherapie.	
2. Einleitung Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen auf über 70.000/Jahr geschätzt [1]. Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 20% der Patientinnen Fernmetastasen auf. In dieser Situation ist die Therapie in der Regel nicht kurativ. Die kausale Therapie wird von der Biologie der Erkrankung und patientenbezogenen Faktoren bestimmt. Eine kleine Gruppe von Pat. präsentiert sich mit primär metastasiertem Krankheitsbild.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 [2, 3]. Die überwiegende Mehrzahl aller Mammakarzinome sind Hormonrezeptor (HR) positiv und für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) negativ. Bei diesen Erkrankungen werden endokrine und endokrin-basierte Therapien auch im Fall einer Fernmetastasierung an erster Stelle empfohlen. Dennoch kommt es bei fast allen Pat. nach einiger Zeit zu einem progredienten Tumorwachstum unter den endokrin-basierten Therapien. Bei 30-40% der Pat. entsteht unter Therapie mit Aromatase-Inhibitoren eine erworbene endokrine Resistenz. Verantwortlich sind häufig Mutationen im ESR1-Gen [4]. Bei diesen Patientinnen werden innovative Therapiekonzepte, v. a. mit neuen, oralen SERD (Selective Estrogen Receptor Degrader) entwickelt. SERD gehören zu einer Klasse von endokrinen Wirkstoffen, die Antagonisten der ER sind und zugleich den Abbau des ER im Proteasom induzieren. Bisher war Fulvestrant der einzige in Deutschland zugelassene SERD, die Substanz wird intramuskulär appliziert. Der erste zugelassene, orale SERD war Elacestrant [5]. Imlunestrant ist ein weiterer, oral bioverfügbarer SERD. Er ist ein Antagonist des ERα-Wildtyps und des mutierten ERα. Imlunestrant penetriert auch das ZNS.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Aktuelle Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur systemischen Therapie mit Imlunestrant bei Pat. mit HR+/HER2- Mammakarzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Therapie mit Imlunestrant bei Pat. mit fortgeschrittenem/metastasiertem, HR+/HER2-Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	PFÜ[4] (HR[3])	ÜL[5] (HR[3])
EMBER-3, []	HR+/HER2-, nach endokriner Therapie	Fulvestrant / Exemestan	Imlunestrant	661	3,8 vs 5,5[6] 0,87[7] p < 0,001	32,3 vs 37,1 0,86 p = 0,2343
	HR+/HER2-, nach endokriner Therapie, ESR1mut	Fulvestrant / Exemestan	Imlunestrant	256	3,8 vs 5,5 0,62[7] p = 0,0007	23,1 vs 34,5 0,60 p = 0,0043
Dossier	Teilpopulation a1, nach (neo-) adjuvanter Therapie	Fulvestrant / Exemestan	Imlunestrant	53	5,7 vs 11,1 0,51 p = 0,031	22,7 vs 25,4 0,71 p = 0,390
Dossier	Teilpopulation b1, nach Therapie im metastasierten Stadium	Fulvestrant / Exemestan	Imlunestrant	203	3,7 vs 5,5 0,64 p = 0,005	23,2 vs 34,4 0,59 p = 0,015

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
[1] N - Anzahl Pat.; [2] RR – Remissionsrate; [3] HR - Hazard Ratio; [4] PFÜ – Progressionsfreies Überleben; [5] ÜL – Gesamtüberleben; [6]**Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; Imlunestrant wurde im September 2025 von der FDA und im November 2025 für die EU in der Indikation des metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinoms mit ESR1-Mutation, das unter mindestens einer endokrinen Therapielinie progredient.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Imlunestrant **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)** Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den Zulassungsbestimmungen und weitgehend den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2, 3]. Der G-BA hat sich für die Bildung von 4 Subgruppen entschieden: - Geschlecht: Männer machen in Deutschland etwa 1% der Pat. mit Brustkrebs aus. Unter den ESR1-mut. Pat. des Dossiers zur Zulassungsstudie war kein einziger männlicher Patient. - Zeitpunkt der endokrinen Vortherapien: Die endokrine Vortherapie wird zeitlich differenziert zwischen Pat. mit frühem Rezidiv/früher Metastasierung nach (neo-)adjuvanter endokriner Therapie und Pat. mit späterem Rezidiv nach endokriner Vortherapie des metastasierten Rezidivs.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a1) 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie: - Tamoxifen (kommt 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, infrage) - oder - Letrozol oder - Exemestan (kommt nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung infrage) oder - Anastrozol oder

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		- Fulvestrant oder - Everolimus in Kombination mit Exemestan (kommt nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist, infrage) 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 a2) <u>Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach einer (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie</u>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		progredient ist; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie: - Tamoxifen oder - Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) b1) 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 Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie: Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf - Tamoxifen - Letrozol - Exemestan - Anastrozol - Fulvestrant - Everolimus in Kombination mit Exemestan (kommt nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist, infrage)

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) - Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) - Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) - Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant - Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant - Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant b2) <u>Männer 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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Imlunestrant als Monotherapie: 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-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist EMBER-3, eine internationale, multizentrische, offene, dreiarmige Phase-III-Studie: - Arm A: Imlunestrant - Arm B: endokrine Standard-Monotherapie - Arm C: Imlunestrant + Abemaciclib (nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung) Als Standard der endokrinen Therapie wurde Fulvestrant oder Exemestan festgelegt (Arm B). Die Auswertungen zeigen, dass für etwa 95% der Pat. Fulvestrant als Vergleich ausgewählt wurde. Arm C ist nicht Gegenstand der Nutzenbewertung. Insgesamt wurden 874 Pat. in EMBER-3 randomisiert. Das Dossier des pU beschränkt sich auf die 256 Pat. aus Arm A und B, bei denen eine ESR1-Mutation entsprechend der EMA-Zulassung nachgewiesen wurde. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7]. Der finale Datenschnitt für PFÜ erfolgte am 24. Juni 2024, ein weiterer Datenschnitt am 18. August 2025.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. In der Subpopulation a1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Allerdings ist das Gesamtkollektiv mit 53 Pat. zu klein für eine belastbare Aussage. In der Subpopulation b1 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Imlunestrant.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. a1) 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Mortalität *Gesamtüberleben* Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie EMBER-3 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. b1) 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 Mortalität *Gesamtüberleben* Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie EMBER-3 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben** Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Auswertung zeigte eine signifikante Verlängerung in den beiden Subpopulationen a1 und b1. Die Ansprechraten waren kein Endpunkt in EMBER-3.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. a1) 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Morbidität *Progressionsfreies Überleben (PFS)* Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie EMBER-3 dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheits-progression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Progressionsereignisse wurden primär durch Prüfärztinnen oder Prüfarzte gemäß RECIST-Kriterien v.1.1 erhoben. Ergänzend wurde ein retrospektives BICR durchgeführt. Sowohl für das PFS gemäß BICR als auch gemäß Prüfärztin/Prüfarzt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte gemäß RECIST Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patienten-relevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. b1) <u>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</u> <u>Morbidität</u> *Progressionsfreies Überleben (PFS)* Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie EMBER-3 dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheits-progression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Progressionsereignisse wurden primär durch Prüfärztinnen oder Prüfarzte gemäß RECIST-Kriterien v.1.1 erhoben. Ergänzend wurde ein retrospektives BICR durchgeführt. Für das PFS gemäß BICR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich beim PFS gemäß Prüfärztin/Prüfarzt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant zeigt. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte gemäß RECIST Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels der validierten, allgemeinen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS erhoben. In Überstimmung mit den publizierten Daten [6-8] zeigten sich nur wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der allgemeine Gesundheitsstatus und die Lebensqualität blieben im Therapieverlauf stabil.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. a1) <u>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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium</u> *Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)* Die Symptomatik wurde in der Studie EMBER-3 mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund der geringen Patientenzahl zur Baseline sowie der sehr früh stark abfallenden Rücklaufquoten des Fragebogens, sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen. *Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)* Der Endpunkt stärkster Schmerz wurde über das Item 3 des BPI-SF erhoben. Aufgrund der geringen Patientenzahl zur Baseline sowie der sehr früh stark abfallenden Rücklaufquoten des Fragebogens, sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Aufgrund der geringen Patientenzahl zur Baseline sowie der sehr früh stark abfallenden Rücklaufquoten des Fragebogens, sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen. <u>Lebensqualität</u> *EORTC QLQ-C30* Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EMBER-3 mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund der geringen Patientenzahl zur Baseline sowie der sehr früh stark abfallenden Rücklaufquoten des Fragebogens sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen. b1) <u>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</u> *Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)* Die Symptomatik wurde in der Studie EMBER-3 mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aufgrund der sehr früh stark abfallenden Rücklaufquoten des Fragebogens, sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen. *Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)* Der Endpunkt stärkster Schmerz wurde über das Item 3 des BPI-SF erhoben. Aufgrund der sehr früh stark abfallenden Rücklaufquoten des Fragebogens, sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen. *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Aufgrund der sehr früh stark abfallenden Rücklaufquoten des Fragebogens, sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen. <u>Lebensqualität</u> *EORTC QLQ-C30* Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EMBER-3 mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund der sehr früh stark abfallenden Rücklaufquoten des Fragebogens sind die Ergebnisse nicht geeignet und werden für die Bewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: DGHO

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Eine Übersicht über die Nebenwirkungen in der Gesamtstudienpopulation findet sich in der aktuellen Publikation [7], siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Nebenwirkungen [7]

<table>
<tr><td>Number of Patients, n (%)</td><td colspan="2">Imlunestrant (n=327)</td><td colspan="2">SOC (n=324)</td></tr>
<tr><td></td><td>Any Grade</td><td>Grade ≥3</td><td>Any Grade</td><td>Grade ≥3</td></tr>
<tr><td>Patients with ≥1 TEAE[a]</td><td>277 (85)</td><td>64 (20)</td><td>274 (85)</td><td>71 (22)</td></tr>
<tr><td>Diarrhea</td><td>74 (23)</td><td>1 (<1)</td><td>40 (12)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Neutropenia</td><td>19 (6)</td><td>9 (3)</td><td>16 (5)</td><td>7 (2)</td></tr>
<tr><td>Nausea</td><td>60 (18)</td><td>1 (<1)</td><td>44 (14)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Anemia</td><td>37 (11)</td><td>7 (2)</td><td>43 (13)</td><td>9 (3)</td></tr>
</table>

</td><td>

Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

a1) 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Aufgrund der oben beschriebenen relevanten Limitationen bei der Erhebung der UEs in der Studie EMBER-3 sind die Daten für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet.

PRO-CTCAE

Gemäß dem Studienprotokoll der Studie EMBER-3 wurden aus dem PRO-CTCAE-System zwei symptomatische UEs erhoben: Diarrhö sowie Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle. Im Studienprotokoll wird das Vorgehen bei der Auswahl der Items nicht erläutert.

Aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses der symptomatischen UEs wird der Fragebogen PRO-CTCAE nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

b1) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren

</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Fatigue	77 (24)	1 (<1)	45 (14)	2 (1)
Vomiting	31 (9)	2 (1)	16 (5)	1 (<1)
Leukopenia	19 (6)	2 (1)	16 (5)	0
Hypercreatininemia	12 (4)	1 (<1)	9 (3)	0
Abdominal pain	33 (10)	1 (<1)	19 (6)	2 (1)
Decreased appetite	28 (9)	1 (<1)	13 (4)	1 (<1)
Thrombocytopenia	18 (6)	3 (1)	17 (5)	5 (2)
AST increased	42 (13)	3 (1)	41 (13)	3 (1)
ALT increased	34 (10)	1 (<1)	34 (10)	2 (1)
Arthralgia	49 (15)	2 (1)	49 (15)	1 (<1)
Related to study treatment	165 (50)	17 (5)	106 (33)	6 (2)

Erkrankung nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte, progredient ist

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet.

PRO-CTCAE

Gemäß dem Studienprotokoll der Studie EMBER-3 wurden aus dem PRO-CTCAE-System zwei symptomatische UEs erhoben: Diarrhö sowie Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle. Im Studienprotokoll wird das Vorgehen bei der Auswahl der Items nicht erläutert.

Aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses der symptomatischen UEs wird der Fragebogen PRO-CTCAE nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<table><tr><td>Patients who discontinued study treatment due to AE</td><td>15 (5)</td><td>4 (1)</td></tr></table> Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥3 lag bei 20,0% im Imlunestrant- und bei 22% im Standard-Arm. Nebenwirkungen, die unter Imlunestrant häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren vor allem Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen lagen bei **5%** bei Imlunestrant vs **1**% im Kontrollarm.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG übernimmt die ZVT und die Subgruppenbildung des G-BA. Der Bericht ist sehr detailliert und beschäftigt sich intensiv mit vielen Teilaspekten. Zusammenfassend wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial in dieser unverblindeten Studie als hoch eingestuft. Daraus wird abgeleitet, dass die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht verwertbar sind und sich damit auch für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben ein hohes Verzerrungspotenzial ergibt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Imlunestrant anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9]. ESMO-MCBS v1.1 Imlunestrant 3 (Gesamtstudie EMBER-3) Eine Bewertung der Subpopulation entsprechend der EMA-Zulassung liegt nicht vor.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	6. Kombinationstherapie Imlunestrant wird als Monotherapie und regelhaft nicht in Kombinationstherapien eingesetzt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7. Diskussion Bei Pat. mit metastasiertem, HR+/HER2- Mammakarzinom mit Progress unter endokrin-basierter Therapie besteht weiterhin ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren: <u>Fokus auf molekulargenetisch definierte Hochrisiko-Pat.</u> Das Auftreten von ESR1-Mutationen ist ein ungünstiger prognostischer Faktor während einer endokrinen Therapie. Die Fokussierung der Evaluation neuer Arzneimittel auf diese Risikopopulation ist sinnvoll. Insbesondere die neue Generation von SERD wird präferentiell bei diesen Pat. evaluiert. Dazu gehören u. a. (alphabetische Reihenfolge): - Elacestrant: von EMA und FDA zugelassen - Camizestrant: von FDA zugelassen, positive Empfehlung des CHMP der EMA - Giredestrant: bisher nicht zugelassen - Imlunestrant: von EMA und FDA zugelassen - Vepdegestrant: von der FDA zugelassen	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Inluriyo mit dem Wirkstoff Imlunestrant. Imlunestrant ist indiziert zur Behandlung erwachsener 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. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen hinsichtlich des Geschlechts (Frauen; Männer) und der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (adjuvant; lokal fortgeschritten/metastasiert) unterschieden. a1) <u>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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA unterschiedliche Mono- und Kombinationstherapien als alternative Vergleichstherapien bestimmt, u.a. Letrozol, Fulvestrant oder Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Fokus auf diese Risikopopulation wird nicht zuletzt in EMBER-3 bestätigt. <u>Design der Studie – aktueller Standard</u> EMBER3 ist eine hochwertige, randomisierte Phase-III-Studie. Als Standard im Kontrollarm wurde von den meisten Prüfärzt*innen Fulvestrant verwendet. Die Injektion ist schmerzhaft. Ein Kontrollarm mit einem ebenfalls schmerzhaften Placebo ist nicht möglich. Das Studiendesign wurde auch von deutschen Ethikkommissionen akzeptiert. Kritisch ist anzumerken, dass die Therapie im Jahr 2026 vielfältiger ist. Abhängig von der Vortherapie werden vor allem Kombinationen mit CDK4/6 Inhibitoren empfohlen, wenn diese nicht vorher eingesetzt wurden. <u>Subgruppenbildung - allgemein</u> Die von den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften aufgestellten inhaltlichen Kriterien für die Bildung von Subgruppen/Subpopulationen sind [10]: - klinische Relevanz - Präspezifikation in den Zulassungsstudien - Rationale (biologisch, klinisch)	Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EMBER-3 vor, in der Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan verglichen wurde. Es liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen. Die Ergebnisse zur Symptomatik, dem stärksten Schmerz und Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen, nicht verwertbar. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. Aus den Ergebnissen der Studie EMBER-3 lassen sich aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl sowie der wenigen verwertbaren Auswertungen nur sehr begrenzt Aussagen für die Erstliniensituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten. In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für diese Teilpopulation ein Zusatznutzen nicht belegt ist. a2) <u>Männer 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; bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium</u>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- ausreichende Inzidenz für eine Bewertung. <u>Subgruppenbildung – Männer</u> Männer machen in Deutschland etwa 1% der Pat. mit Brustkrebs aus. Häufige Risikofaktoren in dieser Gruppe sind Pat. mit Klinefelter-Syndrom (47, XXY) und Pat. mit BRCA-1/2-Mutationen. Erfahrungen mit dem SERD Fulvestrant zeigen Wirksamkeit bei Männern [11]. Die Zulassungsbehörden sind diesen Erfahrungen gefolgt und haben Imlunestrant auch für Männer mit Brustkrebs zugelassen. Eine eigene Subgruppenbildung ist nicht sinnvoll. <u>Subgruppenbildung - Zeitpunkt der endokrinen Vortherapien</u>: Pat. mit frühem Rezidiv sind eine besondere Risikopopulation, insbesondere Pat. mit Resistenzbildung während der Phase der adjuvanten, endokrinen Therapie. Erfreulicherweise ist diese Population klein. Biologisch sind diese Pat. nur wenig unterschiedlich von den Pat., die nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erleiden. Die Bildung einer solch kleinen Subpopulation ist interessant, aber in der wissenschaftlichen Auswertung nur wenig aussagekräftig. Diese Analysen sind Hypothesen-regenerierend, aber nicht ausreichend über eine Bewertung.	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Tamoxifen oder Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen keine Daten vor. Daher gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für diese Teilpopulation ein Zusatznutzen nicht belegt ist. b1) <u>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</u> Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf unterschiedliche Mono- und Kombinationstherapien, u.a. Tamoxifen, Exemestan, Fulvestrant, Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EMBER-3 vor, in der Imlunestrant gegenüber einer endokrinen Therapie unter Auswahl von Fulvestrant oder Exemestan verglichen wurde. Es liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse vor, welche einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant (nur eine Patientin erhielt Exemestan) zeigen. Die Ergebnisse zur Symptomatik, dem stärksten Schmerz und

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Weitere Endpunkte</u> In EMBER-3 wurde weitere sekundäre Endpunkte evaluiert. Hier gehören - PFÜ2 - Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie - Zeit bis zur Progression im ZNS Die Ergebnisse bestätigen die Daten des PFÜ. <u>Nebenwirkungen - Sicherheit</u> Das Nebenwirkungsspektrum entspricht dem Profil dieser Substanzklasse. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen liegt bei 5%, eine niedrige Rate im Vergleich zu anderen Therapieoptionen wie Chemotherapie. Imlunestrant ist eine neue, wirksame Option bei Pat. mit metastasiertem HR+/HER2- Mammakarzinom und Nachweis von ESR1-Mutationen unter oder nach endokriner Vortherapie.	Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund von bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stark abfallenden Rücklaufquoten und der Tatsache, dass relevante Anteile an Patientinnen nicht in die Analyse eingehen, nicht verwertbar. Die Daten zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der relevanten Limitationen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie EMBER-3 für die quantitative Bewertung des Nutzens von Imlunestrant gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet. Unter Berücksichtigung der Ausführungen im EPAR der EMA sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften zu den Nebenwirkungen von Imlunestrant wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Nebenwirkungen den Vorteil im Gesamtüberleben infrage stellen. Dennoch ist die Abwägung von Nutzen und Schaden für Imlunestrant deutlich erschwert. In der Gesamtabwägung wird aufgrund der vorliegenden, insgesamt stark eingeschränkten Datenlage ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft. b2) <u>Männer 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</u>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon, Fulvestrant sowie Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol). Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen keine Daten vor. Daher gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für diese Teilpopulation ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie - metastasiertes Mammakarzinom. Status April 2026. Kommission Mamma | Leitlinien & Empfehlungen | Leitlinien & Stellungnahmen | AGO - Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html
4. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al.: The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. Cancer Cell 34:427-438 e6, 2018. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.08.008
5. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P et al.: Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol 40:3246-3256, 2022. DOI: 10.1200/JCO.22.00338
6. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML et al.: Imlunestrant with or without abemaciclib in advanced breast cancer. N Engl J Med 392:1198-1202, 2025. DOI: : 10.1056/NEJMoa2410858
7. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML et al.: Imlunestrant with or without abemaciclib in advanced breast cancer: updated efficacy results from the phase III EMBER-3 trial. Ann Oncol 37:532-543, 2026. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.11.018
8. Curigliano G, O'Shaughnessy J, Bidard FC et al.: Patient-reported outcomes and qualitative interviews in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the phase III EMBER-3 trial. ESMO Open 11:106945, 2026. DOI: I: 10.1016/j.esmoop.2026.106945
9. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO
10. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf
11. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D et al.: Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. Breast Cancer Res Treat 149:269-275, 2015. DOI: 10.1007/s10549-014-3240-z

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Imlunestrant (D-1313)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Juli 2026

von 13.59 Uhr bis 14.40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Rechsteiner

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Sanden

Frau PD Dr. Korfel

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS)**:

Herr Prof. Hartkopf

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)/ Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V (DGGG)**:

Herr Prof. Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Pfeiffer

Herr Mehlig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Sobel

Herr Fecker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Kleimann

Herr Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Sendelbeck

Frau von Salisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Frenoy

Frau Seiler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Menarini Stemline Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Deichmann

Frau Dr. Hofstetter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Dr. Welte

Frau Dr. Prasad

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 13:59 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu der mündlichen Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir beschäftigen uns jetzt mit Imlunestrant in der Indikation ER-positives, HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom mit aktivierender ESR1-Mutation. Es handelt sich um eine Nutzenbewertung zur Markteinführung.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Juni 2026. Wir haben schriftliche Stellungnahmen erhalten von Lilly Deutschland, dem pharmazeutischen Unternehmer, von den weiteren pharmazeutischen Unternehmern: Eisai, Roche Pharma, Daiichi Sankyo Deutschland, AstraZeneca, MSD Sharp & Dohme, Gilead Sciences und Menarini Stemline Deutschland, von den Fachgesellschaften: der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein: Frau Dr. Rechsteiner, Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Sanden und Frau PD Dr. Korfel, für die Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf, für die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Schmidt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann, für Eisai Frau Pfeiffer und Herr Mehlig, für Roche Pharma Frau Dr. Sobel und Herr Fecker, für Daiichi Sankyo Deutschland Frau Dr. Kleimann und Herr Dr. Schneider, für AstraZeneca Frau Sendelbeck und Frau von Salisch, für MSD Sharp & Dohme Frau Frenoy und Frau Seiler, für Menarini Stemline Deutschland Frau Deichmann und Frau Hofstetter, für Gilead Sciences Herr Dr. Welte und Frau Dr. Prasad sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Frau Professor Kretschmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Meine Damen und Herren, einen schönen guten Nachmittag! Wir sprechen heute über Imlunestrant bei Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation bei Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten hatten und darauf progredient geworden sind. Bevor ich meine Einführung beginne, stellt sich wie üblich das Team vor, das für Ihre Fragen mit mir hier vor Ort ist. Dafür übergebe ich zuerst an Frau Rechsteiner.

Frau Dr. Rechsteiner (Lilly): Mein Name ist Juliane Rechsteiner, ich bin bei Lilly als Market Access Managerin für das Produkt Imlunestrant verantwortlich. Damit übergebe ich an meine Kollegin, Frau Dr. Korfel.

Frau PD Dr. Korfel (Lilly): Mein Name ist Agnieszka Korfel, ich bin bei Lilly Deutschland seitens Medical Affairs für das Produkt verantwortlich und übergebe an meinen Kollegen, Herrn Sanden.

Herr Sanden (Lilly): Guten Morgen, mein Name ist Louis Sanden, Lilly Deutschland. Es stehe für jegliche Fragen bezüglich der Statistik für dieses Produkt zur Verfügung und darf das Wort wieder an Frau Kretschmer zurückgeben.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. Mein Name ist Beate Kretschmer, ich leite die Abteilung Market Access. – Bei den Patientinnen, die von unserer Zulassung umfasst sind, handelt es sich um Frauen, die unheilbar krank sind. Sie wurden erneut mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert, obwohl sie längere Zeit glaubten, wieder gesund zu sein. Das ist für die Patientinnen ein emotionaler Rückschlag und damit eine sehr belastende Situation für sie und ihre Angehörigen.

Die Frauen sind circa 60 Jahre alt, und deshalb ist zusätzliche Lebenszeit ein hohes Gut. Sie haben Familie mit Kindern und Enkelkindern, zum Teil auch pflegebedürftige Eltern, sind beruflich eingebunden und wollen mehr Zeit, um die Dinge zu tun, die für sie ein normales Leben bedeuten. Es muss das Ziel sein, diesen Frauen ein möglichst langes Überleben bei vergleichsweise guter Lebensqualität zu ermöglichen und ein erneutes Tumorwachstum und eine Chemotherapie so lange wie möglich hinauszuzögern.

Für die Bewertung liegen Ihnen die Daten aus der EMBER-3-Studie, einer international durchgeführten Phase-III-Studie, mit drei Datenschnitten vor. Die Studie wurde 2021 gestartet. In die Studie waren adjuvante und Erstlinienpatientinnen eingeschlossen, die unter einer endokrinen Therapie in der Erkrankung vorangeschritten sind. Die Patientinnen wurden in der Adjuvanz und in der Erstlinie mit einem Aromataseinhibitor behandelt. Sie mussten folglich Fulvestrant erhalten; denn ein Wirkstoff- und Klassenwechsel ist nach den Leitlinien empfohlen und wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als notwendig erachtet. Dieses Vorgehen ist nach G-BA und IQWiG ausreichend, um den individualisierten Therapieansatz hinreichend zu erfüllen.

Die Ergebnisse zeigen, dass Imlunestrant Vorteile für die Erst- und Zweitlinienpatientinnen besitzt. In der Erstlinie sehen wir durchweg numerische Vorteile, in der Zweitlinie sind folgende Effekte signifikant: Imlunestrant verlängert das Gesamtüberleben um fast ein Jahr. Die Patientinnen überleben damit fast doppelt so lange wie unter Fulvestrant. Das ist ein außerordentlicher Effekt und bedeutet für die Frauen, dass sie nach der Diagnose, der Krebs ist zurück, einen wichtigen Wunsch erfüllt bekommen. Sie können mit einer Imlunestrant-Behandlung länger überleben und mehr Zeit mit sich und der Familie haben.

Zusätzlich wird durch die Behandlung mit Imlunestrant die Zeit bis zur ersten Chemotherapie verlängert. Damit müssen Patientinnen erst viel später der erheblichen Toxizität der Chemotherapie ausgesetzt werden, können eine längere Zeit ohne belastende Nebenwirkungen verbringen, die das tägliche Leben deutlich beeinträchtigen. Darüber hinaus berichten die Patientinnen von weniger Schmerzen und davon, dass sie ihre täglichen Aufgaben trotz der Therapie viel besser bewältigen können. Dadurch gewinnen sie wertvolle Zeit mit Familie und Freunden sowie für ihre Hobbys, die ihnen unbeschwerte Momente und Abstand von den Gedanken an die Erkrankung ermöglichen und ihnen mehr Selbstbestimmung im Alltag geben.

Die bisherige Bewertung erkennt die Überlebensvorteile als beträchtlich an. Allerdings werden die signifikanten Effekte auf die Lebensqualität nicht berücksichtigt und das offene Studiendesign kritisiert. Diesem Vorgehen widersprechen wir nachdrücklich. Die EMBER-3-Studie wurde im offenen Design durchgeführt. Dies ist jedoch in diesem Behandlungssetting klinische Studienpraxis. Warum ist das so? Fulvestrant wird mittels einer intramuskulären Injektion verabreicht. Imlunestrant ist jedoch oral verfügbar.

Eine Verblindung wäre nur dann möglich gewesen, wenn die Verumgruppe eine intramuskuläre Placeboinjektion erhalten hätte. Diese belastende Scheintherapie ist ethisch nicht vertretbar und wurde hier nicht angewendet, um eine Verblindung zu erreichen. Darüber hinaus ist nicht ersichtlich, weshalb das offene Studiendesign den Endpunkt Gesamtüberleben negativ beeinflusst haben sollte. Der Tod ist ein objektiver, eindeutig feststellbarer und binärer Endpunkt. Ein relevantes Interpretations- oder Beurteilungsrisiko besteht hier nicht. Eine Herabstufung aufgrund des Studiendesigns ist also nicht gerechtfertigt. Auch sind die Daten zur Lebensqualität in der Bewertung zu berücksichtigen;

denn die Rücklaufquoten sind für eine Studie zum fortgeschrittenen Brustkrebs mit 70 bis 80 Prozent sehr hoch. Im späteren Verlauf verlieren wir einige Patientinnen, was aber nicht überraschend ist, weil viele Patientinnen am Ende bereits einen Progress erlitten hatten und deshalb nicht mehr auf Studientherapie waren. Für die Patientinnen so wichtige Vorteile wie Schmerz und die Fähigkeit, den Alltag besser meistern zu können und Zeit mit Familie, Freunden und für Hobbys zu haben, dürfen hier nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau zeigt sich für Imlunestrant bei Patientinnen in der Zweitlinie klinisch überzeugende und für die Patientinnen hochrelevante Vorteile. In der Erstlinie sehen wir durchweg numerische Vorteile. Zu wissen, dass die Patientinnen fast ein Jahr mehr an Überlebenszeit haben, ist nicht nur klinisch relevant, sondern für die Patientinnen sehr bedeutsam und erfüllt den Wunsch der Frauen nach einem Mehr an Lebenszeit. Diese Lebenszeit verbringen sie schmerzfreier, mit mehr Selbstbestimmung und mehr unbeschwerter Zeit; denn Imlunestrant ist hervorragend verträglich und wird oral verabreicht. Imlunestrant ist das erste Produkt überhaupt, das bei dieser Patientenpopulation einen Überlebensvorteil gezeigt hat, der so bedeutsam ausfällt.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen ist auf der Basis dieser durchweg positiven Effekte beim Gesamtüberleben, der Lebensqualität und der damit verbundenen Bedeutung für die Patientinnen mehr als gerechtfertigt. – Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, für diese Einführung. Ich starte mit einer Frage an die Kliniker. In der Nutzenbewertung wurden verschiedene Limitationen der Studie EMBER-3 beschrieben. Diese betreffen unter anderem den Aspekt, dass die Studienpopulation keine Patientinnen umfasst, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Tamoxifen-Therapie ein Rezidiv aufweisen. Ferner sind von der Studienpopulation keine Patientinnen umfasst, die eine andere Vortherapie als einen Aromataseinhibitor, als Monotherapie oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor, in erster Linie erhalten haben. Davon ausgehend bitte ich Sie zu erläutern, inwieweit die Studienpopulation der EMBER-3-Studie aus Ihrer Sicht dem aktuellen Versorgungskontext entspricht. – Herr Professor Schmidt, bitte.

Herr Prof. Schmidt (AGO DGGG): Liebe Kolleginnen und Kollegen, das ist eine wichtige Frage, die wir uns angeschaut und in unserer Stellungnahme der AGO dementsprechend kommentiert haben. Unter dem Strich muss man sagen, dass das einzelne Patientengruppen sind, die nicht abgebildet sind, zum Beispiel die Patienten, die Tamoxifen erhalten hatten. Nichtsdestotrotz muss man sagen, dass die Studie das Wesentliche der Population abbildet, um die es geht, weil Tamoxifen zunehmend weniger eingesetzt wird. Das Zentrale war bereits gesagt. Wir haben einen sehr eindeutigen Vorteil für das Gesamtüberleben. Wenn man sich die Nebenwirkungsdaten anschaut und in Relation setzt, scheint das offensichtlich mit einem vergleichsweise günstigen Nebenwirkungsprofil einherzugehen. Deshalb waren wir, auch unter Berücksichtigung des oberen 95 Prozent-Konfidenzintervalls, ich glaube, das war 0,86, knapp in unserer Bewertung, summa summarum, bei einem beträchtlichen Zusatznutzen gewesen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Inhaltlich haben wir keine Diskrepanzen. Ich ergänze zwei Punkte: Der eine Punkt ist der, den ich wegen des Protokolls noch einmal erwähne, dass die Studie ursprünglich breiter angelegt gewesen ist und nicht auf die Gruppe gepowert war, die jetzt hier ausgewertet wurde. Aber es passt zu dem, was wir beim Prostatakarzinom diskutiert haben. Wenn Resistenzen auftreten, sind diese genetischen Aberrationen, über die wir hier reden, ESR1-Mutationen, häufig. Damit selektionieren wir eine Gruppe von Frauen heraus, die ein besonders hohes Risiko haben, was wir identifizieren können. Die anderen profitieren nicht davon. Das ist wiederum nicht das, was sich ursprünglich von der Firma in der Studie erhofft worden war.

Aber wir sind biologisch wieder bei einer Subgruppe, die wir gut identifizieren können. Das führt bei uns wiederum dazu, bevor die Frage gleich vom GKV-Spitzenverband kommt, dass die ESMO MCBS-Bewertung nicht dem entspricht, was sich die Firma wünscht, aber auch nicht die gesamte Population abbildet, weil die ESMO-Wertung alles nimmt und nicht nur diese ESR1-positive Gruppe.

Wenn Sie zu Subgruppen fragen, ob alles abgebildet wird – ich glaube, fast. Was uns trotzdem ärgert, und das sage ich deutlich, ist: Ich finde es schwierig, dass die Männer als eigene Subgruppe extra herausgenommen wurden, obwohl fast kein einziger Mann in der Studie randomisiert wurde. Die Gruppe von Männern mit Mammakarzinom ist eine schwierige Gruppe, die, wenn ich es etwas vereinfache, aus drei Subgruppen besteht. Das sind einmal Patienten mit einem erhöhten weiblichen Hormongehalt, das sind XXY-Patienten/ Klinefelter-Syndrom-Patienten, die wir kennen, oder es sind BRCA1-/ BRCA2-Patienten, das sind die, die häufig rezeptornegativ sind, dann bleibt noch eine dritte Gruppe. Die hier auch noch als Subgruppe zu bewerten – ich glaube, man kann es gleich lassen. Wir haben das schon öfter kritisiert. Ich sehe, dass sie biologisch einfach identifizierbar sind, aber zielführend finde ich diese Subgruppenbildung nicht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde, ob es Fragen gibt, die noch nicht von Herrn Professor Wörmann antizipiert worden sind. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich greife den Punkt hinsichtlich des Übertragens der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf. Das IQWiG schlägt den Zusatznutzen in der Teilpopulation 3 nur für die Patientinnen vor, für die Fulvestrant die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie gewesen wäre. Wenn man sich die aktuelle Version der S3-Leitlinie anschaut, dann wird für die Vortherapie in dieser Gruppe die Behandlung mit den CDK4/6-Inhibitoren als Sollempfehlung geführt und würde in der Retherapie faktisch wegfallen. Eine Retherapie mit CDK4/6-Inhibitoren wird nicht empfohlen, sodass die patientenindividuellen Optionen, die wir hier bestimmt haben, in der Praxis zusammenschrumpfen würden.

Dann stellt sich für mich die Frage, ob die Ergebnisse gegenüber Fulvestrant in Bezug auf die anderen antihormonellen Therapieoptionen generalisierbar sind, die im Rahmen der patientenindividuellen Therapie hier bestimmt worden sind – Anastrozol, Exemestan und Letrozol, Tamoxifen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Das ist eine wichtige und gute Beobachtung. Es ist allerdings in der breiten klinischen Praxis so, dass wir in der Regel in der Erstlinie die endokrine Therapieoption Aromataseinhibitor mit den CDK4/6-Inhibitoren kombinieren und dann in den weiteren Therapielinien das Fulvestrant anwenden. Ich glaube, was man im klinischen Kontext beachten muss, ist die generelle Fragestellung: Möchte ich bei der Patientin weiterhin endokrin behandeln? Ich denke, diese Entscheidung sollte von den Studienärzten, bevor man so eine Patientin in der Studie einschließt, berücksichtigt werden. Wenn man diese Frage mit Ja beantwortet, gibt es bis auf die ganz neuen therapeutischen Optionen, über die wir jetzt sprechen, neben dem Fulvestrant nicht sehr viele Optionen, was man da machen kann. Aromataseinhibitor wechseln würde ich definitiv nicht. Wenn eine Patientin bereits Fulvestrant hatte, bin ich mir auch nicht so sicher, ob ich noch einmal einen Aromataseinhibitor in der nächsten Therapielinie geben würde. Das würde ich, glaube ich, eher auch nicht machen. Die einzige valide Möglichkeit ist, vom Aromataseinhibitor auf das Fulvestrant zu wechseln.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Schmidt, bitte.

Herr Prof. Schmidt (AGO DGGG): Das sehe ich eins zu eins genauso wie der Kollege Hartkopf. Das ist in der Linie, um die es geht, die adäquate Standardtherapie. Ich meine, das sind, wie

es angeklungen ist, zu Recht Patientinnen, die erst den Aromatasehemmer und nahezu immer den CDK4/6-Inhibitor gesehen haben. Dennoch werden früher oder später leider nicht wenige Patientinnen progredient. Wenn man aus Nebenwirkungsgründen die Patientin möglichst lange endokrin behandeln lassen möchte, ist Fulvestrant nach wie vor ein absolut adäquater Standard, sodass das Studiendesign sicherlich die Realität widerspiegelt und zusätzlich, auch wenn das sehr offensichtlich ist:

Aber ich sage es noch einmal aus der täglichen klinischen Praxis: Fulvestrant ist ein tolles Medikament, das uns über Jahrzehnte, kann man sagen, begleitet hat. Aber ganz ehrlich, wenn Sie die Patientinnen sehen, die alle vier Wochen eine rechts, eine links bekommen, um es so salopp zu sagen, die tun sich zusehends schwer, wenn das eine längere Therapie ist. Das ist sicherlich ganz banal und praktikabel über den tumorbiologischen Überbau hinaus ein sehr großer Vorteil für diese oralen SERDs, wie das Imlunestrant. – Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, ich nehme mit, dass trotz der sehr breiten patientenindividuellen Therapie auf der Basis der – sagen wir – üblichen Therapiekaskade in der Praxis eigentlich das Gros dieser hier betrachteten Patientinnen mit Fulvestrant abgedeckt werden würde. Ich sehe Nicken. Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Danke schön. – Herr Hastedt vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Wir haben eine Frage zu den Nebenwirkungen. Das IQWiG und die EMA haben die Erhebung und Auswertung der Nebenwirkungen kritisiert. Es bleibt am Ende unklar, ob die als Progressionsereignisse herausgerechneten Nebenwirkungen wirklich einen Progress der Grunderkrankung widergespiegelt haben. Wir haben mitgenommen, dass es ein eher ungewöhnliches Vorgehen war, das Sie in der Studie gewählt haben. Mir ist immer noch nicht klar, mit welcher Begründung Sie das gewählt haben. Ich möchte den pharmazeutischen Unternehmer bitten, dazu auszuführen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Professor Kretschmer, wer soll antworten?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Frau Korfel.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Korfel, bitte.

Frau PD Dr. Korfel (Lilly): In der Tat wurden in der Studie unerwünschte Ereignisse, die durch den Progress der Erkrankung bedingt waren, nicht erfasst, es sei denn, sie waren schwerwiegender, stärker ausgeprägt, als man das durch den Progress vermutet hätte. Dann sollten sie erfasst werden. Das ist kein ungewöhnliches Vorgehen, sondern das sehen wir in den klinischen Studien relativ häufig. Im Studienprotokoll gab es eine Vorgabe, wie die einzelnen Ärzte die unerwünschten Ereignisse zu klassifizieren haben; das heißt, welche eher als unerwünschte Ereignisse therapiebedingt einzustufen waren und welche nicht. Insofern gehen wir davon aus, dass die unerwünschten Ereignisse gut adäquat abgedeckt wurden. Wir sehen das auch an der sehr niedrigen Abbruchrate in dieser Studie. Bezogen auf die 330 Patientinnen, die Imlunestrant bekommen haben, haben nur 14 Patienten abgebrochen. Das spiegelt wider, wie gut verträglich diese Therapie ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Hastedt, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Hastedt: Leider nicht, aber ich habe gesehen, dass sich Frau Nink dazu gemeldet hat.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Nink dazu, bitte. – Herr Jantschak, ich habe Sie nicht vergessen.

Frau Nink: Ich wollte das ein wenig einordnen, weil ich glaube, dass das nicht korrekt beschrieben war. Es ging nicht nur darum, dass der Progress in den UE nicht zu erheben ist,

sondern das war deutlich weiter gefasst, nämlich, dass Signs und Symptoms, also unspezifische Zeichen und Symptome der Erkrankung, nicht erfasst werden sollten, ohne dass das objektiviert wurde. Das lag im Wesentlichen im Ermessen der einzelnen Ärztinnen und Ärzte, welche Ereignisse als UE dokumentiert wurden. Das ist ein Problem, wenn es gar nicht erst erfasst wird. Was nicht erfasst ist, kann man in Auswertungen so oder so nicht berücksichtigen. Das fanden wir hier sehr überraschend, weil wir hier, wie schon diskutiert wurde, in der unverblindeten Studie sind. Das führt dazu, dass wir nicht einschätzen können, ob die UE-Erhebung vollständig ist. Das ist das, was die EMA kritisiert hat. Es geht nicht nur um Progress, sondern es geht generell um Symptome und Anzeichen. Das ist nicht das, was wir üblicherweise sehen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Korfel, bitte.

Frau PD Dr. Korfel (Lilly): Ich wollte dazu ergänzend sagen, im Protokoll wurden die Ärzte dazu angehalten, alles, bei dem sie unsicher sind, ob das therapiebedingt oder krankheitsbedingt ist, was auch immer, als unerwünschtes Ereignis zu dokumentieren. Insofern glauben wir, dass die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse adäquat stattgefunden hat.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Diesbezüglich hat es eine Kritik der EMA gegeben. Selbst die schienen das als ungewöhnlich angesehen zu haben. Ich habe zu diesem Punkt noch eine weitergehende Frage: Betraf das konkret auch die Dokumentation von SUE?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Korfel, bitte.

Frau PD Dr. Korfel (Lilly): Ja, das betraf insgesamt die Dokumentation. Die EMA hat das zwar angemerkt, aber insgesamt wurde kein Verzerrungspotenzial zugunsten oder zuungunsten des anderen Armes gesehen. Insofern halten wir diese Auswertung für eine valide Auswertung. Auch die EMA hat darauf hingewiesen, dass die unerwünschten Ereignisse in der Tat so niedrig waren, dass hier von einer hervorragenden Verträglichkeit auszugehen ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Da gerade wieder von Auswertung gesprochen wurde, noch einmal die Frage: Die SUE wurden nicht vollständig dokumentiert? Das war meine konkrete Frage.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Korfel, bitte.

Frau PD Dr. Korfel (Lilly): Doch, sie wurden vollständig dokumentiert.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Das war eine klare Antwort. Gibt es weitere Fragen? Herr Jantschak, noch einmal.

Herr Dr. Jantschak: Wenn die SUE vollständig dokumentiert wurden, wurden sie auch adäquat ausgewertet? Ich habe das IQWiG so verstanden, dass die SUE nicht vollständig dokumentiert wurden. Man kann, was nicht vollständig dokumentiert wurde, nicht sachgerecht auswerten. Das wäre dann eine Beschränkung. Aber wenn es vollständig dokumentiert ist, könnte es vollständig nach den IQWiG-Vorgaben ausgewertet werden. Vielleicht kann Frau Nink das aufklären.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Zuerst Frau Nink und danach noch einmal Frau Korfel. Bitte.

Frau Nink: Nach den uns vorliegenden Informationen betrifft es alle Arten von unerwünschten Ereignissen, auch SUE.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Korfel, bitte.

Frau PD Dr. Korfel (Lilly): Nach unserer Kenntnis wurden die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet. Insofern wundert es uns, dass das so gesehen wird.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Entweder haben wir unterschiedliche Interpretationen oder man muss dem noch einmal nachgehen. – Gibt es weitere Fragestellungen? Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine weitere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie ist die Diskrepanz zwischen den Angaben zur Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patientinnen bei den MMRM-Analysen und den Responderanalysen zu erklären? Das war auch ein Kritikpunkt des IQWiG, der die Auswertung oder die Akzeptanz der PRO-Analysen beeinflusst hat.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Sanden, bitte.

Herr Sanden (Lilly): Man muss darauf achten, dass die MMRM- und die Zeit-bis-zum-Ereignis-Analyse unterschiedliche Ausgangspunkte haben, dass wir bei der MMRM zwei Punkte gebraucht haben, zunächst den Beginn und dann das Ende, und bei der Zeit-bis-zum -Ereignis-Analyse nur einen Zeitpunkt. Die MMRM setzt einen Ausgangswert voraus und damit sind beide Verfahren – Es ist vielleicht unglücklich im Dossier platziert, aber es sind zwei unterschiedliche Herangehensweisen, um die Frage zu beantworten. Ich hoffe, ich habe etwas mehr Klarheit hineingebracht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Dazu möchte ich gerne etwas ergänzen. Nach meinem Verständnis ist es etwas anders. Sowohl für die MMRM-Analysen als auch für die Responderanalysen war geplant, dass die Patientinnen einen Baselinewert und einen Folgewert benötigen. Sie haben gerade „bis zum Ende“ gesagt. Ich glaube, es geht eher um einen Baselinewert und einen Folgewert. Dann sollten Sie in beide Analysen eingehen. Da haben wir genau die Diskrepanz gesehen, weil das nach unserer Vorstellung die gleichen Patientenzahlen sein müssen.

Sie haben in Ihrer Stellungnahme beschrieben, dass ein Teil dieser Patienten zensiert wurde, wann auch immer. Das konnten wir nicht so richtig erkennen. Letztlich macht es für uns keinen Unterschied, ob die Patienten nicht in die Analyse eingehen oder an Tag 1 beispielsweise zensiert werden, weil sie keinen Wert zu Studienbeginn und/oder keinen Folgewert haben. In dem einen oder anderen Fall können Sie die Analyse nicht informieren. Deshalb haben wir nach wie vor die Situation, dass wir schon zu Beginn sehr schlechte Rückläufe bei den meisten Instrumenten haben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Korfel, bitte.

Frau PD Dr. Korfel (Lilly): Zu dem Punkt schlechte Rücklaufquote: Das IQWiG bezog sich bei dieser Angabe immer auf die Anzahl der Patientinnen, die von Anfang an in die Analyse eingegangen sind. Wir haben die Rücklaufquote immer auf die Anzahl der Patientinnen bezogen, die zu dem Zeitpunkt zur Auswertung zur Verfügung standen, das heißt, die keinen Progress hatten. Deshalb sind die Rücklaufquoten aus unserer Sicht sehr hoch. Die liegen bei 75, 80 Prozent mindestens über ein Jahr, manchmal deutlich länger als über ein Jahr. Wir halten diesen Bezug auf die Anzahl der Patientinnen ohne Progress für sinnvoll. Denn Patientinnen, die einen Progress erlitten bzw. bereits eine andere Therapie bekommen haben, können verschiedene Lebensqualitätseinbußen haben, die nichts mit der Studientherapie zu tun haben. Insofern sehen wir eine gute Rücklaufquote.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass die Lebensqualität in der Studie erhalten bleibt, und wir haben mit Imlunestrant viele Verbesserungen bei einigen Aspekten, sogar die Rollenfunktion, wie die Schmerzen, die schweren unerwünschten Ereignisse, und das alles bei Lebensverlängerung.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich weiß nicht genau, ob wir gerade von den gleichen Zahlen sprechen. Wir haben hier die Situation, dass uns bereits zu Studienbeginn beispielsweise beim EORTC in beiden Fragestellungen mehr als 30 Prozent der Patientinnen in der Analyse fehlen. Um das klarzumachen: Wir schauen erst einmal, wie viele wir überhaupt in der Analyse haben. Dann schauen wir, wie sich die Rücklaufquoten im weiteren Verlauf entwickeln. Das ist hier sehr schnell abnehmend. Dass wir für eine relevante Anzahl an Patientinnen Daten über ein Jahr hätten, davon sind wir sehr weit entfernt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde, ob es weitere Fragen oder Hinweise gibt. Das ist nicht der Fall. Ich bedanke mich bei allen für die konstruktive Diskussion. Frau Kretschmer, Sie haben das letzte Wort, und ich bitte Sie, in die Zusammenfassung für Sie zu gehen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank, Frau Optendrenk. Wir haben über Imlunestrant diskutiert, ein Produkt, das für diese besondere Zulassungspopulation, für die es bisher noch kein Produkt gab, was Overall Survival, also Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt hat, sehr bedeutsame Effekte gezeigt hat. Es ist fast ein Jahr und fast doppelt so viel, wie das, was Fulvestrant leisten kann. Da sind Dimensionen dazwischen. Die Diskussion hat gezeigt, die Patientinnen können davon sehr deutlich profitieren. Es entspricht, wie wir es durchgeführt haben, dem allgemeinen klinischen Studienpraxissetting, sodass wir hier Verzerrungen nur bedingt sehen. Das offene Design ist für das Gesamtüberleben von keinem Nachteil, führt zu keiner Verzerrung. Es ist ein binärer Endpunkt, und damit ist diese Vollwertigkeit des Gesamtüberlebens für einen beträchtlichen Zusatznutzen absolut gerechtfertigt.

Hinzu kommt, dass die Lebensqualität mit weniger Schmerzen und die bessere Alltagskompetenz, das Teilnehmen am Alltag für die Patientinnen einen deutlichen Vorteil haben. Das bedingt, dass die Patientinnen wieder unbeschwert mit dem Tag umgehen können. Sie können mit der Familie, mit Freunden oder ihren Hobbys nachgehen. Wie wichtig ist das gerade bei diesen Patientinnen, die wissen, dass sie nicht mehr geheilt werden können, um hier zu profitieren. Deshalb sehen wir für Imlunestrant im Gesamtpaket einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, auch herzlichen Dank an alle anderen. Wir haben nach diesem langen Anhörungstag viel zu diskutieren. Ich danke Ihnen für den Input, den Sie uns gegeben haben, für Ihre Nachfragen. Ich wünsche Ihnen einen schönen Nachmittag. Herzlichen Dank und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 14:40 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2025-B-097 Imlunestrant

Stand: Juni 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Imlunestrant
[zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen: - Operative Resektion - Strahlentherapie - Ovariektomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Capivasertib: Beschluss vom 03.04.2025 - Elacestrant: Beschluss vom 02.05.2024 - Abemaciclib: Beschlüsse vom 19.05.2022 und 15.06.2023 - Palbociclib: Beschlüsse vom 18.05.2017, 21.03.2019 und 15.12.2022 - Ribociclib: Beschlüsse vom 04.07.2019 und 20.08.2020 - Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18.02.2021 - Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020 - Talazoparib: Beschluss vom 20.11.2020
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Imlunestrant N.N. Inluriyo	Anwendungsgebiet: Imlunestrant ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung erwachsener 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.
Antiöstrogene	
Elacestrant L02BA04 Oserdu	ORSERDU wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.
Fulvestrant L02BA03 Faslodex	Faslodex ist angezeigt als • Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: - die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder - mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. • in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die Kombinationstherapie mit Palbociclib mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon-(LHRH)-Agonisten kombiniert werden.
Tamoxifen L02BA01 Nolvadex	Metastasierendes Mammakarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Toremifen L02BA02 Fareston	First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.
Aromataseinhibitoren (nicht-steroidal)	
Anastrozol L02BG03 Arimidex	Arimidex ist angezeigt für die: • Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.
Letrozol L02BG04 Femara	• First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. • Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.
Aromataseinhibitoren (steroidal)	
Exemestan L02BG06 Aromasin	• Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.
Gestagene	
Megestrolacetat L02AB01 Megestat	Megestat ist angezeigt: • zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rekurrente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern
Medroxyproges-teronacetat L02AB02 MPA Hexal	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: • metastasierendes Mammakarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	
Leuprorelin L02AE02 Enantone-Gyn	Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Goserelin L02AE03 Zoladex	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Proteinkinase-Inhibitoren	
Abemaciclib L01EF03 Verzenios	Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Alpelisib L01EM03 Piqray[1]	Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie.
Capivasertib L01EX27 TRUQAP[1]	TRUQAP in Kombination mit Fulvestrant ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie (siehe Abschnitt 5.1). Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte TRUQAP plus Fulvestrant mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon(LHRH)-Agonisten kombiniert werden. Bei Männern sollte die Anwendung eines LHRH-Agonisten gemäß aktueller klinischer Standardpraxis in Betracht gezogen werden.

[1] Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Everolimus L01EG02 Afinitor	Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom: Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
Palbociclib L01EF01 IBRANCE	IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs: • in Kombination mit einem Aromatasehemmer • in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Ribociclib L01EF02 Kisqali	Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
PARP-Inhibitoren	
Olaparib L01XK01 Lynparza	Mammakarzinom Lynparza wird angewendet als: • Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Talazoparib L01XK04 Talzenna	Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-097 (Beratung nach § 35a SGB V) Imlunestrant

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	16. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 31
Referenzen 34

Abkürzungsverzeichnis

a/mBC	advanced/metastatic breast cancer
ABC	Advanced breast cancer
AEs	Adverse events
AI	aromatase inhibitor
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDK	Cyclin-dependent kinase
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ER	Estrogen receptor
ESR1	Estrogen receptor 1
ET	Endocrine therapy/endocrine treatment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER 2	Human epidermal growth factor 2
HR	Hazard Ratio
HR	Hormone receptor
HRQoL	health-related quality of life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meyer
LABC	Locally advanced breast cancer
LoE	Level of Evidence
MBC	Metastatic breast cancer
NAC	Neoadjuvante Chemotherapie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
pCR	Pathologisch komplette Remission
PFS	Progression-free survival
PR	Progesterone receptor
PTEN	phosphatase and tensin homolog
RCT	Randomized controlled trials
RR	Relatives Risiko
RWE	real world evidence
SERD	selective estrogen receptor degrader
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEAEs	treatment emergent adverse events
TRIP	Turn Research into Practice Database
VTE	Venous thromboembolism
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die für eine endokrine Therapie geeignet sind.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.startpage.com*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 31.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 6959 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Brain E et al., 2024 [1].

Palbociclib in Older Patients with Advanced/Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review

Fragestellung

The aim was to systematically review evidence from both clinical trials and real-world studies for palbociclib treatment outcomes in older patients with HR+/HER2− advanced/metastatic breast cancer (a/mBC). Older patients are often underrepresented in clinical trials, and real-world evidence (RWE) will enrich the analysis of palbociclib outcomes in this subgroup of patients.

Methodik

Population:

- older patients (aged 60 years and older based on the United Nations definition for older population)
- with HR+/HER2− a/mBC

Intervention/Komparator:

- palbociclib

Endpunkte:

- efficacy/effectiveness, safety, health-related quality of life (HRQoL), and patient-reported outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library
- inception through May 4, 2023
- Google Scholar was used for gray literature searches; targeted searches […] relevant conferences covering the previous 2-year period

Qualitätsbewertung der Studien:

- The modified Jadad scale was used to evaluate quality of RCTs
- Newcastle-Ottawa scale (NOS) was used to assess quality of observational studies

Hinweis: Aufgrund der erwarteten Heterogenität der Studien wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse aus den randomisiert kontrollierten Studien dargestellt.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 publications reporting results from seven RCTs

Charakteristika der Population/Studien:

Supplementary Table 1. Characteristics of included studies

First author, year of publication	Study name/database	Study phase/design	Study treatment timeframe	Study population	Study treatment; comparator	Older patients sample size (received PAL; did not receive PAL)
RCTs						
Takahashi M, 2020 [17]	–	Phase 2	6/24/2014 to 2/9/2015	Postmenopausal women with ER+/HER2− ABC	1st line PAL + LET; –	16 (16; –)
Albanell J, 2022 [18]	FLIPPER	Phase 2	Feb 2016 to Jan 2018	Postmenopausal women with HR+/HER2− ABC	1st line PAL + FUL; PBO + FUL	92 (47; 45)
Martin M, 2021 [22]; Martin M, 2022 [21]	PEARL	Phase 3	Mar 2014 to Jul 2018	Postmenopausal patients with HR+/HER2− MBC	Any line PAL + EXE or FUL; capecitabine	109 (56; 53)
Finn RS, 2016-1 [19]; Finn RS 2020 [20]; Rugo HS, 2018 [27]	PALOMA-1	Phase 2	12/22/2009 to 5/12/2012	Postmenopausal women with ER+/HER2− ABC	1st line PAL + LET; LET	76 (37; 39)
Finn RS 2016-2 [23]; Rugo HS, 2019 [24]; Finn RS 2022 [29]; Rugo HS, 2018 [27]	PALOMA-2	Phase 3	Feb 2013 to Jul 2014	Postmenopausal women with ER+/HER2− ABC	1st line PAL + LET; PBO + LET	262 (181; 81)
Turner NC, 2018 [25]; Rugo HS, 2018 [27]	PALOMA-3	Phase 3	10/7/2013 to 08/26/2014	HR+/HER2− ABC	Any line PAL + FUL; PBO + FUL	129 (86; 43)
Verma S, 2016 [26]	PALOMA-3	Phase 3	10/7/2013 to 08/26/2014	HR+/HER2− ABC	Any line PAL + FUL; PBO + FUL	NR (50; NR)
Xu B, 2022 [28]	PALOMA-4	Phase 3	3/23/2015 to 08/31/2020	ER+/HER2− ABC	1st line PAL + LET; PBO + LET	38 (14; 24)

Qualität der Studien:

- Study quality of the 11 full-text RCT publications assessed using the modified Jadad scale showed a median (range) score of 6 (4.5–8).

Studienergebnisse:

PFS

In three RCTs, PFS was significantly improved with palbociclib (plus fulvestrant in FLIPPER; plus letrozole in PALOMA-1 and PALOMA-2) in the first-line setting compared with control treatment (fulvestrant in FLIPPER; letrozole in PALOMA-1 and PALOMA-2) in both older and younger patients [18, 19, 24]. In PALOMA-3, PFS was significantly improved with palbociclib plus fulvestrant regardless of line of therapy compared with placebo plus fulvestrant among patients aged < 65 years and 65–74 years but not in those ≥ 75 years; however, there were only 33 patients included in the ≥ 75 years subgroup in that analysis [27]. In PEARL, an RCT with a chemotherapy control arm, palbociclib plus ET (exemestane or fulvestrant) regardless of line therapy showed similar PFS benefit compared to capecitabine in both younger and older patients [22].

a

Study	Age subgroup; n	Intervention, median PFS (95% CI) mo	Control, median PFS (95% CI) mo	HR (95% CI)	*P* value
Takahashi M, 2020	< 65 years; 26	31.9 (13.8-NE)	–	–	
	≥ 65 years; 16	43.0 (20.5-NE)	–	–	
FLIPPER	< 65 years; 97	–	–	0.62 (80% CI: 0.43–0.90)	For interaction: 0.54
	≥ 65 years; 92	–	–	0.51 (80% CI: 0.34–0.75)	
PALOMA-1	< 65 years; 89	18.8 (12.8-26.1)	7.7 (2.8-10.9)	0.315 (0.184–0.539)	
	≥ 65 years; 76	26.2 (12.6-NE)	12.9 (5.7-22.2)	0.505 (0.269–0.948)	
PALOMA-2	< 65 years; 404	23.2 (19.3-27.6)	13.7 (11.0-16.6)	0.55 (0.43–0.70)	< 0.0001
	≥ 65 years; 262	30.6 (27.6-NE)	19.1 (11.0-30.4)	0.60 (0.43–0.86)	< 0.005
PALOMA-1 and -2	< 65 years; 493	22.0 (19.2-24.8)	12.3 (10.5-13.8)	0.50 (0.40–0.64)	< 0.001
	65-74 years; 256	27.5 (24.2-NE)	21.8 (16.3-31.3)	0.66 (0.45–0.97)	< 0.016
	≥ 75 years; 82	NR (19.2-NE)	10.9 (4.9-24.9)	0.31 (0.16–0.61)	< 0.001
PALOMA-3	< 65 years; 392	10.9 (9.1-11.3)	5.4 (3.5-7.3)	0.59 (0.46–0.75)	< 0.001
	65-74 years; 96	16.1 (12.0-NE)	3.7 (1.9-5.3)	0.27 (0.16–0.48)	< 0.001
	≥ 75 years; 33	13.6 (7.5-NE)	7.4 (1.9-NE)	0.59 (0.19–1.8)	< 0.18
PALOMA-4	< 65 years; 302	–	–	0.602 (0.463–0.783)	< 0.001
	≥ 65 years; 38	–	–	1.247 (0.585–2.657)	0.713
PEARL	< 65 years; 196	–	–	1.10 (0.79–1.55)	0.566
	≥ 65 years; 109	–	–	1.06 (0.65–1.72)	0.814



OS

In PALOMA-3, older patients who received palbociclib showed an OS benefit compared with fulvestrant monotherapy control arm, whereas younger patients did not show an OS benefit [25]. In PALOMA-2, the secondary endpoint of OS was numerically longer in patients who received palbociclib compared with the control arm; however, the results were not statistically significant. OS was similar in older patients who received palbociclib versus the control arm (hazard ratio 0.871, 95% confidence interval [CI] 0.624–1.216) [29]. In PALOMA-1, although not statistically significant, OS results were similar in both younger and older patients who received palbociclib [20]. In PEARL, similar OS was seen in younger and older patients, but OS was not different in both age subgroups compared to the control treatment [21].

b

Study	Age subgroup; n	Intervention, median OS (95% CI) mo	Control, median OS (95% CI) mo	HR (95% CI)	*P* value
PALOMA-1	< 65 years; 89	41.8 (28.1-54.6)	35.7 (27.1-48.0)	0.83 (0.51-1.36)	
	≥ 65 years; 76	37.5 (31.4-50.1)	34.4 (26.2-50.5)	0.97 (0.57-1.67)	
PALOMA-2	< 65 years; 404	53.3 (47.0–60.8)	54.4 (44.8–60.2)	1.007 (0.772–1.314)	
	≥ 65 years; 262	58.6 (49.8–66.7)	47.4 (36.2–60.4)	0.871 (0.624–1.216)	
PALOMA-3	< 65 years; 392	31.4 (27.4-39.3)	29.7 (24.0-38.0)	0.91 (0.70-1.20)	For interaction: 0.04
	≥ 65 years; 129	39.7 (30.7-47.0)	23.8 (20.0-33.8)	0.52 (0.33-0.82)	
PEARL	< 65 years; 391	–	–	0.94 (0.73-1.20)	0.613
	≥ 65 years; 210	–	–	1.02 (0.72-1.45)	0.917



Fig. 2 Progression-free survival (**a**) and overall survival (**b**) in RCTs. *CI* confidence interval, *HR* hazard ratio, *mo* months, *NE* not estimable, *OS* overall survival, *PFS* progression-free survival, *RCT* randomized controlled trial

Treatment Discontinuation

Three RCTs reported treatment discontinuation data for older patients who received palbociclib. In PALOMA-1, treatment discontinuation rate due to AEs was 13% (six of 46) in younger patients and 16.2% (six of 37) in older patients [19]. In the pooled PALOMA

analysis, treatment discontinuation rate due to treatment-emergent AEs (TEAEs) was 1.6% (nine of 568), 5.4% (12 of 221), and 6.0% (five of 83) in patients aged < 65 years, 65−74 years, and ≥ 75 years, respectively [27].

Safety

AE data by age subgroups (younger vs older patients) were reported from three RCTs [19, 27]. In PALOMA-1, the incidence of grade 3/4 AEs was similar in the two age groups (80.4% in < 65 years vs 73.0% in ≥ 65 years) [19]. In the pooled PALOMA analysis, no new safety concerns were identified in older patients. In older patients, hematological TEAEs occurred more frequently in patients receiving palbociclib versus comparator; however, most of these were grade 1 or 2, except for neutropenia and leukopenia [27]. In patients aged ≥ 75 years, myelosuppression was more common; however, incidence of grade 3 or higher AEs was similar across age groups [27].

Health-Related Quality of Life

Data on HRQoL outcomes by age subgroups (younger versus older patients) were reported in two RCTs (Table 3). Among patients receiving palbociclib in PALOMA-2, there was no significant deterioration in well-being scale or total Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B) scores in patients aged 65−74 and ≥ 75 years [27]. Similarly, in PALOMA-3, patients aged 65−74 and ≥ 75 years maintained global quality of life (QoL) and did not show significant differences between treatment arms in functioning or symptoms, except for appetite loss in patients aged ≥ 75 years, for which a greater deterioration was observed in patients who received palbociclib [27].

Table 3 HRQoL outcomes

Study	HRQoL outcomes in older patients
PALOMA-2	• In patients aged 65–74 and ≥ 75 years, baseline HRQoL scores were similar between treatment groups • No significant deterioration in well-being scale or total FACT-B scores was observed among patients aged 65–74 and ≥ 75 years receiving PAL+LET
PALOMA-3	• In patients aged 65–74 and ≥ 75 years, baseline HRQoL scores were similar between treatment groups • PAL+FUL maintained global QoL and did not show significant differences between treatment groups in functioning or symptoms in either age subgroup, except for loss of appetite in patients aged ≥ 75 years, for which a significantly greater deterioration was observed in patients receiving FUL+PBO (− 0.8 vs 17.9; $P = 0.012$) • A statistically significant delay in deterioration in pain scores was observed with PAL+FUL versus FUL+PBO in patients aged 65–74 years (median 19.6 vs 8.0; HR 0.37; $P = 0.003$) • No significant difference between arms in time to deterioration in pain scores was observed in patients aged ≥ 75 years

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review indicated that palbociclib in combination with ET is an effective and well tolerated treatment while preserving QoL for older patients with HR+/HER2− a/mBC; the clinical benefit profile of palbociclib in older patients in real-world settings was consistent with results seen in clinical trials.

Kommentare zum Review

- Keine Meta-Analyse aufgrund hoher Heterogenität der Studien
- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Luo C et al., 2024 [4].

CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy vs. placebo plus endocrine therapy for HR+/ HER2- advanced breast cancer: a phase III RCTs based meta-analysis

Fragestellung

We compared the antitumor efficacy and adverse effects (AEs) between CDK4/6 inhibitors + ET (CET) and placebo + ET (PET) by conducting a phase III randomized controlled trials (RCTs) based meta-analysis.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with HR+/HER2advanced breast cancer

Intervention:

- CDK4/6 inhibitors + ET, defined as the CET group

Komparator:

- placebo + ET, defined as the PET group

Endpunkte:

- survival, responses, and AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, EMBASE, ScienceDirect, Ovid MEDLINE, the Cochrane Library, and Web of Science
- from their inception until April 1, 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale
- Cochrane Risk of Bias Assessment Tool
- GRADE approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- twenty-six studies from seven RCTs (DAWNA-2, MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, MONARCH-3, PALOMA-2, and PALOMA-4)
- The CET group comprised 2,103 patients, while the PET group comprised 1,463 patients

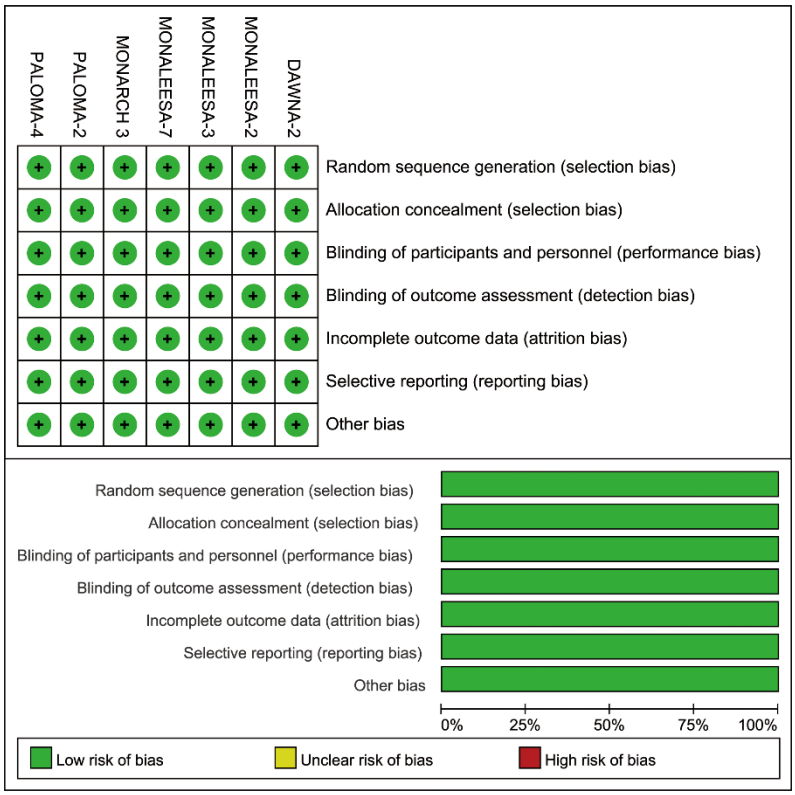
Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Characteristics of the included studies

Study	Register number	Phase	Period	Groups	Patients	Age (Mean, year)	CDK4/6 inhibitor	Endocrine therapy	Menopausal status		ECOG PS			Hormone receptor status		Follow up (months)
									Post-M	Pre-M	0	1	2	ER+	PR+	
DAWNA-2 [9]	NCT03966898	III	2019.07-2020.12	CET group	303	55	Dalpiciclib	Letrozole or Anastrozole	183	120	141	161	0	302	258	21.6
				PET group	153	55			99	54	69	84	0	153	134	
MONALEESA-2 [10,19–23]	NCT01958021	III	2014.01-2015.03	CET group	334	62	Ribociclib	Letrozole	334	0	205	129	0	332	271	80.0
				PET group	334	63			334	0	202	132	0	333	278	
MONALEESA-3 [11,24–26]	NCT02422615	III	2015.06-2016.06	CET group	237	63	Ribociclib	Fulvestrant	237	0	152	92	0	236	173	70.8
				PET group	128	63			128	0	77	44	0	127	88	
MONALEESA-7 [12,27,28]	NCT02278120	III	2014.12-2016.08	CET group	288	43	Ribociclib	Tamoxifen or Letrozole or Anastrozole	0	288	211	75	0	285	249	53.5
				PET group	290	45			0	290	219	67	1	288	248	
MONARCH-3 [13,29–32]	NCT02246621	III	2014.11-2015.11	CET group	328	63	Abemaciclib	Letrozole or Anastrozole	328	0	192	136	0	328	255	70.2
				PET group	165	63			165	0	104	61	0	165	127	
PALOMA-2 [14,33–37]	NCT02246621	III	2013.02-2014.07	CET group	444	62	Palbociclib	Letrozole	444	0	257	178	9	444	-	90.1
				PET group	222	61			222	0	102	117	3	222	-	
PALOMA-4 [15]	NCT02297438	III	2015.03-2020.08	CET group	169	54	Palbociclib	Letrozole	169	0	88	85	0	169	-	52.8
				PET group	171	54			171	0	81	90	0	171	-	

Abbreviations CET: CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy; CDK4/6: Cyclin-dependent kinase 4/6; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; M: Menopausal; PET: Placebo plus endocrine therapy

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

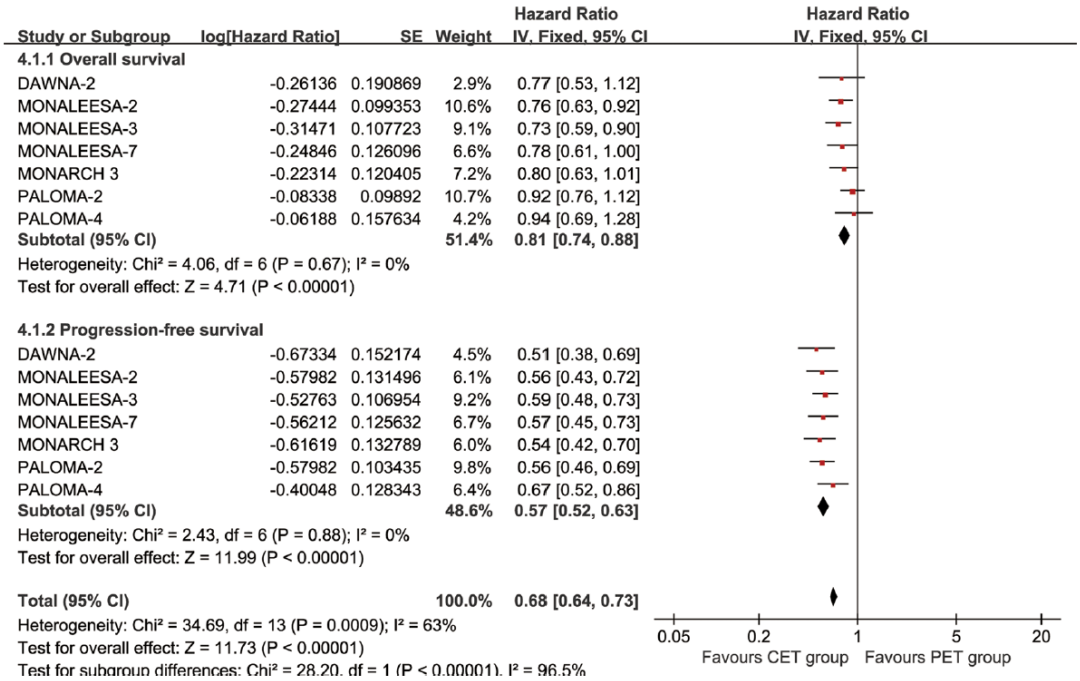


Fig. 2 Forest plots of overall survival and progression-free survival associated with CET group versus PET group

CET: CDK4/6 inhibitors + ET; PET: placebo + ET

Survival (OS and PFS)

The CET group achieved better OS (HR: 0.81 [0.74, 0.88], p < 0.00001) and PFS (HR: 0.57 [0.52, 0.63], p < 0.00001) (Fig. 2). OSR 24–60 m significantly favored the CET group (Figure S2). Meanwhile, PFSR 6–60 m significantly favored the CET group (Figure S3). As survival prolonged, CET also exhibited a growing OS and PFS advantage over PET (Fig. 3).

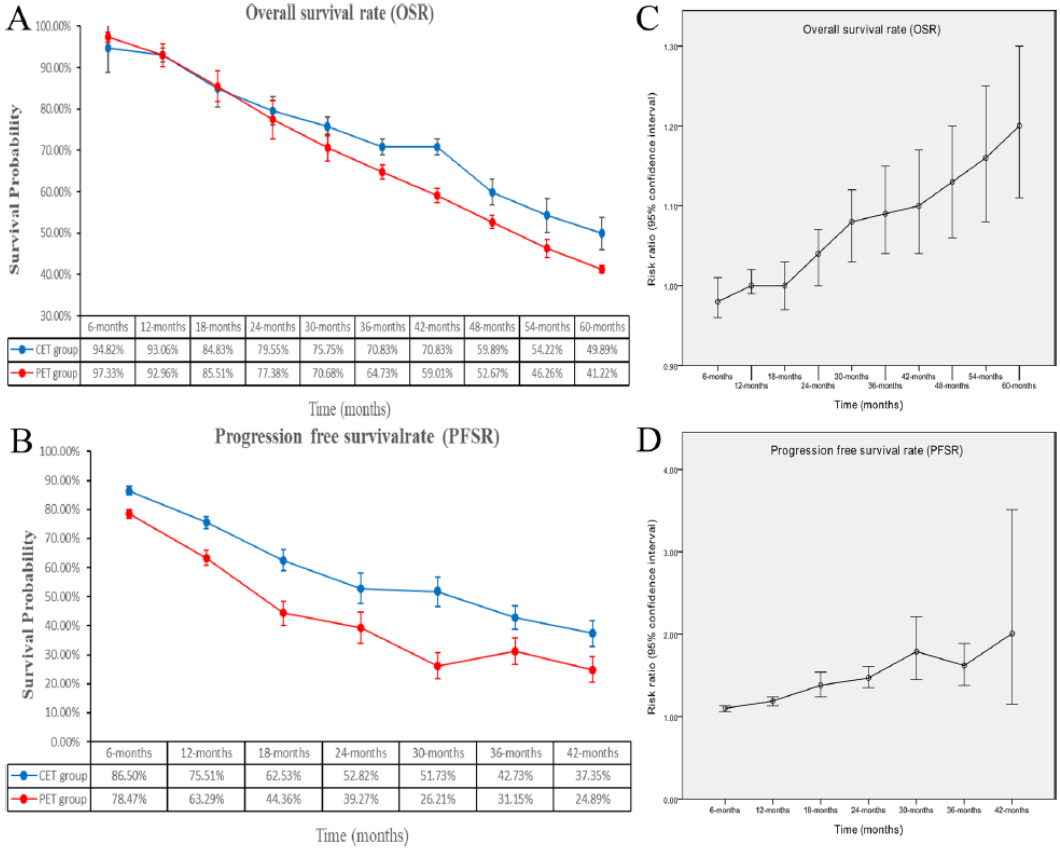


Fig. 3 Comparisons of overall survival rate (6–60 months, **A**: trend of overall survival rate; **C**: trend of risk ratios) and progression-free survival rate (6–42 months, **B**: trend of progression-free survival rate; **D**: trend of risk ratios) associated with CET group versus PET group

CET: CDK4/6 inhibitors + ET; PET: placebo + ET

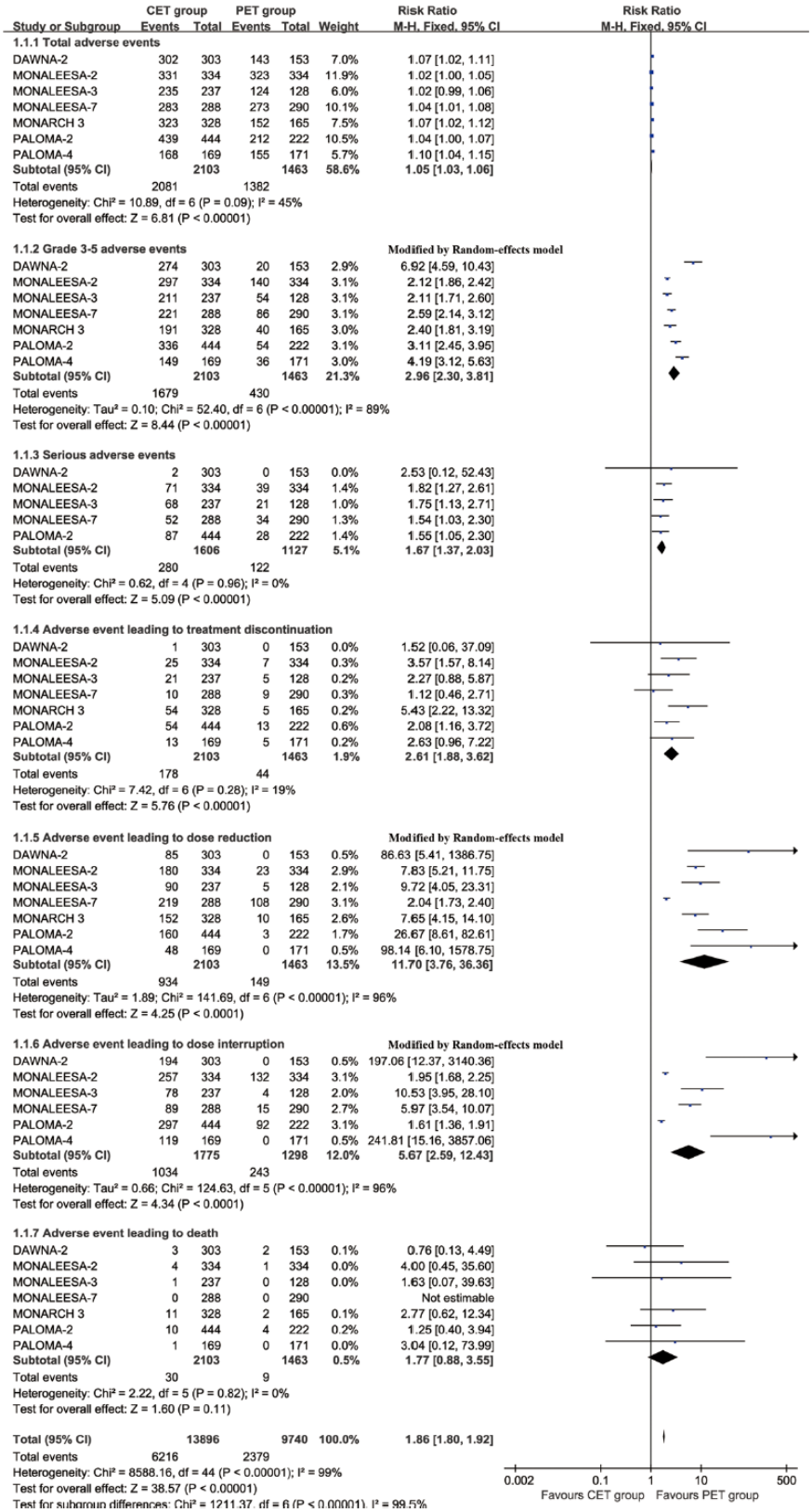
Subgroup analysis of survival (OS and PFS)

We subgroup analyzed survival (OS and PFS) according to Age, Race category, Menopausal status, Hormone receptor status, ECOG PS, Disease-free interval, Metastatic status, CDK4/6 inhibitor therapy partner, ET partner, Previous adjuvant or neoadjuvant ET, Previous ET type, and Previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. OS and PFS generally favored the CET group in all subgroups (Table 2).

Table 2 Subgroup analysis of overall survival and progression-free survival

Subgroups	No. of studies	Overall Survival		No. of studies	Progression-free survival	
		HR (95% CI)	*P*		HR (95% CI)	*P*
Total	7	0.81 [0.74, 0.88]	< 0.00001	7	0.57 [0.52, 0.63]	< 0.00001
Age						
< 65 years	4	0.79 [0.69, 0.91]	0.001	6	0.55 [0.49, 0.62]	< 0.00001
> 65 years	4	0.80 [0.69, 0.94]	0.007	6	0.55 [0.49, 0.62]	< 0.00001
Race category						
Asian	7	0.78 [0.66, 0.93]	0.005	6	0.51 [0.38, 0.70]	< 0.0001
Others	5	0.81 [0.73, 0.91]	0.0004	4	0.61 [0.53, 0.70]	< 0.00001
ECOG PS						
0	5	0.80 [0.67, 0.96]	0.02	7	0.56 [0.50, 0.64]	< 0.00001
1	5	0.78 [0.67, 0.90]	0.0009	7	0.57 [0.50, 0.66]	< 0.00001
Menopausal status						
Postmenopausal	4	0.78 [0.70, 0.88]	< 0.00001	6	0.58 [0.52, 0.64]	< 0.00001
Premenopausal or perimenopausal	1	0.78 [0.61, 1.00]	0.05	2	0.56 [0.45, 0.70]	< 0.00001
Hormone receptor status						
ER positive + PR positive	4	0.80 [0.70, 0.90]	0.0004	4	0.58 [0.50, 0.67]	< 0.00001
Others	4	0.63 [0.51, 0.79]	< 0.0001	4	0.39 [0.29, 0.52]	< 0.00001
Disease-free interval						
De-novo metastatic disease	4	0.69 [0.48, 1.01]	0.06	6	0.50 [0.42, 0.60]	< 0.00001
Existing disease	3	0.89 [0.76, 1.03]	0.12	4	0.58 [0.49, 0.68]	< 0.00001
Number of metastatic sites						
< 3	3	0.77 [0.66, 0.90]	0.001	3	0.59 [0.49, 0.71]	< 0.00001
> 3	5	0.81 [0.70, 0.94]	0.004	5	0.55 [0.47, 0.64]	< 0.00001
Visceral metastases at study entry						
Yes	2	0.81 [0.66, 0.99]	0.04	4	0.61 [0.52, 0.72]	< 0.00001
No	1	0.98 [0.74, 1.30]	0.89	3	0.53 [0.43, 0.65]	< 0.00001
Presence of liver or lung metastases						
Yes	3	0.39 [0.10, 1.58]	0.19	3	0.57 [0.48, 0.67]	< 0.00001
No	3	0.72 [0.60, 0.86]	0.0003	3	0.58 [0.48, 0.71]	< 0.00001
Bone-only disease						
Yes	5	0.72 [0.58, 0.88]	0.002	5	0.50 [0.40, 0.64]	< 0.00001
No	4	0.81 [0.72, 0.91]	0.0004	4	0.59 [0.52, 0.67]	< 0.00001
CDK4/6 inhibitor therapy partner						
Dalpiciclib	1	0.77 [0.53, 1.12]	0.17	1	0.51 [0.38, 0.69]	< 0.00001
Ribociclib	3	0.75 [0.67, 0.85]	< 0.00001	3	0.58 [0.50, 0.66]	< 0.00001
Abemaciclib	1	0.80 [0.63, 1.01]	0.06	1	0.54 [0.42, 0.70]	< 0.00001
Palbociclib	2	0.93 [0.79, 1.09]	0.36	2	0.60 [0.51, 0.70]	< 0.00001
Endocrine therapy partner						
Letrozole	3	0.85 [0.75, 0.97]	0.01	5	0.58 [0.51, 0.65]	< 0.00001
Anastrozole	-	-	-	2	0.51 [0.37, 0.71]	< 0.0001
Fulvestrant	1	0.73 [0.59, 0.90]	0.003	1	0.59 [0.48, 0.73]	< 0.00001
Tamoxifen	1	0.70 [0.47, 1.04]	0.08	1	0.59 [0.39, 0.89]	0.01
Previous adjuvant or neoadjuvant endocrine therapy						
Yes	4	0.81 [0.70, 0.94]	0.005	5	0.57 [0.49, 0.66]	< 0.00001
No	5	0.79 [0.65, 0.96]	0.02	6	0.56 [0.49, 0.65]	< 0.00001
Previous endocrine therapy type						
Selective oestrogenreceptor modulator	2	0.88 [0.68, 1.14]	0.32	5	0.61 [0.51, 0.74]	< 0.00001
Aromatase inhibitors	2	0.58 [0.40, 0.83]	0.003	5	0.56 [0.47, 0.68]	< 0.00001
Previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy						
Yes	3	0.83 [0.70, 0.98]	0.03	3	0.58 [0.48, 0.70]	< 0.00001
No	3	0.79 [0.59, 1.06]	0.11	3	0.53 [0.43, 0.64]	< 0.00001

Abbreviations CET: CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy; CDK4/6: Cyclin-dependent kinase 4/6; CI: Confidence interval; ECOG PS: Participants, Intervention, Control, Outcome and Study design Performance Status; HR: Hazard ratio; PET: Placebo plus endocrine therapy



Toxicity

In summary, the CET group resulted in more total AEs (RR: 1.05 [1.03, 1.06]), grade 3–5 AEs (RR: 2.96 [2.30, 3.81]), serious AEs (RR: 1.67 [1.37, 2.03]), AEs leading to treatment discontinuation (RR: 2.61 [1.88, 3.62]), AEs leading to dose reduction (RR: 11.70 [3.76,

36.36]), and AEs leading to dose interruption (RR: 5.67 [2.59, 12.43]). However, AEs leading to death (RR: 1.31 [1.21, 1.42]) were similar between the two groups (Fig. 5).

In the assessment of any grade AEs, more cases of neutropenia, decreased white blood cell count, leukopenia, nausea, fatigue, diarrhea, anemia, hyponatremia, thrombocytopenia, alopecia, vomiting, hypokalemia, cough, constipation, decreased appetite, abdominal pain, increased blood creatinine, rash, pruritus, urinary tract infection, hypokalaemia, stomatitis, pyrexia, prolonged electrocardiogram QT, dry skin, hypophosphataemia, dysgeusia, and oropharyngeal pain were observed in the CET group (Table S5). The top 5 any grade AEs were neutropenia (74.66%), decreased white blood cell count (49.55%), leukopenia (42.80%), nausea (37.54%), and fatigue (33.56%) (Table 3). Incidence rate of any grade interstitial lung diseases (ILDs) tended to be higher in the CET group without statistical significance (Figure S5).

In the assessment of grade 3–5 AEs, more cases of leukopenia, decreased white blood cell neutropenia, count, increased alanine aminotransferase, anemia, hyponatremia, increased aspartate aminotransferase, thrombocytopenia, diarrhea, fatigue, and decreased appetite were found in the CET group (Table S6). The top 5 grade 3–5 AEs were neutropenia (59.39%), leukopenia (24.11%), decreased white blood cell count (12.99%), hypertension (7.03%), and increased alanine aminotransferase (5.91%) (Table 4). Incidence rate of grade 3–5 ILDs also tended to be higher in the CET group without statistical significance (Figure S5).

Table 3 Any grade adverse events (> 20% in the CET group)

Adverse events	Studies involved	CET group		PET group		Risk ratio [95% CI]	*P*
		Event/total	%	Event/total	%		
Neutropenia	7	1570/2103	74.66%	106/1463	7.25%	10.92 [7.62, 15.65]	< 0.00001
White blood cell count decreased	2	328/662	49.55%	50/499	10.02%	4.93 [1.74, 13.99]	0.003
Leukopenia	7	900/2103	42.80%	79/1463	5.40%	7.41 [5.69, 9.66]	< 0.00001
Nausea	6	726/1934	37.54%	301/1292	23.30%	1.67 [1.47, 1.90]	< 0.00001
Fatigue	6	604/1800	33.56%	359/1310	27.40%	1.18 [1.05, 1.32]	0.003
Diarrhea	7	697/2103	33.14%	288/1463	19.69%	1.51 [1.16, 1.96]	0.002
Anemia	7	670/2103	31.86%	122/1463	8.34%	3.64 [2.57, 5.14]	< 0.00001
Hypercalcemia	1	96/328	29.27%	50/165	30.30%	0.97 [0.73, 1.29]	0.81
Hyponatremia	1	90/328	27.44%	37/165	22.42%	1.22 [0.88, 1.71]	0.24
Thrombocytopenia	4	328/1204	27.24%	27/836	3.23%	7.59 [4.86, 11.86]	< 0.00001
Alopecia	6	472/1800	26.22%	159/1310	12.14%	2.10 [1.78, 2.48]	< 0.00001
Arthralgia	7	550/2103	26.15%	409/1463	27.96%	0.98 [0.88, 1.09]	0.61
Hot flush	4	305/1303	23.41%	275/974	28.23%	0.86 [0.71, 1.05]	0.05
Headache	5	375/1631	22.99%	257/1139	22.56%	1.05 [0.87, 1.26]	0.50
Vomiting	6	436/1934	22.54%	192/1292	14.86%	1.63 [1.18, 2.25]	0.003
Hypokalemia	2	110/497	22.13%	29/336	8.63%	2.25 [1.51, 3.35]	< 0.0001
Hypocalcemia	1	72/328	21.95%	28/165	16.97%	1.29 [0.87, 1.92]	0.20
Cough	5	320/1472	21.74%	201/1145	17.55%	1.21 [1.03, 1.42]	0.02
Aspartate aminotransferase increased	5	308/1422	21.66%	167/1113	15.00%	1.50 [0.94, 2.41]	0.0002
Constipation	5	349/1631	21.40%	182/1139	15.98%	1.37 [1.16, 1.62]	0.0001
Alanine aminotransferase increased	5	301/1422	21.17%	165/1113	14.82%	1.55 [0.90, 2.66]	0.11
Back pain	5	331/1631	20.29%	229/1139	20.11%	1.04 [0.89, 1.21]	0.64

Abbreviations CET: CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy; CI: Confidence interval; PET: Placebo plus endocrine therapy; RR: Risk ratio

Table 4 Grade 3–5 adverse events (> 1% in the CET group)

Adverse events	Studies involved	CET group		PET group		Risk ratio [95% CI]	*P*
		Event/total	%	Event/total	%		
Neutropenia	7	1249/2103	59.39%	20/1463	1.37%	42.16 [20.45, 86.90]	< 0.00001
Leukopenia	7	507/2103	24.11%	7/1463	0.48%	27.95 [12.00, 65.11]	< 0.00001
White blood cell count decreased	2	86/662	12.99%	3/499	0.60%	21.99 [6.99, 69.19]	< 0.00001
Hypertension	3	65/925	7.03%	57/777	7.34%	1.11 [0.79, 1.54]	0.55
Alanine aminotransferase increased	5	84/1422	5.91%	15/1113	1.35%	3.51 [1.31, 9.44]	0.01
Hypokalemia	2	25/497	5.03%	4/336	1.19%	3.06 [0.04, 240.13]	0.62
Anemia	7	105/2103	4.99%	25/1463	1.71%	2.45 [1.54, 3.89]	< 0.00001
Hyponatremia	1	16/328	4.88%	0/165	0.00%	16.65 [1.01, 275.82]	0.05
Aspartate aminotransferase increased	5	54/1422	3.80%	13/1113	1.17%	3.38 [1.84, 6.21]	< 0.0001
Thrombocytopenia	4	33/1204	2.74%	4/836	0.48%	4.45 [1.41, 14.02]	0.001
Diarrhea	7	51/2103	2.43%	10/1463	0.68%	2.53 [1.16, 5.53]	0.0008
Electrocardiogram QT prolonged	3	18/760	2.37%	3/614	0.49%	2.85 [0.81, 9.95]	0.03
Pneumonia	1	6/303	1.98%	1/153	0.65%	3.03 [0.37, 24.94]	0.30
Fatigue	6	33/1800	1.83%	5/1310	0.38%	3.76 [1.62, 8.76]	0.002
Dyspnea	2	13/778	1.67%	5/556	0.90%	1.77 [0.38, 8.34]	0.20
Back pain	5	27/1631	1.66%	9/1139	0.79%	2.10 [0.97, 4.52]	0.03
γ-Glutamyltransferase increased	3	12/760	1.58%	13/614	2.12%	0.72 [0.33, 1.61]	0.52
Vomiting	6	27/1934	1.40%	12/1292	0.93%	1.39 [0.49, 3.91]	0.14
Hypokalaemia	1	4/303	1.32%	0/153	0.00%	4.56 [0.25, 84.14]	0.31
Asthenia	3	13/1035	1.26%	0/665	0.00%	4.66 [0.82, 26.49]	0.04
Abdominal pain	3	13/1060	1.23%	3/677	0.44%	2.19 [0.67, 7.18]	0.16
Blood creatinine increased	2	7/631	1.11%	0/318	0.00%	7.57 [0.43, 131.71]	0.16
Dyspnoea	1	3/288	1.04%	1/290	0.34%	3.02 [0.32, 28.87]	0.34

Abbreviations: CET: CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy; CI: Confidence interval; PET: Placebo plus endocrine therapy; RR: Risk ratio

Anmerkung/Fazit der Autoren

CET appears to outperform PET in HR+/HER2advanced breast cancer, demonstrating improved survival (OS and PFS) and responses. Survival benefits were consistent across most subgroups. However, the increased incidence of AEs, particularly hematologic AEs, requires careful consideration. Due to the limited number and quality of included studies, these conclusions require further validation through high-quality research.

Ravani LV et al., 2024 [7].

Efficacy of Subsequent Treatments After Disease Progression on CDK4/6 Inhibitors in Patients With Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer

Fragestellung

What is the efficacy of different treatment options after disease progression in patients with hormone receptor–positive/ human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer who have been treated with CDK4/6 inhibitors and endocrine therapy (ET)?

Methodik

Population:

- patients with metastatic or advanced HR1 breast cancer who progressed on CDK4/6i plus ET

Intervention/Komparator:

- treated with ET monotherapy, CDK4/6i plus ET, mTOR inhibitors plus ET, chemotherapy, or SERD

Endpunkte:

- PFS or OS with KM curves

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, ASCO, San Antonio Breast Cancer Symposium, and European Society of Medical Oncology
- 2016- December 11, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk of Bias 2 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs
- 10 retrospective cohort studies

Hinweis: Im Folgenden werden nur die Ergebnisse aus den randomisiert kontrollierten Studien dargestellt. Der Einschluss war beschränkt auf Studien, die Ergebnisse zu den Endpunkten OS und PFS als KM Kurven berichteten. Aus den KM Kurven wurden für die Meta-Analysen der vorliegenden Studie die Rohdaten zu OS und PFS extrahiert.

Charakteristika der Population/Studien:

Table S2. Overview of the included RCTs with relevant patient characteristics

Study	*MAINTAIN 2023*	*PALMIRA 2023*		*PACE 2022*		*postMONARCH 2024*		*EMBER 2023*	*VERONICA 2022*	*ELAINE 1 2023*		*PADA-1 2022*
Subsequent tx post CDK4/6I-progression	Ribo 600 mg QD 21/7 + Switched ET Fulv (n=49) or Exe (n= 11)	Palbo 75/100/125 mg QD 3/1 + Letrozole 2.5 mg QD continuous OR Fulv 500 mg IM (1, 15, 29d) monthly	Letrozole 2.5 mg QD continuous OR Fulv 500 mg IM (1, 15, 29d) monthly	Palbo 125 mg PO QD 1-21d in a 28d cycle + Fulv 500 mg IM C1D1,15, then q28d	Fulv 500 mg IM C1D1,15, then q28d	Abemaciclib + Fulv	Fulv	Imlunestrant 200 (n=21) /400 mg (n=51) (RP2D), 42 at ≥600 mg	Fulv 500 mg IM C1D1,15, then q28d	Lasoxifene 5 mg PO daily	Fulv 500 mg IM (1, 15, 29, q4w)	Palbo 125 mg PO QD 1-21d in a 28d cycle + Fulv 500 mg IM C1D1,15, then q28d
N of patients	60	136	62	111*	55	182	186	48 ‡	52	52	51	88
Follow-up, months	18.2	13.2	13.2	23.6	23.6	NA	NA	NA	9.9	NA	NA	28.2
Median age, years	55	59	61	55	58	58	61	63	59	60 §	61 §	62
White	46 (76.7)	NA	NA	87 (78.4)	47 (85.5)	82 (45.0)	82 (44.1)	NA	46 (88.5)	43 (82.7)	42 (82.4)	NA
Premenopausal¶	NA	18 (13.2)	6 (9.7)	24 (21.6)	8 (14.5)	NA	NA	13 (11)	NA	NA	NA	25 (28·4%)
Previous CDK4/6i	Palbo: 52 (86.7) Ribo: 6 (10) Abema: 2 (3.3)	Palbo: 136 (100)	Palbo: 62 (100)	Palbo: 102 (91.9) Ribo: 5 (4.5) Abema: 3 (2.7)	Palbo: 52 (94.6) Ribo: 1 (1.8) Abema: 2 (3.6)	Palbo: 59 Ribo: 34 Abema: 8	Palbo: 59 Ribo: 33 Abema: 8	NA	Palbo: 39 (75.0) Ribo: 13 (25.0)	Palbo: 48 (92.3) Ribo: 3 (5.8) Abema:1 (1.9)	Palbo: 47 (92.1) Ribo: 3 (5.9) Abema:1 (2.0)	Palbo: 88 (100)
Previous ET with CDKi	F: 11 (18.3) Other ET: 49 (81.7)	F: 16 (11.8) Other ET: 120 (88.2)	F: 4 (6.5) Other ET: 58 (93.5)	NA	NA	AI	AI	NA	NA	AI	AI	AI
Previous CDK4/6i tx duration 6-12 months	6-12m: 18 (30.0) >12m: 35 (58.3)	6-12m: 18 (13.2) >12m: 118 (86.6)	6-12m: 10 (16.1) >12m: 52 (83.9)	6-12m: 26 (23.4) >12m: 84 (75.7)	6-12m: 10 (18.2) >12m: 45 (81.8)	29	22	NA	NA	NA	NA	NA
>2 Lines of therapy in the mBC setting	15 (25.0) †	0	0	21 (18.9)	10 (18.2)	0	0	0 ‡	9 (17.3)	3 (5.8)	3 (5.9)	0
ECOG	0: 40 (66.7) 1: 20 (33.3)	0: 90 (66.2) 1: 45 (33.1) 2: 1 (0.7)	0: 31 (50.0) 1: 31 (50.0)	NA	NA	0: 57 1: 43	0: 58 1: 43	0: 72 (63) 1: 42 (37)	0: 31 (59.6) 1: 21 (40.4)	0: 30 (57.7) 1: 21 (40.4)	0: 26 (51.0) 1: 22 (43.1)	0: 50 (56.8%) 1-2: 38 (43.2%)
Visceral metastasis	36 (60.0)	84 (61.8)	37 (59.7)	70 (63.1)	29 (52.7)	62	59	72 (63)	43 (82.7)	13 (25.0)	10 (19.6)	42 (47·7%)
Bone-only metastasis	13 (21.7)	NA	NA	18 (16.2)	4 (7.3)	18	23	NA	1 (1.9)	13 (25.0)	11 (21.6)	NA
PIKCAm	10 (20.4) δ	NA	NA	39 (35.1)	12 (21.8)	NA	NA	NA	14 (30.4)	NA	NA	NA
ESR1m	18 (36.7)δ	NA	NA	55 (49.5)	23 (41.8)	NA	NA	NA	19 (41.3)	52 (100)	51 (100)	88 (100)
PFS Median, months (95% CI)	5.3 (3.0-8.1)	4.9 (3.6-6.0)	3.6 (2.5-4.2)	4.6 (3.6-5.9)	4.8 (2.1-8.2)	6.0 (5.6-8.6)	5.3 (3.7-5.6)	6.5 (3.7-8.3) ‡	1.9 (1.8–3.5)	6.0 (2.8–8.0)	4.0 (2.9–6.0)	12.8 (9.3-14.7)

Data are n (%), unless stated otherwise. n: number; NA: not available; tx: treatment; Ribo: Ribociclib; ET: Endocrine Therapy; Fulv: Fulvestrant; Exe: Exemestane; Palbo: Palbociclib; IM: Intramuscular; PO: Oral; QD: Once daily; C1D1,15: On the first day of the cycle, days 1 and 15; q28d: Every 28 days; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; PIKCAm = mutation of the PIKCA gene; ESR1m = mutation of the ESR1 gene; PFS2: progression-free survival in the 2L treatment; CI: confidence interval. ‡ Data regarding the Imlunestrant 2L post-CDK4/6i subgroup, used for quantitative analyses. * Baseline characteristics were published for 110 patients. ¶All studies included premenopausal women with ovarian suppression treatment. § values reported as mean. † estimated maximum value of patients with >2 lines of therapy in the mBC setting, calculated by summing the patients who had received more than 2 lines of previous endocrine therapy with those who had received chemotherapy. δ PIK3 and ESR1 mutation status available for fulvestrant treated patients only.

Qualität der Studien:

Table S5. Quality assessment for studies included in this systematic review and meta-analysis using: […] risk-of-bias 2 tool for randomized clinical trials (RoB 2) (B).

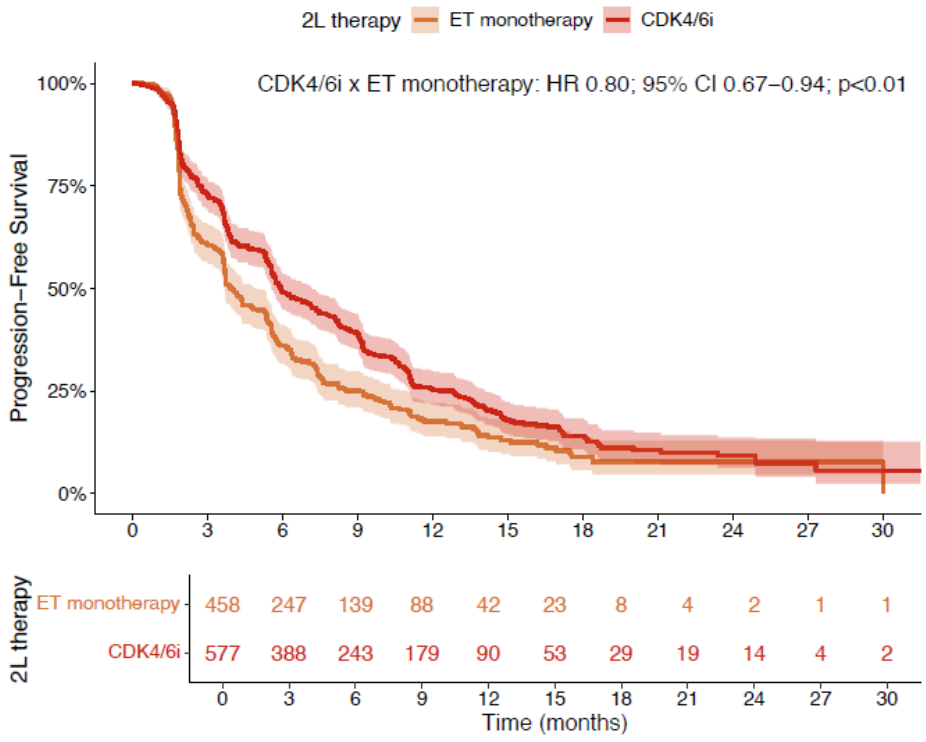
Study	Bias from randomization process	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing outcome data	Bias in measurement of the outcomes	Bias in selection of the reported result	Overall risk of bias
MAINTAIN	Low	Some concerns	Low	Low	Low	Some concerns
PALMIRA	Low	Some concerns	Low	Low	Some concerns	Some concerns
PACE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
ostMONARCH	Low	Low	Low	Low	Low	Low
ELAINE 1	Low	Low	Low	Low	Low	Low
VERONICA	Low	Low	Low	Low	Low	Low
PADA-1	Low	Some concerns	Low	Low	Low	Some concerns
EMBER	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Studienergebnisse:

PFS and OS

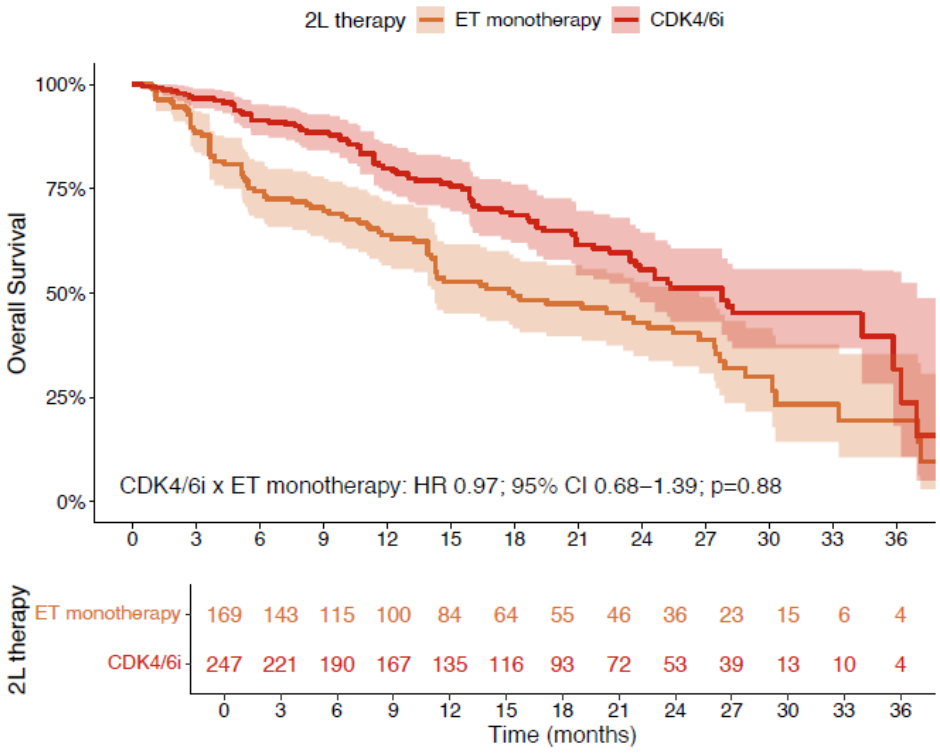
A sensitivity analysis limited to RCTs showed a PFS benefit for maintaining CDK4/6i plus ET compared with ET monotherapy (HR, 0.80 [95% CI, 0.67 to 0.94]; P < .01; Data Supplement, Fig S4), but no significant difference in OS between the two strategies (HR, 0.97, [95% CI, 0.68 to 1.39]; P = .88; Data Supplement, Fig S5).

Figure S4. Sensitivity analysis - Pooled Kaplan-Meier curves of PFS including only data from RCTs



OS

Figure S5. Sensitivity analysis - Pooled Kaplan-Meier curves of OS including only data from RCTs



Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study reveals that continuing CDK4/6i with ET postprogression improves survival compared with ET alone, supporting guidelines against 2L chemotherapy without endocrine resistance or visceral crisis. It underscores the need for tailored strategies on the basis of clinical and biologic profiles. This analysis, to our knowledge, the largest of its kind, addresses a key clinical challenge, offering a comprehensive foundation for guiding future oncologic strategies and trials in aBC care.

Kommentare zum Review

- Die Schlussfolgerungen der Autoren beziehen sich auf die gepoolten Analysen mit Daten aus RCT und retrospektiven Kohortenstudien. In den gepoolten Analysen, welche lediglich Daten aus den RCT beinhalten, zeigte sich ein Vorteil für CDK4/6i mit ET gegenüber ET-Monotherapie für den Endpunkt PFS, nicht aber für das den Endpunkt OS.
- Es liegt ein weiterer SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor: Ramos-Esquivel a et al., 2024 [6]

3.3 Leitlinien

Burstein HJ et al., 2021 [3].

ASCO

Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update

Burstein HJ et al., 2024 [2]

ASCO

Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update

Zielsetzung/Fragestellung

- To update recommendations of the ASCO systemic therapy for hormone receptor (HR)-positive metastatic breast cancer (MBC) guideline.
- 2021:
  - This focused update of the 2016 guideline provides a new recommendation for the use of alpelisib in the treatment of patients with HR-positive MBC; addresses the role of biomarkers in treatment selection for this patient population; and amends prior recommendations concerning the use of CDK4/6 inhibitors in the treatment of these patients. The remaining recommendations from the 2016 guideline are unchanged because there were no new potentially practicechanging data to support substantive revisions
  - […] this guideline provides recommendations for ET and targeted therapy, including CDK4/6 and PI3 kinase inhibition for patients with HR-positive MBC.
- 2024:
  - The CAPItello-291 phase III, double-blind, randomized controlled trial (RCT) evaluating fulvestrant with the AKT pathway inhibitor capivasertib3 and subsequent US Food and Drug Administration approval of capivasertib and a companion diagnostic device on November 16, 2023, constituted strong signals for updating ASCO MBC guidelines

Methodik

<u>Grundlage der Leitlinie</u>

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Keine formalen Konsensusprozesse und ausschließlich internes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Überprüfung der Aktualität nach Signalen durch Leitliniengruppe beschrieben („For this focused update, phase III randomized trials on alpelisib and additional CDK4/6 inhibitors provided the signals“), keine Gültigkeit angegeben.

Recherche/Suchzeitraum:

- Burstein HJ et al., 2021:
  - RCT und Meta-Analysen: January 1, 2016 to December 31, 2020 in PubMed
  - Lebensqualität: January 1, 2016 to Feb 18, 2021 in PubMed
- Burstein HJ et al., 2024: „targeted electronic literature search“, keine weiteren Angaben

LoE

Quality of evidence	
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (eg, balance of benefits *v* harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or direction of this net effect
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better evidence is available

GoR

Strength of recommendation	
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a. strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); b. consistent results, with no or minor exceptions; c. minor or no concerns about study quality; and/or d. the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a. good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b. consistent results with minor and/or few exceptions; c. minor and/or few concerns about study quality; and/or d. the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a. limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); b. consistent results, but with important exceptions; c. concerns about study quality; and/or d. the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation

Sonstige methodische Hinweise

- Die eingeschlossenen RCT wurden mittels Cochrane Risk of Bias Tool bewertet. Es wurde keine Angabe zur Bewertung anderer Studien (z.B. der Meta-Analysen) identifiziert.

Empfehlungen
Aus dem Update 2021

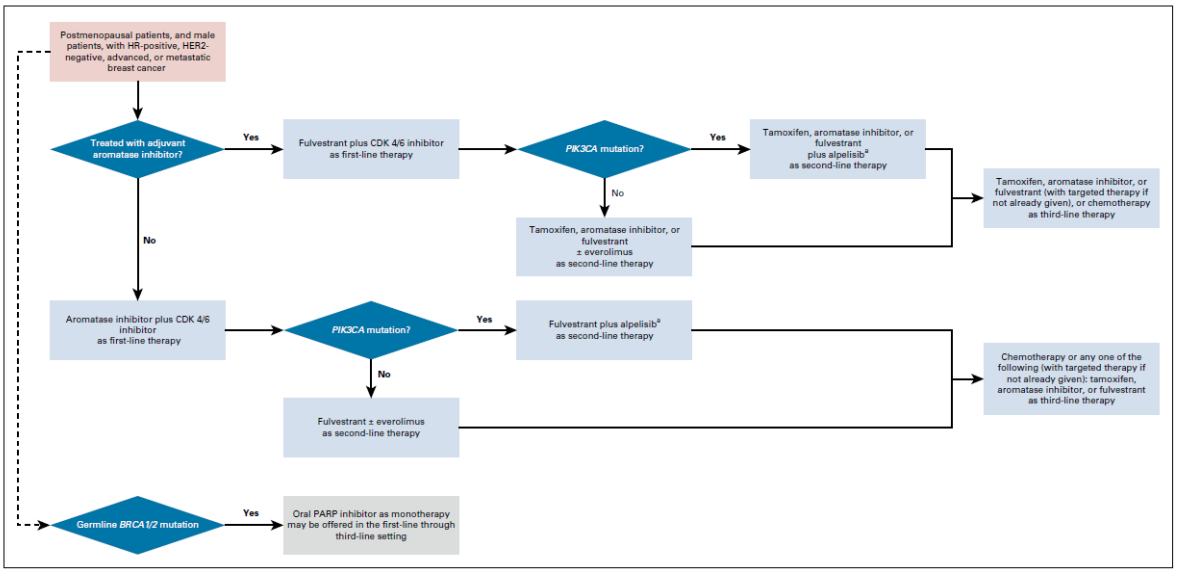


FIG 1. Algorithm for endocrine treatment and targeted therapy for HR-positive, HER2-negative MBC. [a]Patients receiving alpelisib should have laboratory and symptom monitoring weekly for the first 4 weeks of therapy to avoid serious toxicity. CDK, cyclin-dependent kinase; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer.

THE BOTTOM LINE

Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update

Target Population

Women and men with HR-positive, HER2-negative MBC.

Target Audience

Oncology specialists, other health care providers (including primary care physicians, specialists, nurses, social workers, and any other relevant member of a comprehensive multidisciplinary cancer care team), caregivers, and patients.

Methods

An Expert Panel was convened to update clinical practice guideline recommendations based on a systematic review of the medical literature.

UPDATED RECOMMENDATIONS

Clinical Question 1

Should alpelisib be given to postmenopausal women, and to male patients, with HR-positive, HER2-negative, *PIK3CA*-mutated, ABC, or MBC?

Recommendation 1.1. Alpelisib in combination with ET should be offered to postmenopausal patients in combination with fulvestrant, and to male patients, with HR-positive, HER2-negative, *PIK3CA*-mutated, ABC, or MBC following prior ET including an aromatase inhibitor (AI), with or without a CDK4/6 inhibitor. Careful screening for and management of common toxicities are required (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: moderate; Appendix Table A2, online only).

Clinical Question 2

What is the role of biomarkers in treatment selection for patients with HR-positive MBC?

Recommendation 2.1. To guide the decision to use alpelisib in combination with fulvestrant in postmenopausal patients, and in male patients with HR-positive MBC, clinicians should use next-generation sequencing in tumor tissue or cell-free DNA in plasma to detect *PIK3CA* mutations. If no mutation is found in cell-free DNA, testing in tumor tissue, if available, should be used as this will detect a small number of additional patients with *PIK3CA* mutations (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong).

Recommendation 2.2. There are insufficient data at present to recommend routine testing for *ESR1* mutations to guide therapy for HR-positive, HER2-negative MBC. Existing data suggest reduced efficacy of AIs compared with the selective estrogen receptor degrader fulvestrant in patients who have tumor or circulating tumor DNA (ctDNA) with *ESR1* mutations (type: informal consensus; evidence quality: insufficient; strength of recommendation: moderate).

Recommendation 2.3. Patients with metastatic HR-positive but HER2-negative breast cancer with germline *BRCA1* or 2 mutations who are no longer benefiting from ET may be offered an oral poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor in the first-line through to third-line setting rather than chemotherapy (type: evidence-based; benefits outweigh harms; evidence quality: intermediate; strength of recommendation: strong).

Qualifying statements: Small single-arm studies show that oral PARP inhibitor therapy demonstrates high response rates in MBC-encoding DNA repair defects, such as germline *PALB2* mutation carriers and somatic *BRCA* mutations. It should also be noted that the randomized PARP inhibitor trials made no direct comparison with taxanes, anthracyclines, or platinums; comparative efficacy against these compounds is unknown.

Clinical Question 3

What is the role of CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with HR-positive MBC?

Recommendation 3.1. A nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor should be offered to postmenopausal patients and to premenopausal patients combined with chemical ovarian function suppression, and to male patients (with a gonadotropin-releasing hormone analog), with treatment-naïve HR-positive MBC (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong).

Recommendation 3.2. Fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor should be offered to patients with progressive disease during treatment with AIs (or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy) with or without one line of prior chemotherapy for metastatic disease, or as first-line therapy. Treatment should be limited to those without prior exposure to CDK4/6 inhibitors in the metastatic setting (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong).

Additional Resources

More information, including a supplement with additional evidence tables, slide sets, and clinical tools and resources, is available at www.asco.org/breast-cancer-guidelines. The Methodology Manual (available at www.asco.org/guideline-methodology) provides additional information about the methods used to develop this guideline. Patient information is available at www.cancer.net.

Aus dem Update 2024

Recommendation 1.1

The Expert Panel recommends multiple lines of endocrine treatment (ET), frequently paired with targeted agents, with choices informed by prior treatments and by routine testing for activating mutations in ESR1, PIK3CA, or AKT1 or inactivation of PTEN (Table 1). Panelists recommend inclusion of CDK4/6 inhibitor therapy with ET in the first line. Second and third-line therapies reflect targeted options based on tumor genomics. Combining ET with the AKT pathway inhibitor capivasertib is appropriate for tumors harboring PIK3CA or AKT1 mutations or PTEN inactivation while ET combined with the PI3 kinase inhibitor alpelisib is an option for tumors harboring PIK3CA mutations, but not AKT1 mutations. Other options include ET with mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus irrespective of tumor genomics (Table 1). Monotherapy with the oral selective estrogen receptor degrader elacestrant is an option for tumors with ESR1 mutation (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 1.2

There are no comparative efficacy data for choosing a PIK3CA targeted option for those who are potential candidates for capivasertib or alpelisib treatment. For such patients, the Panel recommends selecting the targeted agent based on perceived risk-benefit considerations such as hyperglycemia, diarrhea, or treatment discontinuation for AEs (Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak).

TABLE 1. Treatment Options According to Prior Endocrine Therapy

Line of Therapy	Tumor Genomic Findings	Prior Endocrine Therapy[a]	
		None, tamoxifen only, or no prior recent AI therapy (anastrozole, exemestane, letrozole)	Recurrence on or within recent exposure to AI therapy
First-line treatment		AI + CDK4/6 inhibitor	Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor
Tumor genomic testing[b]			
Second-line treatment	No targetable mutations	Fulvestrant or fulvestrant + everolimus	Fulvestrant + everolimus, or chemotherapy
	ESR1 mutation	Elacestrant, or fulvestrant + everolimus	Elacestrant
	PIK3CA mutation	Fulvestrant + capivasertib, fulvestrant + alpelisib,[d] or fulvestrant	Fulvestrant + capivasertib, or fulvestrant + alpelisib[d]
	AKT1 mutation or *PTEN* inactivation	Fulvestrant + capivasertib, or fulvestrant	Fulvestrant + capivasertib
Third-line treatment and beyond[c]	No targetable mutations or targeted therapy already given	Chemotherapy or further endocrine-based treatments	Chemotherapy or further endocrine-based treatments
	ESR1 mutation	Elacestrant[e] or chemotherapy	Elacestrant[e] or chemotherapy
	PIK3CA mutation	Fulvestrant + capivasertib,[e] or fulvestrant + alpelisib,[d,e] or chemotherapy	Fulvestrant + capivasertib,[e] or fulvestrant + alpelisib,[d,e] or chemotherapy
	AKT1 mutation or *PTEN* inactivation	Fulvestrant + capivasertib,[e] or chemotherapy	Fulvestrant + capivasertib,[e] or chemotherapy

NOTE. ASCO believes that cancer clinical trials are vital to inform medical decisions and improve cancer care and that all patients should have the opportunity to participate.

Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6; CLIA, Clinical Laboratory Improvement Amendments; ER, estrogen receptor; ESR1, estrogen receptor 1; ET, endocrine treatment; PTEN, phosphatase and tensin homolog; SERD, selective estrogen receptor degrader.

[a]All contemporary studies for ER-positive advanced breast cancer have been based on outcomes in postmenopausal women or women who were premenopausal at the time of diagnosis of advanced cancer and then underwent medically induced menopause. For premenopausal women diagnosed with advanced, ER-positive breast cancer, ovarian function suppression should be initiated and then treatment proceeds as in the Table.

[b]Tumor genomic testing includes sequencing for targetable mutations, accomplished through large panel tumor genomic testing in a CLIA-certified laboratory performed on tissue or plasma obtained either at the time of progression or from archival tissue. In addition to selecting patients whose tumors have increased *PIK3CA* or *AKT1* activity because of the presence of activating mutations, it is also important to identify those whose tumors have inactivation of PTEN protein. PTEN inactivation can be identified based on the presence of premature stop codons, frameshift alterations, splice site mutations, *PTEN* homozygous deletion, *PTEN* rearrangements that disrupt protein function, or specific missense mutations (C124R, C124S, G129E, G129V, G129R, R130Q, R130G, R130L, R130P, C136R, C136Y, S170R, and R173C) on next-generation sequencing.

[c]There are few data on the value of older ET options after therapy with modern treatment regimens such as AIs, SERDs, CDK4/6 inhibitors, and/or other targeted agents. In select patients—typically those with indolent cancers, limited disease burden or symptoms, and demonstrated clinical benefit from prior ETs—therapies such as tamoxifen, megestrol acetate, or reintroduction of previously administered treatments may be of clinical value.

[d]Alpelisib is an option for patients with tumors harboring *PIK3CA*-activating mutations but not *AKT1*-activating mutations or PTEN inactivation.

[e]If not previously given.

Moy B et al., 2021 [5].

ASCO

Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Update

Zielsetzung/Fragestellung

The purpose of this guideline update is to gather and examine the evidence published since the 2014 guideline by Partridge et al2 and offer a series of updated recommendations for advanced human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–negative breast cancer, if warranted.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Überprüfung der Aktualität nach Bedarf oder alle 3 Jahre; keine Gültigkeit angegeben.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic review of PubMed (January 1, 2014-February 29, 2020; updated with a targeted search in April 2021)

LoE

Quality of evidence	
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (eg, balance of benefits *v* harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or direction of this net effect
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better evidence is available

GoR

Strength of recommendation	
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a. strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); b. consistent results, with no or minor exceptions; c. minor or no concerns about study quality; and/or d. the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a. good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b. consistent results with minor and/or few exceptions; c. minor and/or few concerns about study quality; and/or d. the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a. limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); b. consistent results, but with important exceptions; c. concerns about study quality; and/or d. the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation

Empfehlungen

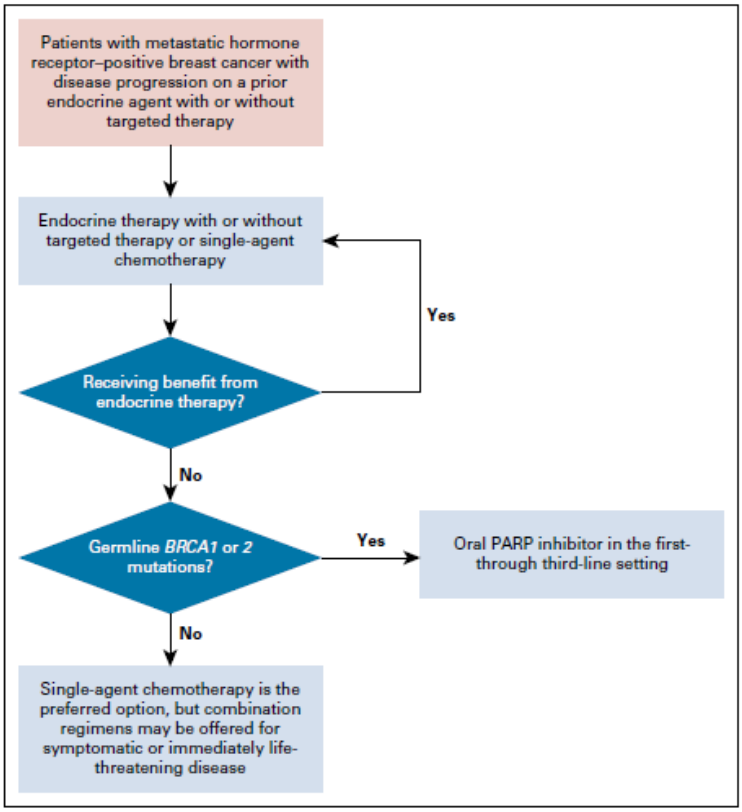


FIG 2. Treatment algorithm for chemotherapy and targeted therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor–negative. HER2, human epidermal growth factor receptor 2; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; PD-L1, programmed cell death ligand-1.

Recommendation 2.1.

Patients with metastatic HR-positive breast cancer with disease progression on a prior endocrine agent with or without targeted therapy may be offered treatment with either ET with or without targeted therapy (refer to the companion ASCO guideline on Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer13 for details) or single-agent chemotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Hintergrundinformation

Practical information. Treatment choice should be based on individualized patient and provider assessment of preferences, risks, and benefits.

Literature update and analysis. The systematic review identified three clinical trials and a meta-analysis addressing optimal therapy for women with metastatic HR-positive breast cancer with progressive disease on a nonsteroidal AI. The phase II BOLERO-63 trial randomly assigned 309 patients whose disease had progressed on nonsteroidal Ais to three treatment regimens: everolimus plus exemestane versus everolimus alone versus capecitabine alone. The primary objective of the study was PFS for everolimus plus exemestane versus everolimus alone. Everolimus plus exemestane improved PFS compared with everolimus alone with hazard ratio of 0.74 (90% CI, 0.57 to 0.97). Everolimus plus exemestane had similar PFS compared with capecitabine with hazard ratio of 1.26 (90% CI, 0.96 to 1.66). The investigators noted potential informative cen- soring between treatment arms and therefore performed a stratified multivariate Cox regression model to account for imbalances in baseline characteristics. This demonstrated a consistent hazard ratio for everolimus plus exemestane versus everolimus (hazard ratio, 0.73; 90% CI, 0.56 to 0.97), but the hazard ratio approached one for everolimus plus exemestane versus capecitabine (hazard ratio, 1.15; 90% CI, 0.86 to 1.52). Grade 3 to 4 adverse events were more frequent with capecitabine (74%; n 5 75) versus everolimus plus exemestane (70%; n 5 73) or everolimus alone (59%; n

5 61). Serious adverse events were more frequent with everolimus plus exemestane (36%; n 5 37) versus ever- olimus alone (29%; n 5 30) or capecitabine (29%; n 5 30).
The phase III randomized PEARL4 trial for patients with metastatic HR-positive breast cancer resistant to AIs enrolled two cohorts. In cohort 1, 296 patients were allocated to palbociclib plus exemestane versus capecitabine. Because of concern regarding acquired ESR1 mutations and resistance to AIs, the protocol was amended and a second cohort of 305 patients were allocated to palbociclib plus fulvestrant versus capecitabine. The trial failed to meet either primary superiority end point, finding that palbociclib plus fulvestrant was not superior to capecitabine (median PFS: 7.5 v 10.0 months; adjusted hazard ratio, 1.13; 95% CI, 0.85 to 1.50), nor was palbociclib plus ET superior to capecitabine in wild-type ESR1 patients (median PFS: 8.0 v 10.6 months; adjusted hazard ratio, 1.11; 95% CI: 0.87 to 1.41). The most frequent grade 3- 4 toxicities with palbociclib plus exemestane, palbociclib plus fulvestrant, and capecitabine were neutropenia (57.4%, 55.7% and 5.5%), hand-foot syndrome (0%, 0%, and 23.5%), and diarrhea (1.3%, 1.3%, and 7.6%), respectively. Palbociclib plus ET demonstrated better QoL compared with capecitabine (adjusted hazard ratio for time to deterioration of global health status 5 0.67; 95% CI, 0.53 to 0.85).
The randomized phase II KCSG-BR15-1018 trial compared safety and efficacy of palbociclib plus ET versus capecita- bine in premenopausal women with HR-positive breast cancer who had progressed on tamoxifen. This study ran- domly assigned 184 premenopausal women to receive ei- ther aromatase inhibitor-ovarian function suppression (AI- OFS) (exemestane plus leuprolide) plus palbociclib versus capecitabine. Treatment with AI-OFS plus palbociclib demonstrated improved PFS compared with capecitabine (20 v 14 months; hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.44 to 0.99). Nonhematologic toxicities were less common with AI-OFS plus palbociclib compared with capecitabine (grade 1-4: diarrhea, 13% v 39%; hand-foot syndrome, 1% v 100%, respectively), but hematologic toxicity was more common (grade $ 3 neutropenia, 64% v 16%, respectively).
A systematic review16 compared ET plus palbociclib versus chemotherapy in metastatic HR-positive disease. In this review, a meta-analysis of 60 randomized controlled trials published from January 2000 to January 2016 demonstrated in the first line, palbociclib plus letrozole showed statistically significant improvements in PFS/TTP versus capecitabine (intermittent: hazard ratio, 0.28; 95% CI, 0.11 to 0.72) and mitoxantrone (hazard ratio, 0.28; 95% CI, 0.13 to 0.61) and trended toward improvements versus paclitaxel (hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.19 to 1.96), docetaxel (hazard ratio, 0.51; 95% CI, 0.14 to 2.03), and other monotherapy or combination agents (hazard ratios ranging from 0.24 to 0.99). In the second line, palbociclib plus fulvestrant showed statistically significant improvements in PFS/TTP versus capecitabine (intermittent: hazard ratio, 0.28; 95% CI, 0.13 to 0.65), mitoxantrone (hazard ratio, 0.26; 95% CI, 0.12 to 0.53), and pegylated liposomal doxorubicin (hazard ratio, 0.19; 95% CI, 0.07 to 0.50) and trended toward improvements versus paclitaxel (hazard ratio, 0.48; 95% CI, 0.16 to 1.44), docetaxel (hazard ratio, 0.71; 95% CI, 0.24 to 2.13), and other monotherapy or combination agents (hazard ratios ranging from 0.23 to 0.89).
Clinical interpretation. The treatment choice between ET with targeted agents such as CDK 4/6 inhibitors, ever- olimus, and alpelesib and single-agent chemotherapy should be based on individualized assessments of risks and benefits, prior treatment response, tumor burden, pace of disease, and patient preferences. Individual considerations should include the robustness of the patient's prior re- sponse to ET, QoL, side effects, comorbid conditions, and out-of-pocket treatment costs. Notably, the results of the systematic review should be interpreted with caution since there were significant limitations, including stage migration and unmeasured variables that might have led to patients enrolling in a chemotherapy rather than an ET clinical trial.

Referenzen

3. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, et al: Everolimus plus exemestane vs everolimus or capecitabine monotherapy for estrogen receptor–positive, HER2-negative advanced breast cancer: The BOLERO-6 randomized clinical trial. JAMA Oncol 4:1367-1374, 2018
4. MartinM, Zielinski C, Ruiz-BorregoM, et al: Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: A phase III randomised controlled trial-PEARL. Ann Oncol 32:488-499, 2020
16. Wilson FR, Varu A, Mitra D, et al: Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 166:167-177, 2017
18. Park YH, Kim TY, Kim GM, et al: Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): A multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 20: 1750-1759, 2019

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025) am 31.03.2025

#	Suchschritt
1	[mh ”Breast Neoplasms”]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Feb 2023
5	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 31.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	“breast neoplasms”[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	#2 AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
4	(#1 OR #3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	((((#4) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
6	breast neoplasms/therapy[majr]
7	(breast[tiab]) OR mamma*[tiab]
8	(#7) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])

#	Suchschritt
9	(#8) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
10	(#6 OR #9) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR ((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
11	(((#10) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
12	(#11) NOT (#5)
13	(#12) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	#12 NOT #13

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 31.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)

- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Brain E, Chen C, Simon S, Pasupuleti V, Pfitzer KV, Gelmon KA.** Palbociclib in older patients with advanced/metastatic breast cancer: a systematic review. Target Oncol 2024;19(3):303-320.

2. **Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL, Biomarker T, et al.** Endocrine and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO rapid recommendation update. J Clin Oncol 2024;42(12):1450-1453.

3. **Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al.** Endocrine Treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2021;39(35):3959-3977.

4. **Luo C, Yu K, Luo X, Lian T, Liu X, Xu W, et al.** CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy vs. placebo plus endocrine therapy for HR+/HER2- advanced breast cancer: a phase III RCTs based meta-analysis. BMC Cancer 2024;24(1):1031.

5. **Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow JR, et al.** Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2021;39(35):3938-3958.

6. **Ramos-Esquivel A, Ramírez-Jiménez I, Víquez-Jaikel A.** Continuation of CDK4/6 inhibition and switching of hormonal therapy after progression on prior CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Cureus 2024;16(11):e73738.

7. **Ravani LV, Calomeni P, Vilbert M, Madeira T, Wang M, Deng D, et al.** Efficacy of subsequent treatments after disease progression on CDK4/6 inhibitors in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. JCO Oncol Pract 2024:Op2400649.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-097

Verfasser	
Institution	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
Datum	6. Juni 2025

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, Östrogenrezeptor 1 (ESR1)-mutiertem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einem endokrinen Therapieschema behandelt wurden Behandlung von erwachsenen Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einem endokrinen Therapieschema behandelt wurden
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung Aktueller Standard bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit HR+/HER2- Mammakarzinom nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer erweiterten endokrinen Therapie mit Einsatz von CDK4/6i ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der - Biologie der Erkrankung - Krankheitsaktivität / Symptomatik - Vortherapie - Komorbidität.

Die zugrundeliegende Evidenz wurde auch in aktuellen Verfahren der frühen Nutzenbewertung präsentiert. Innerhalb der verschiedenen Strategien stehen folgende Arzneimittel zur Verfügung [1-3]:

Entsprechend dem ersten Teil der Fragestellung

- bei endokriner Sensitivität und Nachweis aktivierender *ESR1*-Mutation: Elacestrant [4]

Entsprechend dem zweiten Teil der Fragestellung, falls keine ESR1-Mutation nachgewiesen wurde

- bei Nachweis von *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen: Fulvestrant + Capivasertib, Fulvestrant + Alpelisib [5, 6]
- bei Nachweis von *gBRCA*mut: Olaparib [7, 8] oder Talazoparib [9, 10]
- bei endokriner Sensitivität für alle: Wechsel der endokrinen Therapie: Aromatasehemmer, Fulvestrant, ggf. die Kombination mit GnRH bei prämenopausalen Patientinnen [1-3]
- bei endokriner Sensitivität für alle: Exemestan + Everolimus
- bei endokriner Resistenz für alle: Chemotherapie ggf. in Kombination mit Bevacizumab [1-3]
- bei endokriner Resistenz und nachfolgendem Versagen von mindestens einer Chemotherapie und Nachweis von HER2 niedrig: Trastuzumab Deruxtecan [11]

Bei Konzeption einer Studie für Pat., die nicht für endokrine Therapie geeignet sind, ist eine Definition der Nicht-Eignung und insbesondere der Kriterien für endokrine Resistenz erforderlich [1-3]. Die Optionen sind oben integriert.

Fragestellung

Die Empfehlungen haben sich seit unseren letzten gutachterlichen Expertisen in dieser Indikation nicht grundlegend geändert.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2024. AGO_2024D_26_Therapiealgorithmen_MASTER_schwarz (ago-online.de)
2. ESMO Living Guideline Breast Cancer, ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline | ESMO
3. AWMF Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms".

Registernummer 032-045OL, Juli 2021. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf

4. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P et al.: Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol 40:3246-3256, 2022. DOI: 10.1200/JCO.22.00338
5. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al.: Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 388:2058-2070, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2214131
6. André F, Ciruelos EM, Rubovszky G et al.: Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 380:1929-1940, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
7. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA mutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450
8. Robson ME, Tung N, Conte P et al.: OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 30:558-566, 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz012
9. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al.: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 379:753-763, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1802905
10. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA et al.: Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol Aug 20, 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098
11. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al.: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. Engl J Med 387:9-20, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-097

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	29. April 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, Östrogenrezeptor 1 (ESR1)-mutiertem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einem endokrinen Therapieschema behandelt wurden Behandlung von erwachsenen Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einem endokrinen Therapieschema behandelt wurden
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*
Frage 1 (ESR1-mutiert)**:** • andere endokrine Therapie: Letrozol, Anastrozol, Exemestan oder Fulvestrant kombiniert mit einem CDK4/6-Inhibitor (sofern in Erstlinie kein CDK 4/6-Inhibitor kombiniert mit Aromatesehemmer eingesetzt wurde). • andere endokrine Therapie: Antiöstrogene, Aromatasehemmer (Letrozol, Anastrozol, Exemestan), Fulvestrant, Everolimus in Kombination mit Exemestan. • Elacestrant bei postmenopausalen Patientinnen nach ≥ **zwei** vorausgegangenen Therapielinien, sofern die Vortherapie einen CDK-4/6-Inhibitor beinhaltete. • Kombinations- oder Monochemotherapie bei manifester oder drohender viszeraler Krise. **Frage 2:** Wechsel auf andere endokrine Therapie in Kombination mit einem CDK-4/6-Inhibitor, sofern ein solcher nicht bereits in Erstlinie eingesetzt wurde: • CDK-4/6-Inhibitor kombiniert mit Anastrozol, Letrozol, Exemestan oder Fulvestrant

Wechsel auf andere endokrine Therapie, falls ein CDK-4/6-Inhibitor (regelhaft kombiniert mit einem Aromataseinhibitor) bereits in Erstlinie eingesetzt wurde:

- Tamoxifen
- Everolimus in Kombination mit Exemestan
- Fulvestrant-Monotherapie (nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung)

Bei drohender viszeraler Krise:

- Kombinations- oder Monochemotherapie

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Frage 1:

- Elacestrant ist zugelassen bei fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Mammakarzinom mit Progression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK-4/6-Inhibitors. Die EMERALD-Studie verglich bei Patientinnen nach ein bis zwei durchgeführten endokrinen Therapielinien den Einsatz von Elacestrant mit standardgemäßer endokriner Monotherapie. Im Elacestrant-Arm war das PFS (primärer Endpunkt) signifikant verlängert, die Toxizität signifikant erhöht (1, 3).
  Das Gesamtüberleben war jedoch nur marginal und nicht signifikant verlängert. Eine von zehn Subgruppenanalysen zeigte jedoch bei postmenopausalen Patientinnen nach mindestens zwei vorangegangenen endokrinen Therapielinien eine signifikante und relevante OS-Verlängerung (2). Daher stellte der G-BA für diese Subgruppe einen Anhalt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest (3).
  Nach nur einer Vortherapie bestand hingegen mit einer HR von 1,49 eine tendenzielle Verkürzung der Überlebenszeit (3). Für diese Subgruppe postmenopausaler Patientinnen sowie für prämenopausale Frauen und für männliche Patienten wurde vom G-BA kein Zusatznutzen festgestellt (3).
  Daher kommt Elacestrant als ZVT nur für postmenopausale Patientinnen nach mindestens zwei der oben beschriebenen Therapielinien in Betracht.

Zu Frage 2:

Die Einschätzung zur ZVT entspricht den Leitlinienempfehlungen für Patientinnen ohne therapeutisch angehbare Tumormutationen und folgt den gängigen Leitlinien, insbesondere den in kurzen Abständen aktualisierten NCCN-Guidelines (4).

Referenzliste:

1. Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. JCO 2022; 40(28):3246–56. doi: 10.1200/JCO.22.00338.
2. Stemline Therapeutics B.V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Elacestrant (Orserdu®). Modul 4 A. Tabellen 4-21 und 4-45. Stand: 31.10.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7080/2023_10_31_Modul4A_Elacestrant.pdf.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1-Mutation, nach min. 1 Vortherapie). Beschlusstext und Tragende Gründe. 2. Mai 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1007/#beschluesse.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®). Breast Cancer. Version 4.2025; 17.4.2025. Verfügbar unter (Zugangsdaten erforderlich): https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.