

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Immunestrant (Inluriyo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	36
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium aus RCT	20
Tabelle 1-8: Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	24
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	42
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	42
Tabelle 1-14: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei erhöhter ALT und AST	47
Tabelle 1-15: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen (außer erhöhte ALT und AST)	48
Tabelle 1-16: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Imlunestrant	52

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT1	Protein Kinase B (Isoform 1)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BIRC	Verblindetes Review-Komitee (Blinded Independent Review Committee)
BRCA	Brustkrebs susceptibilitäts gen
CDK4/6	Cyclin-abhängige Kinase 4/6 (Cyclin-Dependent Kinase 4/6)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D VAS	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
ER	Östrogenrezeptor
ESR1	Östrogenrezeptor 1
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2
HR	Hazard Ratio
IL19	Item Library 19
ITT	Intention to Treat
IVD	in vitro-Diagnostikum
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierungshormon-Releasinghormon
mBPI-sf	modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht errechenbar/nicht erreicht
PFS	Progressionsfreies Überleben
PGI-S	Patient's Global Impression of Severity
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SERD	Selektiver Östrogenrezeptor-Degrader (Selective Estrogen Receptor Degrader)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TBL	Gesamtbilirubin (Total Bilirubin)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lilly Deutschland GmbH
Anschrift:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Orteliuslaan 1000 3528BD Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Imlunestrant
Handelsname:	Inluriyo®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50301
Pharmazentralnummer (PZN)	20228366: 200 mg, 56 Filmtabletten
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C50
Alpha-ID	I111628, I102998, I102970, I102971, I102972, I102973, I102999, I102868, I18060

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Inluriyo ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i>-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.^b</p>	09.01.2026	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Teilpopulationen der Frauen: Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor 1; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; LHRH: Luteinisierungshormon-Releasinghormon</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung ^c	
A	Teilpopulation a1) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	<p>Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) • Letrozol • <u>Exemestan</u> (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) • Anastrozol • <u>Fulvestrant</u> • 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 • Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib und Inavolisib (bei Patienten mit Rezidiv unter laufender adjuvanter Endokriner Therapie oder spätestens ein Jahr nach deren Ende und mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung ^c	
		<p><i>PIK3CA</i> Mutation)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elacestrant (bei Patienten mit <i>ESR1</i> Mutation) • Olaparib (bei Patienten mit <i>BRCA</i> Mutation, Patienten die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, oder nicht dafür geeignet gewesen sind und außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen) • Talazoparib (bei Patienten mit <i>BRCA</i> Mutation, Patienten die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, oder nicht dafür geeignet gewesen sind und außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen) • Fulvestrant in Kombination mit Capiwasertib (bei Patienten mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen)
	<p>Teilpopulation a2) Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, <i>ESR1</i>-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium</p>	<p>Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen • Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) • Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib und Inavolisib (bei Patienten mit Rezidiv unter laufender adjuvanter Endokriner Therapie oder spätestens ein Jahr nach deren Ende und mit <i>PIK3CA</i> Mutation) • Elacestrant (bei Patienten mit <i>ESR1</i> Mutation) • Olaparib (bei Patienten mit <i>BRCA</i> Mutation, Patienten die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, oder nicht dafür geeignet gewesen sind und außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen) • Talazoparib (bei Patienten mit <i>BRCA</i> Mutation, Patienten die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, oder nicht dafür geeignet gewesen sind und außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen) • Fulvestrant in Kombination mit Capiwasertib (bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung ^c	
		Patienten mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -Alterationen)
	Teilpopulation b1) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	<p>Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen • Letrozol • <u>Exemestan</u> • Anastrozol • <u>Fulvestrant</u> • 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 • Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib (bei Patienten mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen) • Elacestrant (bei Patienten mit <i>ESR1</i> Mutation) • Olaparib (bei Patienten mit <i>BRCA</i> Mutation, Patienten die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, oder nicht dafür geeignet gewesen sind und außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen) • Talazoparib (bei Patienten mit <i>BRCA</i> Mutation, Patienten die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, oder nicht dafür geeignet gewesen sind und außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen) • Trastuzumab deruxtecan (bei Patienten mit HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung ^c	
	Teilpopulation b2) Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen • Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Agonist • <u>Fulvestrant</u> • Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) • Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib (bei Patienten mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen) • Elacestrant (bei Patienten mit <i>ESR1</i> Mutation) • Olaparib (bei Patienten mit <i>BRCA</i> Mutation, Patienten die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, oder nicht dafür geeignet gewesen sind und außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen) • Talazoparib (bei Patienten mit <i>BRCA</i> Mutation, Patienten die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, oder nicht dafür geeignet gewesen sind und außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen) • Trastuzumab deruxtecan (bei Patienten mit HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Teilpopulationen a1) und b1) der Frauen</p> <p>ER: Östrogenrezeptor; ESR1: Östrogenrezeptor 1; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; BRCA: Brustkrebs susceptibility gene; AKT1: Protein Kinase B (Isoform 1); PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Es haben zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Imlunestrant am 10. November 2022

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Beratungsanforderung 2022-B-209) und am 12. Juni 2025 (Beratungsanforderung 2025-B-097) stattgefunden. Im zweiten Beratungsgespräch vom 12. Juni 2025 hat der G-BA eine Empfehlung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ausgegeben, bei der jedoch noch nicht die wesentlichen Änderungen im Therapiealgorithmus berücksichtigen werden konnten, welche mit der Veröffentlichungen der Aktualisierung der S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms im Dezember 2025 durchgeführt wurden. Aufgrund dessen, hat Lilly eine Aktualisierung der ZVT auf Grundlage des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2025-B-097) und den aktuellen Leitlinien vorgenommen.

Da bei einer Progression der Erkrankung nach oder unter einer vorangegangenen endokrinen Therapie eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, empfohlen wird, überschneiden sich die Kriterien der Patientenpopulation a) und b) stark. Es wird zudem davon ausgegangen, dass prä-/perimenopausale Patientinnen mindestens eine Ovarialsuppression mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analogon erhalten haben und somit mit postmenopausalen Frauen gleichzusetzen sind.

Für Patienten mit Progression nach (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (Teilpopulation a1 und a2) erfordert die Therapiewahl eine individualisierte Betrachtung unter Berücksichtigung zahlreicher Faktoren wie Vortherapie, Ansprechen auf vorherige Behandlungen, Krankheitslast sowie Patientenpräferenzen. Eine starre „Oder“-Verknüpfung einzelner Therapieoptionen wird diesem individualisierten Therapieansatz nicht gerecht und entspricht nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Die Heterogenität der Resistenzmechanismen, sowohl auf Populationsebene mit verschiedenen Alterationen bei unterschiedlichen Patientengruppen als auch innerhalb einzelner Tumoren mit konvergenter Evolution, unterstreicht die Notwendigkeit einer patientenindividuellen Therapiestrategie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a1 und a2 sollte daher als individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der verschiedenen endokrinen Therapieoptionen und deren Kombinationen formuliert werden.

Für alle in Tabelle 1-6 genannten Teilpopulationen betonen die nationalen und internationalen Leitlinien, dass zur rationalen Auswahl der Therapie neben den Hormonrezeptoren auch Keimbahnmutationen in *BRCAl/2*, somatische Mutationen im *ESR1* sowie Alterationen in *PIK3CA*, *AKT1* und *PTEN* berücksichtigt werden sollten. Die aktuelle Evidenz zeigt, dass Resistenzmechanismen gegenüber endokriner Therapie sowohl Östrogenrezeptor (ER)-abhängig (z. B. *ESR1*-Mutationen) als auch ER-unabhängig (z. B. Alterationen in *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *FGFR*, sowie RAS-MAPK-Signalweg) sein können, was eine differenzierte, biomarkergesteuerte Therapieauswahl erfordert. Die Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um mutationsspezifische, zielgerichtete Therapien wie Elacestrant, Capiwasertib, Inavolisib, Olaparib und Talazoparib ist daher unerlässlich, um eine patientenindividuelle Behandlung gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu ermöglichen und das gesamte Spektrum leitliniengerechter Therapieoptionen abzubilden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der vorliegenden Zulassungsstudie EMBER-3 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Behandlung der Kontrollgruppe erfolgte nach Wahl des Prüfpersonals und bestand aus Fulvestrant oder Exemestan für Patienten mit ER-positivem, Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (HER2)-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einem Aromatasehemmer behandelt wurden, mit oder ohne Cyclin-abhängige Kinase 4/6 (CDK4/6)-Inhibitor. Laut Nutzenbewertung und Beschluss zu Capivasertib stellt Fulvestrant als Monotherapie eine geeignete Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation dar. Diese Einschätzung wird durch die Aussage des G-BA im Beratungsgespräch gestützt, wonach bei einer Single-Komparator-Studie die individualisierte Therapie durch einen einzelnen Wirkstoff als alleinige Vergleichstherapie abgebildet werden kann, sofern ein Behandlungswechsel gegenüber der initialen endokrinen Therapie stattgefunden hat. Unter diesen Voraussetzungen ist ein Nachweis des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation möglich. Auf Grundlage der Einschlusskriterien und der Behandlungsauswahl wird die ZVT, bestehend aus Fulvestrant oder Exemestan, für die in Modul 4 dargestellten Teilpopulationen a1 und b1 als adäquat umgesetzt angesehen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Imlunestrant (Inluriyo®) 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, im Vergleich zur ZVT, bestehend aus Fulvestrant/Exemestan, anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Da in der für diese Nutzenbewertung relevanten Studie EMBER-3 keine Daten für Männer mit *ESR1*-Mutationen verfügbar sind, erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan für die folgenden vom G-BA festgelegten Teilpopulationen der Frauen:

- Teilpopulation a1: Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, *ESR1*-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium
- Teilpopulation b1: Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, *ESR1*-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden die verkürzte Schreibweise für die beiden Teilpopulationen verwendet:

- Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium
- Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 30. Januar 2025 (post-hoc definiert) im Modul 4 dargestellt. Der prädefinierte finale Datenschnitt des primären Endpunktes (Progressionsfreies Überleben) vom 24. Juni 2024 befindet sich supportiv im Anhang 4-H und ein Datenschnitt vom 18. August 2025 wird ebenfalls supportiv im Anhang 4-I gezeigt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die für die vorliegende Nutzenbewertung dargestellte Studie ist die zulassungsrelevante Studie EMBER-3, welche die Intervention Imlunestrant mit einer Behandlung mit Fulvestrant oder Exemestan vergleicht. Es handelt sich dabei um eine offene Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial der Studie EMBER-3 wird aufgrund des offenen Designs als hoch eingestuft. Die Ergebnisse für die Teilpopulation a1 (Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) und b1 (Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) werden in Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 zusammenfassend dargestellt. Die Tabellen zeigen die relevanten Ergebnisse des für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnittes vom 30. Januar 2025 im direkten Vergleich zu dem supportiv im Anhang 4-H dargestellten Datenschnitt zum primären Endpunkt vom 24. Juni 2024.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium aus RCT

EMBER-3 ITT-Population (Patientinnen mit ESR1-Mutation)	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (in Monaten) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 24. Juni 2024	Ausmaß des Zusatznutzens	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (Monate) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 30. Januar 2025	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität^a				
Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod	Median: NE [17,35; NE] vs. 21,4 [16,23; NE] HR: 0,65 [0,25; 1,71]; 0,386	Zusatznutzen nicht belegt	Median: 25,4 [21,98; NE] vs. 22,7 [15,77; NE] HR: 0,71 [0,32; 1,56]; 0,390	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod (stratifizierte Sensitivitätsanalyse)	Median: NE [17,35; NE] vs. 21,4 [16,23; NE] HR: 0,77 [0,25; 2,42]; 0,682		Median: 25,4 [21,98; NE] vs. 22,7 [15,77; NE] HR: 0,57 [0,23; 1,43]; 0,233	
Morbidität				
PFS (gemäß Prüfarzt) ^a	Median: 11,1 [4,67; 11,14] vs. 5,7 [2,00; 7,33] HR: 0,48 [0,25; 0,92]; 0,023	Gering	Median: 11,1 [4,67; 13,50] vs. 5,7 [2,00; 7,33] HR: 0,51 [0,28; 0,95]; 0,031	Gering
PFS (gemäß Prüfarzt) ^a (stratifizierte Sensitivitätsanalyse)	Median: 11,1 [4,67; 11,14] vs. 5,7 [2,00; 7,33] HR: 0,43 [0,20; 0,93]; 0,026	Gering	Median: 11,1 [4,67; 13,50] vs. 5,7 [2,00; 7,33] HR: 0,42 [0,19; 0,90]; 0,021	Gering
Progress der Knochenmetastasen ^a	Median: 16,5 [9,23; NE] vs. NE [NE; NE] HR: 0,81 [0,22; 2,98]; 0,751	Zusatznutzen nicht belegt	Median: 20,1 [10,94; NE] vs. NE [NE; NE] HR: 0,82 [0,22; 3,02]; 0,768	Zusatznutzen nicht belegt
Erste nachfolgende Chemotherapie ^a	Median: NE [11,83; NE] vs. NE [9,46; NE] HR: 0,84 [0,29; 2,39]; 0,739	Zusatznutzen nicht belegt	Median: NE [14,69; NE] vs. 22,4 [9,46; NE] HR: 0,61 [0,23; 1,65]; 0,326	Zusatznutzen nicht belegt
Progression im ZNS ^a	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: NE	Zusatznutzen nicht belegt	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: NE	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMBER-3 ITT-Population (Patientinnen mit ESR1-Mutation)	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (in Monaten) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 24. Juni 2024	Ausmaß des Zusatznutzens	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (Monate) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 30. Januar 2025	Ausmaß des Zusatznutzens
Symptomatik				
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥10 Punkte^b</i>				
Übelkeit und Erbrechen	Median: NE [3,71; NE] vs. 3,1 [1,94; 7,39] HR: 0,33 [0,12; 0,90]; 0,019	Gering	Median: NE [3,71; NE] vs. 3,1 [1,94; 7,39] HR: 0,33 [0,12; 0,90]; 0,019	Gering
Alle weiteren Skalen zeigen keine statistische Signifikanz		Zusatznutzen nicht belegt	Alle weiteren Skalen zeigen keine statistische Signifikanz	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz)^b - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥2 Punkte</i>				
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden	Median: 15,7 [2,79; NE] vs. NE [3,71; NE] HR: 0,96 [0,35; 2,66]; 0,952	Zusatznutzen nicht belegt	Median: 15,7 [2,79; NE] vs. NE [3,71; NE] HR: 0,96 [0,35; 2,66]; 0,952	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥15 Punkte				
EQ-5D VAS ^b	Median: 9,3 [3,71; NE] vs. 3,8 [1,94; 7,43] HR: 0,55 [0,23; 1,29]; 0,153	Zusatznutzen nicht belegt	Median: 9,3 [3,71; NE] vs. 3,8 [1,94; 7,43] HR: 0,55 [0,23; 1,29]; 0,150	Zusatznutzen nicht belegt
PGI-S ^b	Median: 5,2 [1,87; 15,70] vs. 3,7 [1,87; NE] HR: 0,83 [0,36; 1,88]; 0,643	Zusatznutzen nicht belegt	Median: 5,2 [1,87; 15,70] vs. 3,7 [1,87; NE] HR: 0,83 [0,36; 1,88]; 0,643	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionskalen) und EORTC IL19 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥10 Punkte^b</i>				
Globaler Gesundheitsstatus	Median: 11,1 [5,59; NE] vs. 3,7 [1,91; NE] HR: 0,38 [0,15; 1,00]; 0,037	Zusatznutzen nicht belegt	Median: 11,1 [5,59; NE] vs. 3,7 [1,91; NE] HR: 0,38 [0,14; 0,99]; 0,035	Zusatznutzen nicht belegt
Alle weiteren Skalen zeigen keine statistische Signifikanz		Zusatznutzen nicht belegt	Alle weiteren Skalen zeigen keine statistische Signifikanz	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMBER-3 ITT-Population (Patientinnen mit ESR1-Mutation)	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (in Monaten) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 24. Juni 2024	Ausmaß des Zusatznutzens	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (Monate) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 30. Januar 2025	Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse^c				
UE (jeglicher Schweregrad, ergänzend dargestellt)	Median: 1,0 [0,95; 2,66] vs. 0,7 [0,13; 0,95] HR: 0,59 [0,32; 1,08]; 0,083	Zusatznutzen nicht belegt	Median: 1,0 [0,95; 2,66] vs. 0,7 [0,13; 0,95] HR: 0,59 [0,32; 1,08]; 0,083	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Median: NE [NE; NE] vs. 8,1 [2,46; NE] HR: 0,24 [0,07; 0,80]; 0,012	Gering	Median: NE [12,12; NE] vs. 8,1 [2,46; NE] HR: 0,31 [0,10; 0,89]; 0,023	Gering
SUE	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: 4,96 [0,61; 40,39]; 0,096	Zusatznutzen nicht belegt	Median: NE [NE; NE] vs. 16,4 [16,43; NE] HR: 2,39 [0,50; 11,55]; 0,262	Zusatznutzen nicht belegt
schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	Median: NE [5,39; NE] vs. NE [8,15; NE] HR: 1,24 [0,42; 3,70]; 0,696	Zusatznutzen nicht belegt	Median: NE [5,39; NE] vs. 16,4 [8,15; NE] HR: 1,00 [0,36; 2,80]; 0,995	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlungsabbruch mindestens eines Medikaments aufgrund von UE	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: 1,97 [0,21; 18,99]; 0,548	Zusatznutzen nicht belegt	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: 1,97 [0,21; 18,99]; 0,548	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlungsabbruch aufgrund von UE	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: 1,97 [0,21; 18,99]; 0,548	Zusatznutzen nicht belegt	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: 1,97 [0,21; 18,99]; 0,548	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMBER-3 ITT-Population (Patientinnen mit ESR1-Mutation)	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (in Monaten) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 24. Juni 2024	Ausmaß des Zusatznutzens	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (Monate) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 30. Januar 2025	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Datenschnitt 24. Juni 2024 und Datenschnitt 30. Januar 2025; (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.</p> <p>a: Auswertungen erfolgten anhand der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) (N=30 vs. N=23)</p> <p>b: Auswertungen erfolgten anhand der PRO-auswertbaren Population (ITT; Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation), welche alle randomisierten Patienten aus der ITT-Population einschließt, die mindestens ein PRO Assessment vervollständigt haben (N=28 vs. N=22)</p> <p>c: Auswertungen erfolgten anhand der Safety-Population (N=30 vs. N=23)</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Der p-Wert stammt aus einem Log-rank-Test.</p> <p>Bei den stratifizierten Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zum Tod und das Progressionsfreie Überleben wurde das HR mit einem Cox-Modell mit den Stratifizierungsvariablen Vorhandensein von viszerale Metastasen (IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK 4/6 Inhibitoren (IWRS) und Region sowie Behandlung als Kovariable geschätzt. Der p-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor 1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interactive Web Response System; IL19: Item Library 19; mBPI-sf: modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-S: Patient’s Global Impression of Severity; PRO: patientenberichteter Endpunkt; PT: Preferred Term nach MedDRA; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

EMBER-3 ITT-Population (Patientinnen mit ESR1-Mutation)	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (in Monaten) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 24. Juni 2024	Ausmaß des Zusatznutzens	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (Monate) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 30. Januar 2025	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität^a				
Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod	Median: NE [23,20; NE] vs. 21,1 [14,52; 29,14] HR: 0,50 [0,30; 0,84]; 0,007	Erheblich	Median: 34,4 [24,84; NE] vs. 23,2 [18,17; 29,14] HR: 0,59 [0,38; 0,91]; 0,015	Beträchtlich
Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod (stratifizierte Sensitivitätsanalyse)	Median: NE [23,20; NE] vs. 21,1 [14,52; 29,14] HR: 0,43 [0,25; 0,75]; 0,002	Erheblich	Median: 34,4 [24,84; NE] vs. 23,2 [18,17; 29,14] HR: 0,54 [0,34; 0,85]; 0,006	Erheblich
Morbidität				
PFS (gemäß Prüfarzt) ^a	Median: 5,5 [3,68; 5,65] vs. 3,7 [3,58; 5,22] HR: 0,66 [0,48; 0,90]; 0,008	Gering	Median: 5,5 [3,68; 5,65] vs. 3,7 [3,58; 5,22] HR: 0,64 [0,47; 0,88]; 0,005	Beträchtlich
PFS (gemäß Prüfarzt) (stratifizierte Sensitivitätsanalyse) ^a	Median: 5,5 [3,68; 5,65] vs. 3,7 [3,58; 5,22] HR: 0,68 [0,49; 0,94]; 0,019	Gering	Median: 5,5 [3,68; 5,65] vs. 3,7 [3,58; 5,22] HR: 0,68 [0,49; 0,94]; 0,018	Gering
Progress der Knochenmetastasen ^a	Median: 16,6 [10,38; 26,09] vs. 9,2 [7,13; 19,52] HR: 0,61 [0,36; 1,05]; 0,073	Zusatznutzen nicht belegt	Median: 16,7 [11,07; 26,09] vs. 9,2 [7,13; 19,52] HR: 0,63 [0,37; 1,07]; 0,083	Zusatznutzen nicht belegt
Erste nachfolgende Chemotherapie ^a	Median: 15,6 [10,25; 26,97] vs. 8,3 [5,68; 11,60] HR: 0,64 [0,44; 0,93]; 0,018	Gering	Median: 13,0 [8,18; 17,12] vs. 7,7 [5,68; 11,60] HR: 0,69 [0,48; 0,98]; 0,036	Gering
Progression im ZNS ^a	Median: NE [NE; NE] vs. NE [9,63; NE] HR: 0,19 [0,04; 0,93]; 0,023	Gering	Median: NE [20,57; NE] vs. NE [9,63; NE] HR: 0,23 [0,06; 0,96]; 0,030	Gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMBER-3 ITT-Population (Patientinnen mit ESR1-Mutation)	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (in Monaten) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 24. Juni 2024	Ausmaß des Zusatznutzens	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (Monate) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 30. Januar 2025	Ausmaß des Zusatznutzens
Symptomatik				
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)^b - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥10 Punkte				
Schmerz	Median: 8,3 [5,59; 20,30] vs. 3,8 [2,10; 5,55] HR: 0,56 [0,35; 0,90]; 0,015	Gering	Median: 8,3 [5,59; NE] vs. 3,8 [2,10; 5,55] HR: 0,55 [0,34; 0,89]; 0,012	Gering
Alle weiteren Skalen zeigen keine statistische Signifikanz		Zusatznutzen nicht belegt	Alle weiteren Skalen zeigen keine statistische Signifikanz	Zusatznutzen nicht belegt
Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz)^b - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥2 Punkte				
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden	Median: 10,4 [7,16; NE] vs. 9,3 [5,55; NE] HR: 0,84 [0,50; 1,42]; 0,504	Zusatznutzen nicht belegt	Median: 10,4 [7,43; NE] vs. 9,3 [5,55; NE] HR: 0,83 [0,49; 1,40]; 0,474	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥15 Punkte				
EQ-5D VAS ^b	Median: 11,1 [3,75; NE] vs. 6,6 [3,71; NE] HR: 0,89 [0,54; 1,47]; 0,634	Zusatznutzen nicht belegt	Median: 11,1 [3,75; NE] vs. 6,6 [3,71; NE] HR: 0,89 [0,54; 1,46]; 0,626	Zusatznutzen nicht belegt
PGI-S ^b	Median: 8,3 [3,75; NE] vs. NE [2,79; NE] HR: 0,88 [0,55; 1,40]; 0,593	Zusatznutzen nicht belegt	Median: 8,3 [3,75; NE] vs. NE [2,79; NE] HR: 0,87 [0,55; 1,40]; 0,587	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC IL19 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥10 Punkte^b				
Rollenfunktion	Median: 9,3 [3,81; 14,75] vs. 3,8 [3,06; 5,59] HR: 0,56 [0,35; 0,90]; 0,015	Gering	Median: 9,3 [3,81; 14,75] vs. 3,8 [3,06; 5,59] HR: 0,56 [0,35; 0,90]; 0,014	Gering
Alle weiteren Skalen einschließlich EORTC IL 19 zeigen keine statistische Signifikanz		Zusatznutzen nicht belegt	Alle weiteren Skalen einschließlich EORTC IL 19 zeigen keine statistische Signifikanz	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMBER-3 ITT-Population (Patientinnen mit ESR1-Mutation)	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (in Monaten) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 24. Juni 2024	Ausmaß des Zusatznutzens	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (Monate) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 30. Januar 2025	Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse^c				
UE (jeglicher Schweregrad, ergänzend dargestellt)	Median: 0,5 [0,26; 0,49] vs. 1,0 [0,66; 1,71] HR: 1,48 [1,09; 2,01]; 0,011	Zusatznutzen nicht belegt	Median: 0,5 [0,26; 0,49] vs. 1,0 [0,66; 1,71] HR: 1,48 [1,09; 2,01]; 0,011	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	Median: 4,5 [1,64; 7,69] vs. 8,1 [6,08; NE] HR: 1,91 [1,24; 2,93]; 0,003	Geringerer Nutzen	Median: 4,5 [1,64; 7,69] vs. 8,1 [5,98; NE] HR: 1,84 [1,21; 2,82]; 0,004	Geringerer Nutzen
Anämie (PT)	Median: NE [NE; NE] vs. NE [10,45; NE] HR: 0,39 [0,17; 0,92]; 0,025	Zusatznutzen nicht belegt	Median: NE [NE; NE] vs. NE [10,45; NE] HR: 0,39 [0,16; 0,91]; 0,023	Zusatznutzen nicht belegt
Rückenschmerzen (PT)	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: 3,64 [1,04; 12,69]; 0,030	Zusatznutzen nicht belegt	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: 3,62 [1,04; 12,64]; 0,031	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö (PT)	Median: NE [NE; NE] vs. NE [10,22; NE] HR: 2,44 [1,19; 5,02]; 0,012	Geringerer Nutzen	Median: NE [NE; NE] vs. NE [10,22; NE] HR: 2,22 [1,11; 4,45]; 0,021	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	Median: NE [NE; NE] vs. NE [9,49; NE] HR: 0,40 [0,18; 0,92]; 0,026	Gering	Median: NE [21,13; NE] vs. NE [9,49; NE] HR: 0,42 [0,19; 0,93]; 0,028	Gering
schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	Median: NE [NE; NE] vs. NE [9,00; NE] HR: 0,53 [0,28; 1,03]; 0,057	Zusatznutzen nicht belegt	Median: NE [19,25; NE] vs. NE [9,00; NE] HR: 0,52 [0,27; 1,01]; 0,049	Zusatznutzen nicht belegt
Anämie (PT)	Median: NE [NE; NE] vs. NE [10,45; NE] HR: 0,12 [0,01; 1,05]; 0,024	Zusatznutzen nicht belegt	Median: NE [NE; NE] vs. NE [10,45; NE] HR: 0,11 [0,01; 1,01]; 0,022	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlungsabbruch mindestens eines Medikaments aufgrund von UE	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: >100 [0,00; NE]; 0,111	Zusatznutzen nicht belegt	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: >100 [0,00; NE]; 0,111	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlungsabbruch aufgrund von UE	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: >100 [0,00; NE]; 0,111	Zusatznutzen nicht belegt	Median: NE [NE; NE] vs. NE [NE; NE] HR: >100 [0,00; NE]; 0,111	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMBER-3 ITT-Population (Patientinnen mit ESR1-Mutation)	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (in Monaten) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 24. Juni 2024	Ausmaß des Zusatznutzens	Imlunestrant vs. Fulvestrant/Exemestan Median (Monate) HR [95%-KI]; p-Wert Datenschnitt 30. Januar 2025	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Datenschnitt 24. Juni 2024 und Datenschnitt 30. Januar 2025; (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.</p> <p>a: Auswertungen erfolgten anhand der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation). (N=108 vs. N=95)</p> <p>b: Auswertungen erfolgten anhand der PRO-auswertbaren Population (ITT; Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) (N=104 vs. N=90), welche alle randomisierten Patienten aus der ITT-Population einschließt, die mindestens ein PRO Assessment vervollständigt haben</p> <p>c: Auswertungen erfolgten anhand der Safety-Population (N=107 vs. N=94)</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Der p-Wert stammt aus einem Log-rank-Test.</p> <p>Bei den stratifizierten Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zum Tod und das Progressionsfreie Überleben wurde das HR mit einem Cox-Modell mit den Stratifizierungsvariablen Vorhandensein von viszerale Metastasen (IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK 4/6 Inhibitoren (IWRS) und Region sowie Behandlung als Kovariable geschätzt. Der p-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor 1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interactive Web Response System; IL19: Item Library 19; mBPI-sf: modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-S: Patient’s Global Impression of Severity; PRO: patientenberichteter Endpunkt; PT: Preferred Term nach MedDRA; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a1) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	Ja
	Teilpopulation b1) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; <i>ESR1</i> : Östrogenrezeptor 1		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. Januar 2025 beschrieben.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation)

Mortalität

Positiver Trend für Imlunestrant im Gesamtüberleben

Die Ergebnisse der Studie EMBER-3 zeigen zum Datenschnitt 30. Januar 2025 für die Teilpopulation a1 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod). Dabei zeigt sich jedoch ein Trend zugunsten von Imlunestrant mit einem Median des Gesamtüberlebens von 25,4 Monaten im Imlunestrant-Arm in Vergleich zu 22,7 Monaten im Fulvestrant/Exemestan-Arm.

Morbidität

Signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben unter Imlunestrant

Die dargestellten Ergebnisse der EMBER-3-Studie zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im progressionsfreien Überleben zugunsten von Imlunestrant (HR: 0,51 [0,28; 0,95]; $p = 0,031$). Die mediane Zeit des progressionsfreien Überlebens (PFS) ist unter Imlunestrant etwa doppelt so lang als unter Fulvestrant/Exemestan (Median: 11,1 Monate [Imlunestrant] vs. 5,7 Monate [Fulvestrant/Exemestan]). Die stratifizierte Sensitivitätsanalyse sowie die supportiv im Anhang 4-G dargestellten Endpunkte progressionsfreies Überleben (gemäß verblindetem Review Komitee [BIRC]) und die Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod unterstützen die Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt).

Ein Progress kann für die Patientinnen mit einer starken mentalen Belastung und mit dem Auftreten neuer Symptome verbunden sein, wobei Studien zeigen, dass die Angst vor einer Krankheitsprogression die am häufigsten genannte krankheitsbedingte Angst ist und das Wohlbefinden, die Lebensqualität und das Sozialleben beeinträchtigen kann. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verschlechtert sich mit jeder weiteren diagnostizierten Krankheitsprogression. Daher stellt dieser Vorteil im progressionsfreien Überleben eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Erhaltung der Lebensqualität und Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar.

Insgesamt kann für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) für die Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Vorteile in der Symptomatik im Hinblick auf Übelkeit und Erbrechen unter Imlunestrant

Die Symptomatik wurde in der Studie EMBER-3 anhand der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Fragebögen EORTC QLQ-C30 (standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; Symptomskalen: Appetitlosigkeit, Diarrhoe,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) und anhand der modifizierten Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz (mBPI-sf; stärkster Schmerz) gemessen.

In der Teilpopulation a1 kann für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ein geringer Zusatznutzen anhand des statistisch signifikanten Vorteils von Imlunestrant in der Skala „Übelkeit und Erbrechen“ festgestellt werden. Das Risiko einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in dieser Skala verringerte sich unter Imlunestrant um 67% (HR: 0,33 [0,12; 0,90]; $p = 0,019$). Anhand der anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und auch des Endpunktes mBPI-sf (stärkster Schmerz) lässt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied feststellen. Keine der erhobenen Skalen zeigt einen Nachteil für Imlunestrant. Insgesamt kann für die Symptomatik ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Positiver Trend im Hinblick auf den Gesundheitszustand

Die zur Beurteilung des Gesundheitszustandes genutzte visuelle Analogskala (VAS) des Fragebogens der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf fünf Dimensionen (EQ-5D) und der Patient's Global Impression of Severity (PGI-S) zeigen einen Trend zugunsten von Imlunestrant, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Positiver Trend bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Endpunkte EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC IL19 (Item Library 19) gemessen. Dabei besteht der EORTC IL19 aus fünf Items, die identisch mit der Subskala „körperliche Funktion“ (Items 1-5) des EORTC QLQ-C30 sind. Die Ergebnisdarstellung der körperlichen Funktion erfolgte daher gemeinsam anhand dieser beiden Endpunkte und unterscheidet sich nur in der Häufigkeit der Erhebungen von den anderen Skalen des EORTC QLQ-C30 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8.1).

In der Teilpopulation a1 kann für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) in Bezug auf die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Imlunestrant für den globalen Gesundheitsstatus festgestellt werden. Anhand der anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC IL19 lässt sich zwar ein Trend zugunsten von Imlunestrant erkennen, jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied aufweisen.

Unerwünschte Ereignisse*Imlunestrant zeigt ein tolerierbares Sicherheitsprofil*

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich insgesamt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades zwischen einer Therapie mit Imlunestrant und einer Therapie mit Fulvestrant/Exemestan. Auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) nach MedDRA ist jedoch ein Vorteil für Imlunestrant zu erkennen, bei einem um 69%

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verringerten Risiko von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) im Vergleich zur Therapie mit Fulvestrant/Exemestan (HR: 0,31 [0,10; 0,89]; $p = 0,023$).

Im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3) sowie die Behandlungsabbrüche (mindestens eines Medikaments) aufgrund von unerwünschten Ereignissen gibt es keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse, dass Imlunestrant im Vergleich zu Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation a1 keine statistisch signifikanten Nachteile mit sich bringt und damit ein verträgliches Sicherheitsprofil vorweist.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation)

Mortalität

Statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Imlunestrant

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant bei einem um 41% reduzierten Risiko zu versterben im Vergleich zu einer Therapie mit Fulvestrant/Exemestan (HR: 0,59 [0,38; 0,91]; $p = 0,015$). Das mediane Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) lag bei 34,4 Monaten im Imlunestrant-Arm und bei 23,2 Monaten im Fulvestrant/Exemestan-Arm. Der gezeigte Vorteil im Gesamtüberleben stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung der Überlebensdauer dar. Die im Anhang 4-I dargestellten Ergebnisse des Datenschnittes vom 18. August 2025 bestätigen den Zusatznutzen im Gesamtüberleben für die Teilpopulation b1 (HR: 0,61 [0,41; 0,91]; $p = 0,013$).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Verlängertes progressionsfreies Überleben unter Imlunestrant

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich 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 stratifizierte Sensitivitätsanalyse sowie die supportiv im Anhang 4-G dargestellten Endpunkte progressionsfreies Überleben (gemäß BIRC) und die Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod unterstützen die Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt). Auch in der Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen lässt sich der Vorteil für eine Therapie mit Imlunestrant erkennen, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Wie oben bereits erwähnt, kann ein Progress für die Patientinnen mit einer starken mentalen Belastung und mit dem Auftreten neuer Symptome verbunden sein kann. Daher stellt dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorteil eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar.

Insgesamt kann für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) für die Teilpopulation b1 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Signifikanter Vorteil: Hinauszögern einer nachfolgenden Chemotherapie unter Imlunestrant

Die Ergebnisse der Studie EMBER-3 zeigen in dem Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Teilpopulation b1 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant. Das Risiko für eine nachfolgende Chemotherapie reduzierte sich im Imlunestrant-Arm um 31% gegenüber einer Behandlung mit Fulvestrant/Exemestan (HR: 0,69 [0,48; 0,98]; $p = 0,036$). Der Vorteil hinsichtlich des Hinauszögerns einer Chemotherapie unter der Therapie mit Imlunestrant indiziert eine patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und einer verminderten Lebensqualität, die mit einer Chemotherapie assoziiert sein können.

Das Resultat zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist von besonderer Relevanz, da Patientinnen, die im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium zuvor bereits einmal eine Chemotherapie erhalten hatten, von der Aufnahme in die Studie EMBER-3 ausgeschlossen wurden. Der beobachtete Vorteil von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan bedeutet somit auch die Verzögerung der Zeit bis zur erstmaligen Chemotherapie bei den betroffenen Patientinnen.

Daraus resultierend lässt sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die Teilpopulation b1 ableiten.

Signifikant verringertes Risiko einer Progression im ZNS unter Imlunestrant

Brustkrebs ist nach Lungenkrebs die zweithäufigste Ursache für das Auftreten von Metastasen im zentralen Nervensystem. Hirnmetastasen führen je nach Lokalisation zu unterschiedlichen klinischen Symptomen, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen können. Bei Hirnmetastasierung werden zudem weitreichende therapeutische Maßnahmen notwendig, die zu einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität und einer kognitiven Verschlechterung führen.

Die Studienergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Imlunestrant im Hinblick auf die Zeit bis zur Progression im zentralen Nervensystem (ZNS). Das Risiko einer Progression im ZNS verringerte sich deutlich um 77% (HR: 0,23 [0,06; 0,96]; $p = 0,030$), wobei insgesamt 3 Patientinnen (2,8%) im Imlunestrant-Arm ein solches Ereignis erlitten, verglichen mit 7 Patientinnen (7,4%) im Kontroll-Arm (Tabelle 4-61).

Für den Endpunkt Zeit bis zur Progression im ZNS lässt sich für die Teilpopulation b1 daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Signifikanter Vorteil in der Symptomatik im Hinblick auf die Intensität von/Beeinträchtigung durch Schmerzen

In der Teilpopulation b1 kann für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in Bezug auf die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Imlunestrant in der Skala „Schmerz“ festgestellt werden. Das Risiko einer erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in dieser Skala reduzierte sich im Imlunestrant-Arm um 45% (HR: 0,55 [0,34; 0,89]; $p = 0,012$). Anhand der anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des Endpunktes mBPI-sf lässt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied aufweisen. Insgesamt lässt sich somit ein **geringer Zusatznutzen** für die Symptomatik in der Teilpopulation b1 ableiten.

Kein signifikanter Behandlungsunterschied im Hinblick auf den Gesundheitszustand

Die zur Beurteilung des Gesundheitszustandes genutzten Endpunkte EQ-5D VAS und PGI-S zeigen einen Trend zugunsten von Imlunestrant, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Signifikanter Vorteil in der Rollenfunktion für Patientinnen unter Imlunestrant

In der Teilpopulation b1 konnte für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC IL19 in Bezug auf die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Imlunestrant in der Skala „Rollenfunktion“ festgestellt werden (HR: 0,56 [0,35; 0,90]; $p = 0,014$). Anhand der anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC IL19 lässt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ausweisen. Insgesamt lässt sich somit ein **geringer Zusatznutzen** in dem Endpunkt für die Teilpopulation b1 ableiten.

Unerwünschte Ereignisse

Geringeres Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Imlunestrant

Für die Teilpopulation b1 zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Imlunestrant in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrades. Der Anteil statistisch signifikanter Ergebnisse auf SOC und PT-Ebene (jeglicher Schweregrad) ist dabei allerdings gering. Insgesamt kann unter Imlunestrant ein erhöhtes Risiko nur für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), Rückenschmerzen (PT) und Diarrhö (PT) festgestellt werden. Die Ereignisse sind in der Regel transient und durch Dosisanpassung oder medikamentöse Therapien gut behandelbar. Dies ist auch daran zu erkennen, dass sich diese signifikanten Nachteile in den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC und PT-Ebene nicht wiederfinden lassen. Ein Vorteil für Imlunestrant zeigt sich in einem statistisch signifikant reduzierten Risiko bezüglich der Anämie (PT) gegenüber dem Fulvestrant/Exemestan-Arm (HR: 0,39 [0,16; 0,91]; $p = 0,023$). Dieser Effekt zugunsten von Imlunestrant bestätigt sich auch für schwere Anämie (PT; CTCAE Grad ≥ 3). Zusätzlich ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Imlunestrant in der Zeit bis zum Auftreten von SUE. Im Vergleich zum Fulvestrant/Exemestan-Arm war das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Imlunestrant-Arm um 58% reduziert (HR: 0,42 [0,19; 0,93]; p = 0,028).

Im Hinblick auf die Behandlungsabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt ergibt sich nach Abwiegen der geringen Nachteile in den unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades und des Vorteils bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** für die Teilpopulation b1.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Imlunestrant ist gemäß Zulassung indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist. Die primären Therapieziele bei dieser Indikation sind palliativ ausgerichtet, mit dem Fokus auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens bei gleichzeitiger Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität. Das Vorhandensein von *ESR1*-Mutationen ist mit einer Therapieresistenz und einer ungünstigeren Prognose verbunden und geht mit einer signifikant kürzeren progressionsfreien Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit einher. Zudem nimmt die Prävalenz von *ESR1*-Mutationen mit jeder Therapielinie zu, was die Behandlungsstrategien erheblich erschwert.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass Imlunestrant die oben genannten Therapieziele abdeckt und gleichzeitig eine sichere neue Therapieoption für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs, mit einer *ESR1*-Mutation, darstellt.

Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

In der Gesamtschau ergibt sich für die Teilpopulation a1 auf Basis der deutlichen Vorteile in der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eines tolerierbaren Sicherheitsprofils ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** einer Therapie mit Imlunestrant im Vergleich zur Therapie mit Fulvestrant/Exemestan.

Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Zusammenfassend lässt sich für die Teilpopulation b1 feststellen, dass die Therapie mit Imlunestrant im Vergleich zur Therapie mit Fulvestrant/Exemestan einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bietet. Dieser ergibt sich aus den deutlichen Vorteilen in der Verlängerung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens, der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie aus einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem günstigen Sicherheitsprofil. Die Nachteile in Bezug auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse schmälern diese Vorteile nicht, da es sich hierbei überwiegend um vorübergehende und gut behandelbare Ereignisse handelt, die keinen nachhaltigen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand oder die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Im Gegenteil, die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Imlunestrant, die den Wert der gewonnenen Überlebenszeit zusätzlich hervorheben.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

Fortgeschrittener Brustkrebs beschreibt eine Gruppe von Tumoren, bei denen ein kurativer operativer Eingriff nicht möglich ist oder nicht als sinnvoll erachtet wird und zur Behandlung eine palliative systemische, bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs in der Regel endokrine Therapie empfohlen wird. Die *ESR1*-Mutationen bedingen Fortschreiten der Tumorerkrankung trotz endokriner Therapie. Einerseits durch die gebildete Resistenz, andererseits beschleunigt die *ESR1*-Mutation das Tumorstadium. Das Vorhandensein von *ESR1*-Mutationen ist mit Therapieresistenz, einer schlechteren Prognose, einschließlich schnellerem Fortschreiten und geringerer Überlebensrate, verbunden.

Die Patienten in der EMBER-3-Studie wurden alle mit einem Aromatasehemmer ggf. in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt. Weibliche Patienten befanden sich alle in einer natürlichen oder therapeutisch bedingten Menopause (Suppression der Ovarialfunktion mit einem GnRH-Agonisten oder Eierstockentfernung). Gemäß des Expertengesprächs vom G-BA sind all diese Frauen im therapeutischen Sinne als postmenopausal zu werten. Männliche Patienten mussten einer hormonellen Suppression durch die Einnahme von GnRH-Agonisten zustimmen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Fortgeschrittener Brustkrebs ist nicht heilbar. Bei Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs, beträgt aktuell die mediane Überlebenszeit ca. 5 Jahre. Die Zielsetzung ist hier palliativ und supportiv mit den primären Zielen der Verlängerung des Überlebens und der Symptomlinderung unter Aufrechterhaltung oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung der Lebensqualität. Angesichts dieser begrenzten Prognose besteht ein hoher Bedarf an neuen endokrinen Therapien, die insbesondere bei therapieresistenten Tumoren wirksam sind. Die Prognose von Patienten, die nach endokriner Vorbehandlung rezidivieren, ist ungünstig, insbesondere nach Vorbehandlung mit CDK4/6-Inhibitoren: hier beträgt das mediane progressionsfreie Überleben unter herkömmlichen Therapien nur wenige Monate. Bei Patienten mit Rezidiv unter endokriner Erstlinientherapie als Monotherapie oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor und einer *ESR1*-Mutation besteht eine erworbene endokrine Resistenz, die mit besonders ungünstiger Prognose assoziiert ist: das mediane progressionsfreie Überleben beträgt hier unter herkömmlicher Therapie nur ca. 2-4 Monate. Es besteht hier ein eindeutiger hoher Bedarf an effektiveren Behandlungsoptionen bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil.

Die Wirkstoffklasse der selektiven Östrogenrezeptor-Degrader (SERD) spielt eine besondere Rolle bei der Überwindung endokriner Resistenzen. Lange Zeit war Fulvestrant der einzige verfügbare SERD. Trotz der Vorteile der SERD bezüglich einer bestehenden Wirksamkeit bei *ESR1*-Mutationen, weist Fulvestrant einige Limitationen auf, insbesondere die sehr limitierte Bioverfügbarkeit. Darüber hinaus weist Fulvestrant eine begrenzte Penetration in das zentrale Nervensystem auf, was seine Wirksamkeit in diesem Kompartiment einschränkt.

Im Kontext der Überwindung der *ESR1*-Mutations-bedingten endokrinen Resistenz und besserer Bioverfügbarkeit gewinnt in letzten Jahren die Klasse der oralen SERD an Bedeutung. Im Jahr 2023 wurde Elacestrant für postmenopausale Frauen und Männer zugelassen. Obwohl hier bei Patienten mit *ESR1*-Mutationen ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben festgestellt wurde, zeigte die progressionsfreie Überleben-Kurve bei *ESR1*-Population auch unter Elacestrant in den ersten zwei Monaten einen starken Abfall, mit einem medianen progressionsfreien Überleben von etwa vier Monaten. Daten zur Sicherheit oder klinischen Wirksamkeit von Elacestrant in Kombination mit anderen zielgerichteten Wirkstoffen liegen bisher nicht vor. Somit besteht bei Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, *ESR1*-mutiertem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs weiterhin ein ungedeckter therapeutischer Bedarf sowie für prämenopausale Frauen und für Patienten, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist.

Imlunestrant ist nach Elacestrant der dritte zugelassene Wirkstoff in der Gruppe der SERD und der zweite orale SERD. Durch die hohe Selektivität für den ER α und die Degradierung sowohl wildtypischer als auch mutierter ER, führt Imlunestrant zu einer effektiveren Hemmung der ER-abhängigen Signalwege. Darüber hinaus weist Imlunestrant eine sehr gute Bioverfügbarkeit und Organpenetration auf, einschließlich einer anhaltenden Exposition im Gehirn. Das günstige Sicherheitsprofil von Imlunestrant, ohne einige für bestimmte orale SERD typische Nebenwirkungen, wie Hyperlipidämie, Sehstörungen oder Herzrhythmusstörungen ermöglicht eine Langzeittherapie und bietet eine wertvolle Behandlungsoption für Patienten mit erworbener Resistenz, welche eine signifikante Tumorwachstumshemmung und Tumorrückbildung fördert. Es handelt sich hierbei um einen neuartigen, niedermolekularen, oral bioverfügbaren nicht-kovalent bindenden SERD, der entwickelt wurde, um die Limitierung der bestehenden SERD-Therapie zu überwinden. *ESR1*-Mutationen treten bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs fast ausschließlich nach einer Aromatasehemmer-Therapie im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

metastasierten Stadium auf und ihre Prävalenz nimmt mit jeder Therapielinie deutlich zu. Die oben genannten Eigenschaften machen Imlunestrant zu einer vielversprechenden Therapieoption in der Behandlung von Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs, in der Erst- oder Zweitlinie. Als zusätzliche Option für die Behandlung von *ESR1*-Mutationen nimmt Imlunestrant daher eine zentrale Rolle ein.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a1) Frauen mit ER-positivem, HER2 negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	218–1.997
	Teilpopulation a2) Männer mit ER-positivem, HER2 negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	2–11
	Teilpopulation b1) Frauen mit ER-positivem, HER2 negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	1.797–16.505

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Teilpopulation b2) Männer mit ER-positivem, HER2 negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	20–155
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist	a1) Frauen mit ER-positivem, HER2 negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	gering	218–1.997
		a2) Männer mit ER-positivem, HER2	– ^b	2–11

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium		
		b1) Frauen mit ER-positivem, HER2 negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	beträchtlich	1.797–16.505
		b2) Männer mit ER-positivem, HER2 negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	– ^b	20–155
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Da keine Daten für Männer in der Studie EMBER-3 mit <i>ESR1</i>-Mutation verfügbar sind, wird der Zusatznutzen nur für die Populationen a1 und b1 ausgewertet</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i> : Östrogenrezeptor1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist	227.432,28€

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; ESR1: Östrogenrezeptor 1

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem,	Tamoxifen	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung	95,92 €
		Letrozol		182,23 €
		Exemestan		459,02 €
		Anastrozol		152,97 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population/Patie ntengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
	lokal fortgeschritten em oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> - Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist	Fulvestrant	Population a2) Männer ohne Vorbehandlung	4.521,66 €
		Everolimus in Kombination mit Exemestan ^a		5.307,07 €
		Ribociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		29.811,91 €
		Ribociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		29.841,17 €
		Abemaciclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		25.021,90 €
		Abemaciclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		25.051,16 €
		Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		20.030,49 €
		Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		20.059,75 €
		Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant		34.528,42 €
		Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant		29.390,59 €
		Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant		24.747,00 €
		Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib und Inavolisib		214.772,00 €
		Elacestrant		85.455,36 €
		Olaparib		57.528,43 €
		Talazoparib		35.480,19 €
		Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib		85.412,69 €
		Tamoxifen		95,92 €
		Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		20.030,49 €
		Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		20.059,75 €
		Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib und Inavolisib		214.772,00 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population/Patie- ntengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
		Elacestrant		85.455,36 €
		Olaparib		57.528,43 €
		Talazoparib		35.480,19 €
		Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib		85.412,69 €
		Tamoxifen	Population b1) Frauen mit Vorbehandlung	95,92 €
		Letrozol		182,23 €
		Exemestan		459,02 €
		Anastrozol		152,97 €
		Fulvestrant		4.521,66 €
		Everolimus in Kombination mit Exemestan ^a		5.307,07 €
		Ribociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		29.811,91 €
		Ribociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		29.841,17 €
		Abemaciclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		25.021,90 €
		Abemaciclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		25.051,16 €
		Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		20.030,49 €
		Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		20.059,75 €
		Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant		34.528,42 €
		Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant		29.390,59 €
		Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant		24.747,00 €
		Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib		85.412,69 €
		Elacestrant		85.455,36 €
		Olaparib	57.528,43 €	
		Talazoparib	35.480,19 €	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population/Patie- ntengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
		Trastuzumab deruxtecan		101.548,01 €
		Tamoxifen	Population b2) Männer mit Vorbehandlung	95,92 €
		Aromatasehemmer (Anastrozol) in Kombination mit GnRH-Agonist (Leuprorelin)		2.523,65 €
		Aromatasehemmer (Exemestan) in Kombination mit GnRH-Agonist (Goserelin)		3.242,49 €
		Fulvestrant		4.521,66 €
		Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		20.030,49 €
		Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		20.059,75 €
		Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib		85.412,69 €
		Elacestrant		85.455,36 €
		Olaparib		57.528,43 €
		Talazoparib		35.480,19 €
		Trastuzumab deruxtecan		101.548,01 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; ESR1: Östrogenrezeptor 1;
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Patientenauswahl

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

Dosierung

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

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

Versäumte Dosis

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

Erbrechen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosisanpassungen

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

Tabelle 1-14: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei erhöhter ALT und AST

Die Alanin-Aminotransferase (ALT) und die Aspartat-Aminotransferase (AST) sind während der Behandlung und wenn klinisch indiziert, zu überwachen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Toxizität^a	Dosisanpassung
Persistierender oder erneut auftretender Grad 2, der trotz bestmöglich unterstützender Maßnahmen innerhalb von 7 Tagen nicht auf Ausgangswert oder Grad 1 zurückgeht	Unterbrechung bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert oder auf \leq Grad 1. Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich.
Grad 3 (außer nicht-hepatische asymptomatische Laborveränderungen)	Unterbrechung bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert oder auf \leq Grad 1. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis oder absetzen, wenn täglich 200 mg eingenommen werden.
Grad 4 (außer nicht-hepatische asymptomatische Laborveränderungen)	Unterbrechung bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert oder auf \leq Grad 1. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis oder absetzen, wenn täglich 200 mg eingenommen werden. Bei Wiederaufnahme der Therapie engmaschig überwachen.
^a NCI CTCAE v5.0-Kriterien	

Starke CYP3A-Induktoren

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

Starke CYP3A-Inhibitoren

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

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Nierenfunktionsstörung***

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Inluriyo ist zum Einnehmen bestimmt.

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

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

Gegenanzeigen

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Einfluss von Nahrungsmitteln***

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

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Mögliche Wirkung anderer Arzneimittel auf Imlunestrant***Starke CYP3A-Induktoren***

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

Starke CYP3A-Inhibitoren

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

Magensäurehemmende Arzneimittel

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

Mögliche Wirkung von Imlunestrant auf andere Arzneimittel***CYP2D6-Substrate***

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

P-Glykoprotein (P-gp)-Substrate

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

BCRP-Substrate

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen***

Das Vorliegen einer Schwangerschaft ist vor Beginn einer Behandlung auszuschließen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer offenen, multizentrischen Phase-1a/1b-Dosisfindungs- und Dosisexpansionsstudie (EMBER).

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

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