

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Imlunestrant (Inluriyo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Stand: 13.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	15
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	30
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	30
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	33
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	33
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	42
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	49
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	75
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	75
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	92
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	95
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	102
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	108
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	110
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	110
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	113
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	113
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	120
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	120
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	121
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	122
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	122
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	123
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	124
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	125

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	127
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	129

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation Brustkrebs (9. Auflage).....	38
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung Brustkrebs nach UICC (9. Auflage)	40
Tabelle 3-3: Aktuelle Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz von Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland	50
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	50
Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Imlunestrant	55
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	57
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	92
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	95
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	100
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	102
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	103
Tabelle 3-14: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei erhöhter ALT und AST	114
Tabelle 3-15: Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen (außer erhöhte ALT und AST)	115
Tabelle 3-16: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Imlunestrant	119
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP....	122
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	124
Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	128

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKT	Protein Kinase B
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRCA	Brustkrebs-suszeptibilitätsgene (BRCA1/2)
CDK4/6	Cyclin-abhängige Kinase 4/6 (Cyclin-Dependent Kinase 4/6)
CE	Conformité Européenne
cfDNA	Zellfreie DNA (cell free DNA)
CTC	Zirkulierende Tumorzellen (circulating tumor cells)
CTCF	CCCTC-Binding Factor
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
ddPCR	Digitale Tröpfchen-Polymerase Kettenreaktion (droplet digital polymerase chain reaction)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor
ER α	Östrogenrezeptor alpha
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR1	Östrogenrezeptor 1
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EU-Dossier	Europäisches 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.
FOXA1	Forkhead-Box-Proteine A1
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
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
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2
HR	Hormonrezeptor
i.m.	Intramuskulär
IU	International Unit
IVD	In vitro-Diagnostikum
KG	Körpergewicht
Ki67	Antigen Ki-67
LBD	Ligandenbindungsdomäne
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (siehe GnRH)
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
MAPK	Mitogen-activated Proteinkinase
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NGS	Next-Generation-Sequenzierung (Next-Generation Sequencing)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)

Abkürzung	Bedeutung
PALB2	partner and localizer of BRCA2
PGR	Progesteronrezeptor
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PRAEGNANT	Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of the Oncological Health Care Quality in the Adjuvant and Advanced/Metastatic Setting
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
RKI	Robert Koch-Institut
s.c.	Subkutan
SERD	Selektive Östrogenrezeptor-Degrader (Selective Estrogen Receptor Degrader)
SERM	Selektive ER-Modulatoren
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TBL	Gesamtbilirubin (Total Bilirubin)
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple-negative breast cancer)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Imlunestrant ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2

(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *Östrogenrezeptor 1 (ESR1)*-Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist [1].

Der Nachweis des Zusatznutzens wird je nach Teilpopulation gegenüber den folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) erbracht:

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:

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- 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
- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)
- Anastrozol
- Fulvestrant
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

- 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 PIK3CA Mutation)
- Elacestrant (bei Patienten mit *ESR1* Mutation)
- Olaparib (bei Patienten mit *BRCA* 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 *BRCA* 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 Capivasertib (bei Patienten mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen)

Teilpopulation a2) Männer 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:

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- 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 PIK3CA Mutation)
- Elacestrant (bei Patienten mit *ESR1* Mutation)
- Olaparib (bei Patienten mit *BRCA* 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 *BRCA* 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 Capivasertib (bei Patienten mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen)

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:

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen
- Letrozol
- Exemestan
- Anastrozol
- Fulvestrant
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

- Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib (bei Patienten mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen)
- Elacestrant (bei Patienten mit *ESR1* Mutation)
- Olaparib (bei Patienten mit *BRCA* 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 *BRCA* 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)

Teilpopulation b2) Männer 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:

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen
- Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Agonist
- Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib (bei Patienten mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen)
- Elacestrant (bei Patienten mit *ESR1* Mutation)
- Olaparib (bei Patienten mit *BRCA* 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 *BRCA* 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)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es haben zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Imlunestrant am 10. November 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-209) und am 12. Juni 2025 (Beratungsanforderung 2025-B-097) stattgefunden.

Im ersten Beratungsgespräch vom 10. November 2022 hat der G-BA für das Label „Imlunestrant als Monotherapie oder in Kombination mit Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Patienten, die eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben“ eine Empfehlung zur Trennung der Population nach Menopausenstatus, Geschlecht und Therapielinie gegeben [2].

In einem vom G-BA organisierten Expertengespräch zur Unterscheidung zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen mit einem HR-positiven Mammakarzinom sowie einer natürlichen und einer induzierten Menopause, gaben die Experten an, dass die Therapiewahl zwar abhängig vom Menopausenstatus ist, aber eine prämenopausale Patientin, die eine ovarielle Suppression – unabhängig von der Art – erhalten hat, im therapeutischen Sinne wie eine postmenopausale Patientin zu werten ist. Aufgrund dessen unterscheidet der G-BA nicht mehr nach Menopausenstatus, sondern in diesem Fall nur noch nach Frauen und Männer und erste und zweite Therapielinie [3].

Im zweiten Beratungsgespräch vom 12. Juni 2025 hat der G-BA daher für das Label „Imlunestrant als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung erwachsenen Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, *ESR1*-mutiertem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einem endokrinen Therapieschema behandelt wurden“ folgende Empfehlung ausgegeben [4].

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:

- Tamoxifen (nur für prämenopausale Patientinnen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie kein Tamoxifen erhalten haben; nur für postmenopausale Patientinnen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind) oder
- Letrozol oder
- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder
- Anastrozol oder
- Fulvestrant oder
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist) oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Teilpopulation a2) Männer 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:

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

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:

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen
- Letrozol
- Exemestan
- Anastrozol
- Fulvestrant
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Teilpopulation b2) Männer 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:

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen
- Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Agonist

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Rahmen der im Dezember 2025 erfolgten Aktualisierung der S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms gab es wesentliche Änderungen im Therapiealgorithmus [5].

Bei der Herleitung der ZVT sind gemäß Entscheidungsalgorithmus des G-BA zur Bestimmung der ZVT in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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 1 bis 4 für Patientenpopulation a) und b) stark. Daher stellt Lilly seine Position nachfolgend für beide Patientenpopulationen zusammen dar. Es wird zudem davon ausgegangen, dass prä-/perimenopausale Patientinnen mindestens eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen erhalten haben und somit mit Postmenopausalen Frauen gleichzusetzen sind.

Zu 1:

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Antiöstrogene Tamoxifen, Fulvestrant, Elacestrant und Toremifen und die Aromataseinhibitoren Anastrozol, Letrozol, Exemestan zugelassen. Weitere zugelassene Wirkstoffe sind Megestrolacetat, Medroxyprogesteronacetat, Leuprorelin, Goserelin, die Proteinkinase-Inhibitoren Everolimus, Abemaciclib, Alpelisib, Inavolisib, Palbociclib, Ribociclib und Capivasertib und die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib und das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab deruxtecan und Datopotamab deruxtecan.

Nicht berücksichtigt wurden hierbei Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive Mammakarzinom.

Zu 2:

Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich sowohl die operative Resektion und/oder Strahlentherapie als auch die Ovariectomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

Zu 3:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Inavolisib: Beschluss vom 19.02.2026
- Datopotamab deruxtecan: Beschluss vom 20.11.2025
- Trastuzumab deruxtecan: Beschluss vom 16.10.2025
- Capivasertib: Beschluss vom 03.04.2025
- Elacestrant: Beschluss vom 02.05.2024
- Abemaciclib: Beschlüsse vom 19.05.2022 und 15.06.2023
- Palbociclib: Beschlüsse vom 21.03.2019 und 15.12.2022
- Ribociclib: Beschlüsse vom 04.07.2019, 20.08.2020 und 05.06.2025
- Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18.02.2021
- Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020
- Talazoparib: Beschluss vom 20.11.2020

Zu 4:

Die Basis zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse bildet die vom G-BA durchgeführte Recherche aus dem Beratungsgespräch vom 12. Juni 2025 (Beratungsanforderung 2025-B-097), ergänzt um Neuauflagen verschiedener Leitlinien.

Für das Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, *ESR1*-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist, nehmen unter anderem Aromatasehemmer einen relevanten Stellenwert für Frauen ein. Daher wurden Letrozol, Exemestan und Anastrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt [4; 5]. Die Einschränkung bei Exemestan auf Patientinnen mit Progress nach Antiöstrogen-Behandlung spiegelt den Zulassungsstatus wider, wobei „Progress“ auch ein Rezidiv nach Antiöstrogenbehandlung umfasst. Zudem steht mit Fulvestrant eine weitere empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie zur Verfügung [5].

Die Zulassungen von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan sehen nach Krankheitsprogression einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Der Einsatz nach einer vorangegangenen Aromatasehemmerbehandlung stellt somit eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Aus den vorliegenden Leitlinien geht jedoch hervor, dass im Rahmen der endokrinen Therapie des fortgeschrittenen HR-positiven Mammakarzinoms ein Wechsel der eingesetzten Substanzklasse als essenzieller Bestandteil des Therapiealgorithmus empfohlen wird. Im Fall einer Vortherapie mit einem Aromatasehemmer ist die Umstellung auf Fulvestrant adäquat, da die Leitlinien dessen Anwendung explizit auch nach vorausgegangener Aromatasehemmer-Therapie empfehlen. Ebenso wird der Wechsel von einem steroidal auf einen nicht-steroidal Aromatasehemmer oder vice versa empfohlen. Nach Vortherapie mit einem nicht-steroidal Aromatasehemmer ist daher eine Monotherapie mit dem steroidal Aromatasehemmer Exemestan leitlinienkonform. Insgesamt ist der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan nach Vortherapie mit Aromatasehemmern gegenüber den zugelassenen endokrinen Therapien gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV regelhaft vorzuziehen. Daher ist es sachgerecht, diese Wirkstoffe auch in der zulassungsüberschreitenden Anwendung als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen [4; 5].

Für postmenopausale Frauen, die in der vorausgegangenen (neo-)adjuvanten Therapie kein Tamoxifen erhalten haben, kommt eine Behandlung mit Tamoxifen in Betracht. Tamoxifen stellt zudem eine Alternative dar, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind [4-6].

Für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung steht nach Progression unter einem nicht-steroidal Aromatasehemmer die Kombination von Exemestan mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus als Behandlungsoption zur Verfügung [4; 5; 7; 8]. Da die Leitlinie [5] eine Vortherapie mit einem nicht-steroidal Aromatasehemmer sowie CDK4/6-Inhibitoren voraussetzt, jedoch keine Einschränkung auf eine Vortherapie im metastasierten Stadium vornimmt, ist Everolimus in Kombination mit Exemestan sowohl für Patientinnen mit

Progression nach (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (Teilpopulation a1) als auch für Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (Teilpopulation b1) als leitliniengerechte Therapieoption anzusehen.

Die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib werden in den Leitlinien in Kombination mit einer endokrinen Therapie empfohlen. Sie sind in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant zugelassen. Die Leitlinien empfehlen alle drei CDK4/6-Inhibitoren gleichermaßen, ohne eine bestimmte Präferenz anzugeben. In der Gesamtbetrachtung werden die drei CDK4/6-Inhibitoren in den jeweiligen zugelassenen Kombinationen als gleichermaßen geeignete Behandlungsoptionen für Frauen erachtet, die bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben oder für Frauen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach einer bereits erfolgten endokrinen Therapie, sofern CDK4/6- Inhibitoren zuvor noch nicht eingesetzt wurden [4-6; 9].

Die Wirkstoffe Capivasertib, Olaparib, Talazoparib, Elacestrant und Inavolisib sind explizit bei Vorliegen bestimmter Mutationen bzw. Alterationen (z. B. *PIK3CA*-, *ESR1*- oder *BRCA1/2*-Mutation bzw. *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen) zugelassen. Gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien wird bei Vorliegen molekularer Alterationen bevorzugt eine mutationsbasierte, zielgerichtete Therapie empfohlen. Da diese Mutationen bei einem relevanten Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom auftreten und die Therapiewahl maßgeblich beeinflussen, erfordert eine patientenindividuelle Behandlung die Berücksichtigung des jeweiligen molekularen Tumorprofils. Der Einbezug dieser Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher sachgerecht, um das Spektrum der leitliniengerechten Behandlungsoptionen vollständig abzubilden und eine individualisierte Therapieentscheidung zu ermöglichen [5-8; 10].

Bei Vorliegen einer oder mehrerer *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alteration spielt vor allem die Kombination von Fulvestrant mit dem AKT-Inhibitor Capivasertib eine Rolle und wird von den entsprechenden Leitlinien empfohlen [5; 8; 10]. Die Wirksamkeit dieser Kombination wurde in der Phase-III-Studie CAPItello-291 belegt, in der Capivasertib plus Fulvestrant das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit AKT-Signalweg-Alterationen mehr als verdoppelte (Median 7,3 vs. 3,1 Monate; HR 0,50; $p < 0,001$). Da 69% der Studienteilnehmerinnen zuvor einen CDK4/6-Inhibitor erhalten hatten, unterstreichen diese Ergebnisse die Relevanz dieser Therapieoption nach Versagen einer endokrin-basierten Erstlinientherapie [11]. Die Leitlinienempfehlung zu Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant bezieht sich auf vorbehandelte Patientinnen ohne Einschränkung auf eine Vortherapie im metastasierten Stadium. Somit ist diese Therapieoption sowohl für Teilpopulation a1 (Progression nach (neo-)adjuvanter endokriner Therapie) als auch für Teilpopulation b1 (Progression nach endokriner Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium) als leitliniengerecht anzusehen.

Bei Auftreten einer *ESR1*-Mutation wird der orale SERD Elacestrant empfohlen [5; 10]. Diese Therapieoption wird auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Rahmen der Stellungnahme zur ZVT-Recherche genannt [4]. Die Wirksamkeit von Elacestrant

wurde in der randomisierten Phase-III-Studie EMERALD belegt, in der Elacestrant das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit *ESR1*-Mutation im Vergleich zur endokrinen Standardtherapie signifikant verlängerte (HR 0,55; 95% KI 0,39–0,77; $p = 0,0005$) [12]. Alle Studienteilnehmerinnen hatten zuvor eine CDK4/6-Inhibitor-basierte Therapie erhalten, was die Relevanz dieser Therapieoption nach Versagen einer endokrin-basierten Erstlinientherapie unterstreicht. Da die Leitlinie keine Einschränkung auf eine Vortherapie im metastasierten Stadium vornimmt, ist Elacestrant sowohl für Patientinnen mit Progression nach (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (Teilpopulation a1) als auch für Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (Teilpopulation b1) als leitliniengerechte Therapieoption anzusehen.

Bei Patientinnen mit einer *BRCAl/2*-Keimbahnmutation wird einer der PARP-Inhibitoren Olaparib oder Talazoparib empfohlen [5; 7; 10]. In der Phase-III-Studie OlympiAD verlängerte Olaparib das progressionsfreie Überleben gegenüber Chemotherapie signifikant (Median 7,0 vs. 4,2 Monate; HR 0,58; $p < 0,001$) bei einer Verdopplung der Ansprechrate (59,9% vs. 28,8%) [13]. In der Phase-III-Studie EMBRACA verlängerte Talazoparib das progressionsfreie Überleben gegenüber Chemotherapie signifikant (Median 8,6 vs. 5,6 Monate; HR 0,54; $p < 0,001$) bei einer mehr als doppelt so hohen Ansprechrate (62,6% vs. 27,2%) [14]. Da die Leitlinie eine Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanen oder metastasierten Setting voraussetzt, ist Olaparib bzw. Talazoparib sowohl für Patientinnen mit Progression nach (neo-)adjuvanter Therapie (Teilpopulation a1) als auch für Patientinnen mit Progression nach Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (Teilpopulation b1) als leitliniengerechte Therapieoption anzusehen.

Im Falle einer *PIK3CA*-Mutation stellt die Dreifachkombination aus Inavolisib, Palbociclib und Fulvestrant bei Patientinnen, die unter oder innerhalb von 12 Monaten nach einer adjuvanter endokriner Therapie progredient sind, eine weitere wichtige Therapieoption dar [5]. Da die Leitlinie explizit eine Progression unter oder innerhalb von 12 Monaten nach adjuvanter endokriner Therapie voraussetzt, ist die Kombination aus Inavolisib, Palbociclib und Fulvestrant ausschließlich für Patientinnen mit Progression nach (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (Teilpopulation a1) als leitliniengerechte Therapieoption anzusehen, nicht jedoch für Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (Teilpopulation b1).

Eine weitere neue Behandlungsoption bei einer HER2-low Expression bildet das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab deruxtecan, insbesondere bei endokrin-refraktärer Erkrankung nach Versagen mehrerer endokriner Therapielinien [5; 7; 10]. Die Wirksamkeit von Trastuzumab deruxtecan wurde in der randomisierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast04 belegt, in der das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod bei Patientinnen mit HER2-low metastasiertem Mammakarzinom um etwa 50% reduziert war (HR 0,50; $p < 0,001$). Bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-low Mammakarzinom betrug das mediane progressionsfreie Überleben 10,1 Monate unter Trastuzumab deruxtecan gegenüber 5,4 Monaten unter Chemotherapie, bei gleichzeitig signifikant verlängertem

Gesamtüberleben (23,9 vs. 17,5 Monate) [15]. Gemäß der S3-Leitlinie Mammakarzinom (Version 5.0, 2025) sollten Patientinnen mit HR-positivem/HER2-low fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, mit Trastuzumab deruxtecan behandelt werden [5]. Darüber hinaus kann Patientinnen mit HR-positivem/HER2-low oder HER2-ultralow fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine oder mehrere endokrine Therapielinien in der metastasierten Situation erhalten haben, eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan angeboten werden [5]. Da beide Empfehlungen eine Vortherapie in der metastasierten Situation voraussetzen (Chemotherapie oder endokrine Therapielinien im metastasierten Stadium), ist Trastuzumab deruxtecan ausschließlich für Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (Teilpopulation b1) als leitliniengerechte Therapieoption anzusehen, nicht jedoch für Patientinnen mit Progression nach (neo-)adjuvanter endokriner Therapie ohne vorherige Behandlung im metastasierten Stadium (Teilpopulation a1).

Folgende zugelassene Wirkstoffe wurden nicht als ZVT bestimmt: Toremifen wird in den aktuellen Leitlinien nicht als Therapieoption für das fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom empfohlen und spielt in der klinischen Versorgung in Deutschland keine relevante Rolle. Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat (hochdosierte Gestagene) werden in den Leitlinien lediglich als nachgeordnete Therapieoptionen bei erneuter Progression nach Ausschöpfung anderer endokriner Behandlungsmaßnahmen genannt und stellen somit keine primäre Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Datopotamab deruxtecan wird in den Leitlinien aufgrund des moderaten PFS-Vorteils und fehlender Gesamtüberlebensdaten derzeit nicht für die routinemäßige klinische Anwendung priorisiert. Alpelisib ist international beim fortgeschrittenen Mammakarzinom mit Mutationen in *PIK3CA* zugelassen, in Deutschland allerdings nur noch über die internationale Apotheke erhältlich. Alpelisib wird auch innerhalb der deutschen S3-Leitlinie als Behandlungsoption benannt aufgrund der einer stark eingeschränkten Verfügbarkeit in Deutschland, wird es jedoch nicht als ZVT herangezogen [5; 7].

Fazit:

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine zweckmäßige Vergleichstherapie, die ausschließlich auf einzelne endokrine Monotherapien oder Kombinationstherapien in einer „Oder“-Verknüpfung abstellt, den realen Versorgungskontext beim fortgeschrittenen oder metastasierten ER-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom nicht adäquat widerspiegelt.

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 [5; 10; 16]. 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 [17]. Im Rahmen der ZVT-Recherche der G-BA Beratung [Beratungsanforderung 2025-B-097], bestimmen die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) für das vorliegende Anwendungsgebiet ebenfalls eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Diese Stellungnahme unterstreicht, dass die Therapiewahl von der Biologie der Erkrankung, der Krankheitsaktivität, der Vortherapie, vorliegenden Komorbiditäten sowie dem molekularen Tumorprofil abhängt und somit eine individualisierte Behandlungsstrategie erfordert [4]. Die Entwicklung einer expandierenden Landschaft neuartiger antiöstrogener und zielgerichteter Therapien wurde durch Fortschritte in der Sequenzierungstechnologie und damit verbundene Erkenntnisse über Arzneimittelansprechen und -resistenz vorangetrieben, was neue Möglichkeiten zur Personalisierung der Krebstherapie in Echtzeit eröffnet [17]. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation a1 und a2 sollte daher als individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der verschiedenen endokrinen Therapieoptionen und deren Kombinationen formuliert werden.

Darüber hinaus betonen die nationalen und internationalen Leitlinien, dass zur rationalen Auswahl der Therapie neben den Hormonrezeptoren auch Keimbahnmutationen in *BRCA1/2*, somatische Mutationen in *ESR1* sowie Alterationen in *PIK3CA*, *AKT1* und *PTEN* berücksichtigt werden sollten [5-9]. Die aktuelle Evidenz zeigt, dass Resistenzmechanismen gegenüber endokriner Therapie sowohl 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 [17]. Die Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um mutationsspezifische, zielgerichtete Therapien wie Elacestrant, Capivasertib, 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.

Für Männer gelten gemäß S3-Leitlinie bei metastasierter Erkrankung die gleichen Therapiekonzepte wie für Frauen. Tamoxifen stellt dabei die Standardtherapie dar; zudem gilt Palbociclib in Kombination mit einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer als geeignete Therapieoption. Darüber hinaus spielen auch bei Männern mutationsspezifische Therapien eine wichtige Rolle in der individualisierten Behandlung, insbesondere da genetische Prädispositionen – vor allem pathogene Mutationen in den *BRCA1*- und *BRCA2*-Genen – bei betroffenen Männern häufiger vorliegen als bei betroffenen Frauen [5].

Daher ist die ZVT für Imlunestrant im vorliegenden Anwendungsgebiet:

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:

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- 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
- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)
- Anastrozol
- Fulvestrant
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
- 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 *PIK3CA* Mutation)
- Elacestrant (bei Patienten mit *ESR1* Mutation)
- Olaparib (bei Patienten mit *BRCA* 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 *BRCA* 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 Capivasertib (bei Patienten mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen)

Teilpopulation a2) Männer 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:

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- 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 *PIK3CA* Mutation)
- Elacestrant (bei Patienten mit *ESR1* Mutation)
- Olaparib (bei Patienten mit *BRCA* 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 *BRCA* 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 Capivasertib (bei Patienten mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen)

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:

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen
- Letrozol
- Exemestan
- Anastrozol
- Fulvestrant
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist)
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
- Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib (bei Patienten mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen)
- Elacestrant (bei Patienten mit *ESR1* Mutation)
- Olaparib (bei Patienten mit *BRCA* 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 *BRCA* 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)

Teilpopulation b2) Männer 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:

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen
- Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Agonist
- Fulvestrant
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib (bei Patienten mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen)
- Elacestrant (bei Patienten mit *ESR1* Mutation)
- Olaparib (bei Patienten mit *BRCA* 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 *BRCA* 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)

Bei der vorliegenden Zulassungsstudie, EMBER-3 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie. Gemäß Studienprotokoll sind Patienten in einem Alter von ≥ 18 Jahren eingeschlossen, die mit einem ER-positivem, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen (nicht

geeignet für Resektion mit kurativer Intention) oder metastasierten Mammakarzinom diagnostiziert wurden. Die Patienten müssen zudem eines der folgenden Kriterien zu Studieneinschluss bezüglich der endokrinen Vortherapie erfüllen:

- rezidiert während oder innerhalb von 12 Monaten nach (neo-)adjuvanter Therapie mit einem Aromatasehemmer, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor (keine weitere Therapie seit Progression),
- rezidiert mehr als 12 Monate nach Beendigung (neo)adjuvanter Therapie, und anschließender Progression während oder nach einer endokrinen Erstlinien-Therapie mit einem Aromatasehemmer, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor oder
- de novo metastasierte Erkrankung mit anschließender Progression während oder nach einer endokrinen Erstlinien-Therapie mit einem Aromatasehemmer, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor.

Die vorherige Gabe eines CDK4/6-Inhibitors (in Kombination mit Aromatasehemmer) wird für solche Situationen vorausgesetzt, in denen die CDK4/6-Inhibitor-Behandlung zugelassen ist. Nicht erlaubt ist der Einschluss von Patienten, die eine vorangegangene Behandlung mit Chemotherapie (außer (neo)adjuvanter Therapie), Fulvestrant, Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-, mammalian Target of Rapamycin (mTOR)- und Protein-Kinase B (AKT)-Inhibitoren erhielten. Es muss grundsätzlich die Indikation für eine weitere endokrine Therapie gegeben sein.

Frauen müssen einen postmenopausalen Status aufweisen, entweder aufgrund von operativer/natürlicher Menopause oder aufgrund von medikamentöser Ovarialsuppression durch die Gabe eines GnRH-Agonisten. Männer müssen eine Hormonsuppression mit einem GnRH-Agonisten durchführen. Zudem müssen die Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn aufweisen. Patienten mit symptomatischen oder unbehandelten Hirnmetastasen werden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Für eine vollständige Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien, siehe EMBER-3 Studienprotokoll [18].

Die Behandlung der Kontrollgruppe erfolgte nach Wahl des Prüfpersonals und bestand aus Fulvestrant oder Exemestan für Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einem Aromatasehemmer behandelt wurden, mit oder ohne CDK4/6-Inhibitor [18].

Laut Nutzenbewertung [19] und Beschluss [20] zu Capiwasertib 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 [4].

Auf Grundlage der Einschlusskriterien und der Behandlungsauswahl wird die ZVT, für die in Modul 4 dargestellten Teilpopulationen a1 und b1 als adäquat umgesetzt angesehen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der SmPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) [1] entnommen. Die Angaben zur ZVT entstammen der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 12. Juni 2025 [4] sowie einer ergänzenden Handsuche nach aktuellen Leitlinien und Publikationen welche der Referenzliste entnommen werden können.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2026. European Public Assessment Report (EPAR) of Imlunestrant- Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-209 Imlunestrant zur Behandlung der ER-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2024. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2024-B-284-z Capivasertib.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2025. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-097 Imlunestrant zur Behandlung des ER-positiven, HER2-negativen, Östrogenrezeptor 1 (ESR1)-mutierten, fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs nach einem endokrinen Therapieschema, Monotherapie oder Kombination mit Abemaciclib.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF), 2025. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 5.0 - Dezember 2025 AWMF-Registernummer: 032-045OL.

6. Burstein, H. J., Somerfield, M. R., Barton, D. L., Dorris, A., Fallowfield, L. J., Jain, D., Johnston, S. R. D., Korde, L. A., Litton, J. K., Macrae, E. R., Peterson, L. L., Vikas, P., Yung, R. L. & Rugo, H. S. 2021. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39, 3959–77.
7. Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Schumacher-Wulf, E., Matos, L., Gelmon, K., Aapro, M. S., Bajpai, J., Barrios, C. H., Bergh, J., Bergsten-Nordström, E., Biganzoli, L., Cardoso, M. J., Carey, L. A., Chavez-MacGregor, M., Chidebe, R., Cortés, J., Curigliano, G., Dent, R. A., El Saghir, N. S., Eniu, A., Fallowfield, L., Francis, P. A., Franco Millan, S. X., Gilchrist, J., Gligorov, J., Gradishar, W. J., Haidinger, R., Harbeck, N., Hu, X., Kaur, R., Kiely, B., Kim, S. B., Koppikar, S., Kuper-Hommel, M. J. J., Lecouvet, F. E., Mason, G., Mertz, S. A., Mueller, V., Myerson, C., Neciosup, S., Offersen, B. V., Ohno, S., Pagani, O., Partridge, A. H., Penault-Llorca, F., Prat, A., Rugo, H. S., Senkus, E., Sledge, G. W., Swain, S. M., Thomssen, C., Vorobiof, D. A., Vuylsteke, P., Wiseman, T., Xu, B., Costa, A., Norton, L. & Winer, E. P. 2024. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 76, 103756.
8. Burstein, H. J., DeMichele, A., Fallowfield, L., Somerfield, M. R. & Henry, N. L. 2024. Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 42, 1450–3.
9. Garcia-Saenz, J. A., Lopez-Barajas, I. B., Echavarría, I., Gonzalez, C. H., Vila, M. M., Antón, F. M., Pernas, S., Cajal, T. R. Y., Ribelles, N. & Ezquerro, M. B. 2025. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (UPDATE 2025). *Clinical and Translational Oncology*, 1–22.
10. Thill, M., Janni, W., Albert, U.-S., Banys-Paluchowski, M., Bartsch, R., Bauerfeind, I., Bjelic-Radisic, V., Blohmer, J., Budach, W. & Dall, P. 2025. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2025. *Breast Care*, 20, 208–19.
11. Turner, N. C., Oliveira, M., Howell, S. J., Dalenc, F., Cortes, J., Gomez Moreno, H. L., Hu, X., Jhaveri, K., Krivorotko, P., Loibl, S., Morales Murillo, S., Okera, M., Park, Y. H., Sohn, J., Toi, M., Tokunaga, E., Yousef, S., Zhukova, L., de Bruin, E. C., Grinsted, L., Schiavon, G., Foxley, A. & Rugo, H. S. 2023. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 388, 2058–70.
12. Bidard, F. C., Kaklamani, V. G., Neven, P., Streich, G., Montero, A. J., Forget, F., Mouret-Reynier, M. A., Sohn, J. H., Taylor, D., Harnden, K. K., Khong, H., Kocsis, J., Dalenc, F., Dillon, P. M., Babu, S., Waters, S., Deleu, I., García Sáenz, J. A., Bria, E., Cazzaniga, M., Lu, J., Aftimos, P., Cortés, J., Liu, S., Tonini, G., Laurent, D., Habboubi, N., Conlan, M. G. & Bardia, A. 2022. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From

- the Randomized Phase III EMERALD Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40, 3246–56.
13. Robson, M., Im, S.-A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., Delalage, S., Li, W., Tung, N. & Armstrong, A. 2017. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 377, 523–33.
 14. Litton, J. K., Rugo, H. S., Ettl, J., Hurvitz, S. A., Gonçalves, A., Lee, K.-H., Fehrenbacher, L., Yerushalmi, R., Mina, L. A. & Martin, M. 2018. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 379, 753–63.
 15. Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., Tsurutani, J., Ueno, N. T., Prat, A. & Chae, Y. S. 2022. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 387, 9–20.
 16. Moy, B., Rumble, R. B., Come, S. E., Davidson, N. E., Di Leo, A., Gralow, J. R., Hortobagyi, G. N., Yee, D., Smith, I. E. & Chavez-MacGregor, M. 2021. Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor–negative: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 39, 3938–58.
 17. Lloyd, M. R., Jhaveri, K., Kalinsky, K., Bardia, A. & Wander, S. A. 2024. Precision therapeutics and emerging strategies for HR-positive metastatic breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 21, 743–61.
 18. Eli Lilly and Company 2023. CLINICAL PROTOCOL J2J-OX-JZLC EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Imlunestrant, Investigator’s Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Endocrine Therapy.
 19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Capiwasertib (Mammakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A24-105.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2025. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Capiwasertib (Mammakarzinom, ER+, HER2-, PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Vortherapie, Kombination mit Fulvestrant).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 [1].

Im Folgenden wird der Begriff Brustkrebs verwendet. Die als synonym anzusehende Bezeichnung Mammakarzinom wird jedoch z. B. beim Zitieren entsprechender Indikationstexte aus der Fachinformation wörtlich übernommen.

Brustkrebs ist eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüsen und tritt nahezu ausschließlich bei Frauen auf. Nur etwa 1% aller Neuerkrankung betreffen Männer [2]. Weltweit war Brustkrebs im Jahr 2022, nach dem Lungenkarzinom, die zweithäufigste Krebserkrankung und die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Frauen [3].

Als wesentliche molekulare Treiber für die Entstehung und Progression des Brustkrebses gilt der Östrogenrezeptor alpha (ER α) / Östrogen. Bei über zwei Drittel der Patienten zeigt sich eine Expression des ER im Tumorgewebe [4]. Aufgrund dessen dient der Hormonrezeptor (HR)-Status als wichtiger prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie. Tumoren mit HR-negativem Status gelten als endokrin nicht ansprechbar [5]. Im Gegensatz dazu bildet die endokrine Behandlung die zentrale Therapieoption für Patienten mit HR-positiven Tumoren [6]. Als HR-positiv gilt ein Tumor mit einem Nachweis von mindestens 1% positiver Tumorzellkerne auf ER oder Progesteronrezeptoren (PGR) [7]. ER-positiv ist demnach im Kontext dieses Dossiers mit HR-positiv gleichzusetzen.

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 HR-positivem Brustkrebs in der Regel endokrine Therapie empfohlen wird. Nach der internationalen Konsensleitlinie werden der lokal fortgeschrittene

und der ebenfalls nicht mehr kurativ zu behandelnde metastasierte Brustkrebs unter dem Begriff „fortgeschrittener Brustkrebs“ zusammengefasst [6].

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass die häufig während der endokrinen Aromatasehemmer-Therapie erworbenen *ESR1*-Mutationen in der Behandlung von Patienten mit Brustkrebs eine wichtige Rolle spielen, da die daraus resultierende Resistenz gegenüber der endokrinen Therapie die Effektivität der Behandlung reduziert. Von den Patienten, die in fortgeschrittener Situation mit Aromatasehemmern behandelt wurden, entwickeln 20-40% *ESR1*-Mutationen [8-11]. Die *ESR1*-Mutationen führen zu einer konstitutiven, ligandunabhängigen Aktivierung des ER und einer relativen Resistenz gegen endokrine Therapien [9]. *ESR1*-Mutationen können daher die Hemmwirkung einer ER-gerichteten Therapie verringern und den bisherigen endokrinen Therapiealgorithmus vor eine besondere Herausforderung stellen [11; 12].

Ätiologie/Pathogenese

Die Ätiologie von Brustkrebs ist weitgehend unbekannt, jedoch wird angenommen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, das im Rahmen der Multi-Step-Karzinogenese verläuft. Bei etwa 25-30% der familiär gehäuft auftretenden Fälle ist eine genetische Veränderung in den Reparaturgenen, insbesondere den Brustkrebs-Suszeptibilitätsgenen *Breast Cancer (BRCA) 1* und *2*, verantwortlich [7; 13; 14]. Aktuell können etwa 50% der familiär gehäuft auftretenden Mammakarzinome durch bekannte genetische Veränderungen erklärt werden. Die Mehrheit der Brusttumore entsteht jedoch nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft spontan durch somatische Mutationen [15].

Brustkrebs ist eine heterogene Erkrankung, deren biologische Subtypen mit genetischen Prädispositionen assoziiert sind. Diese Zusammenhänge gewinnen zunehmend an Bedeutung für die Prognose und die prädiktive Bewertung unterschiedlicher Therapiestrategien [13].

Speziell die *ESR1*-Mutationen spielen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese und dem Wachstum des Brustkrebses. *ESR1*-Mutationen wurden erstmals 1997 bei Brustkrebs nachgewiesen [16], ihre zentrale Rolle der Behandlungsresistenz gegenüber endokriner Therapie jedoch erst im Jahr 2013 durch genomisches Sequenzieren von metastasiertem Brustkrebs etabliert [11]. Die Prävalenz von *ESR1*-Mutationen bei Patienten hängt von der vorherigen Dauer der endokrinen Therapie ab. Sie liegt bei metastasiertem, endokrin nicht vorbehandeltem Brustkrebs unter 1%, bei rezidiviertem Brustkrebs nach vorheriger adjuvanter Therapie mit Aromatasehemmern bei 4-5% und bei neoadjuvanter Aromatasehemmer-Therapie bei 1,5-7%. Im Gegensatz dazu weisen etwa 20-40% der Patienten, die eine Therapie mit Aromatasehemmern gegen metastasierten Brustkrebs erhalten haben, *ESR1*-Mutationen auf. Somit treten *ESR1*-Mutationen bei HR-positivem Brustkrebs fast ausschließlich nach einer Aromatasehemmer-Therapie im metastasierten Stadium auf [9; 11; 12].

Das von den Mutationen betroffene *ESR1*-Gen kodiert für den ER α , einen ligandengesteuerten Transkriptionsfaktor aus der Superfamilie der nukleären Rezeptoren. Der ER α besitzt mehrere funktionale Domänen, darunter die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Bindungsdomäne, die sogenannte Hinge-Domain sowie die transkriptionellen Aktivierungsdomänen AF-1

(ligandunabhängigen) und AF-2 (ligandabhängig), welche mit der Ligandenbindungsdomäne (LBD) überlappt. Der ER α spielt damit eine zentrale Rolle bei der Regulierung von Prozessen der Zellteilung, Gewebewachstum und Hormonreaktionen [8; 12].

ESR1-Mutationen entstehen vor allem durch Selektionsdruck während der Östrogendeprivationstherapien wie Aromatasehemmer oder nach einer Ovariectomie, da die Verfügbarkeit des natürlichen Östrogens eingeschränkt wird [12]. Sie führen zu einer dauerhaften ER-Aktivität, die zur endokrinen Resistenz beiträgt. Die häufigsten Mutationen, D538 und Y537, sind in der Helix-12 der LBD lokalisiert, einem zentralen Bestandteil der AF-2 [9; 17].

Darüber hinaus entwickeln *ESR1*-Mutationen neomorphe und hypermorphe Aktivitäten, wodurch veränderte Zielgene aktiviert werden, welche die Zellbeweglichkeit und Metastasierung fördern. Besonders auffällig sind kontext- und mutationsspezifische Unterschiede: Y537S zeigt eine stärkere Resistenz gegenüber Östrogendeprivation und anti-hormonellen Therapien, während D538G ein höheres metastatisches Potenzial, insbesondere in der Leber aufweist und den Wnt-Signalweg verstärken kann, wodurch der Tumorwachstum befördert wird [11].

Risikofaktoren

Die Ursachen für die Entstehung von Brustkrebs sind bislang nicht vollständig geklärt. Es wurden jedoch multiple Faktoren identifiziert [18-23].

Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind z. B.:

- Lebensalter: Der wichtigste Risikofaktor für Brustkrebs ist weiterhin das Lebensalter. Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter an (Diagnose der Mehrzahl der invasiven Brustkrebsfälle bei Frauen über 55 Jahre) [24]
- Geschlecht: Häufigeres Auftreten bei Frauen als bei Männern [24]
- Späte Menopause: Alter bei Beginn ≥ 55 Jahre. Eine hohe Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens erhöht das Risiko [25]
- Exposition gegenüber einer Hormontherapie: Östrogen- und Progestin-Exposition [26-29]
- Gewicht und Bewegung: Übergewicht und mangelnde Bewegung [30; 31]
- Dichte des Brustgewebes: Hohe mammographische Dichte [24; 29; 32]
- Menstruation: Frühe Menarche (Alter bei Beginn ≤ 12 Jahre) [33]
- Behandlung mit oralen Kontrazeptiva [34-37]
- Eine geringe Geburtenzahl oder Kinderlosigkeit [24; 38; 39]
- Diethylstilbestrol-Exposition [24; 40; 41]

- Genetische Faktoren [42], spezielle Erbgutvarianten, die zum Brustkrebsrisiko beitragen (Single Nucleotide Polymorphismus) [7; 43], mit genetischen Mutationen, wie z. B. *BRCA1*, *BRCA2*, partner and localizer of *BRCA2* (*PALB2*), *RAD51* [44].
- Familiäre Brustkrebsanamnese [24; 45]. Rund 30% aller Frauen mit Brustkrebs in Deutschland weisen eine familiäre Belastung für Brustkrebs auf und erfüllen die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung [7]
- Benigne Brusterkrankung in der Anamnese [46-48]
- Exposition gegenüber Bestrahlung [49; 50]
- Ethnizität: Bei weißen Frauen ist die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, etwas höher als bei schwarzen, hispanischen und asiatischen Frauen. Schwarze Frauen haben jedoch ein höheres Risiko, an aggressivem Brustkrebs zu erkranken [51]
- Konsum von Alkohol [52]
- Typ-2-Diabetes mellitus [44]

Risikofaktoren für die Entstehung einer *ESR1*-Mutation sind z. B.:

- Dauer der endokrinen Therapie [8; 53]
- Anzahl der endokrinen Therapien [9]

Protektive Faktoren gegen die Entstehung von Brustkrebs sind z. B.:

- Längeres Stillen [24; 54]
- Schwangerschaften und Geburten im jungen Lebensalter [24]
- Körperliche Aktivität [24; 55-57]

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Brustkrebs tritt, wie bereits beschrieben, nahezu ausschließlich bei Frauen auf. Gemäß den Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) für das Jahr 2023 sind in Deutschland die Neuerkrankungsraten für Frauen fast 100-fach höher als für Männer. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren für Männer und bei 65 Jahren für Frauen [2].

Diagnostik und Screening

Die Diagnostik von Brustkrebs erfolgt primär über Screening-Programme, wie das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm sowie durch Selbstuntersuchungen der Brust. In Deutschland ist das Mammographie-Screening für Frauen im Alter von 50 bis einschließlich 75 Jahren eine etablierte Screening-Maßnahme [7].

In Deutschland gehört bei Verdacht auf Brustkrebs die Ultraschalluntersuchung der Brust und Achsel zur Routine. Zur Diagnosesicherung ist eine Probegewinnung aus dem Tumorgewebe, i.d.R. in Form einer Kernnadel-Biopsie, bei der die Tumorphistologie, das Grading sowie der

Status der ER, PGR, HER2 und Ki-67 bestimmt werden [6; 7]. Zur Abklärung von Fernmetastasen werden bildgebende Verfahren wie Computertomographie, Skelettszintigraphie oder Magnetresonanztomographie eingesetzt [7].

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, sollten der ER-, PGR- und HER2-Status bereits an der Stanzbiopsie bestimmt werden, wobei die Hormonrezeptorbestimmung (ER/PGR) immunhistochemisch erfolgen sollte. Die Bewertung als HR-positiv erfolgt, wenn mindestens 1% der Tumorzellkerne positiv sind; Tumoren mit 1-10 % positiven Tumorzellkernen werden als gering positiv eingestuft. Die HER2-Expression wird immunhistochemisch oder mittels in situ Hybridisierung ermittelt und als die immunhistochemischen Scores 0, 1+, 2+ und 3+ eingestuft [7].

Die *ESRI*-Mutationen bei metastasiertem Brustkrebs können mittels verschiedener Untersuchungen und sowohl im Tumorgewebe als auch im Blut („Liquid Biopsy“: zirkulierende Tumorzellen [CTC], zirkulierendes Tumor-DNA [ctDNA] und zellfreie DNA [cfDNA]) nachgewiesen werden. Zu den Detektionsassays gehört die Next-Generation-Sequenzierung (NGS), die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und die digitale Tröpfchen PCR (ddPCR), wobei ddPCR die höchste Sensitivität bietet [11; 58]. Die Liquid Biopsy zeichnet sich nicht nur dadurch aus, dass sie schonender für Patienten ist, sondern weist zudem eine höhere Nachweisrate von Mutationen im Vergleich zur Tumorgewebebiopsie auf. Problematisch kann es werden, bei nur kleiner Menge an CTC und cfDNA im Blut. Technologische Fortschritte und sinkende Sequenzierungskosten verbessern zunehmend die klinische Anwendbarkeit dieser Verfahren und damit die praktische Verfügbarkeit im Versorgungslalltag [11; 12].

Seit 2023 empfehlen die American Society of Clinical Oncology (ASCO) Leitlinien eine regelmäßige Überprüfung auf das Auftreten *ESRI*-Mutationen bei Wiederaufnahmen oder Fortführung der endokrinen Therapie bei Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs. Die Überprüfung sollte demnach mittels Gewebe- oder Liquid Biopsy durchgeführt werden. Empfohlen ist aufgrund der höheren Sensitivität die Verwendung des ctDNA-Verfahrens [59]. In der aktuellen S3-Leitlinie für das Mammakarzinom (Version 5.0) sowie der AGO-Empfehlungen von 2025 befinden sich ebenfalls explizite Empfehlungen zur *ESRI*-Mutationsdiagnostik mittels Tumorgewebe oder ctDNA. *ESRI*-Mutationen werden als therapierrelevanter Biomarker beim fortgeschrittenen ER-positiven Mammakarzinom definiert [7; 60; 61].

Klinisches Bild

Das allgemeine Krankheitsbild von Brustkrebs wird zunächst durch lokale Symptome der Brust charakterisiert, darunter tastbare Knoten, Hautveränderungen oberhalb des Tumors wie die sogenannte Orangenhaut (peau d'orange), Einziehungen der Haut, Konturveränderungen, Brustasymmetrie, Einziehungen der Mamille sowie Sekretion oder Blutung aus der Mamille. Bei inflammatorischem Brustkrebs treten eine Rötung und Überwärmungen auf. Weitere lokale Symptome umfassen tastbar vergrößerte Lymphknoten in der Axilla oder der Supraklavikularregion. In selteneren Fällen können fortgeschrittene Karzinome mit

Ausbreitung auf die Brustwand (Extremform: cancer en cuirasse) und Ulzerationen beobachtet werden. Während Allgemeinsymptome in den frühen Stadien häufig fehlen, können im fortgeschrittenen Stadium Symptome wie Gewichtsabnahme und Leistungsminderung auftreten. Symptome, die durch Metastasen verursacht werden, umfassen Armschwellungen durch Lymphödeme bei Lymphknotenmetastasen in der Axilla, Knochenschmerzen oder Knochenbrüche bei Skelettmetastasen, Husten oder Dyspnoe bei pulmonaler oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienzzeichen bei Lebermetastasen sowie neurologische Symptome bei Hirnmetastasen [13]. Bei Brustkrebs sind die häufigsten Lokalisationen von Metastasen das Skelett gefolgt von Eingeweiden (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber und Lunge), seltener das Gehirn [62-64].

Klassifikation: Anatomische Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Tumor-Node-Metastasis (TNM) Klassifikation gibt die unterschiedlichen Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und Vorhandensein von Metastasen (M) an. Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) und die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) aktualisieren die TNM-Klassifikation in regelmäßigen Abständen [65].

Die folgende Tabelle 3-1 zeigt die TNM-Klassifikation für Brustkrebs, 9. Auflage basierend auf der deutschen S3-Leitlinie [7].

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation Brustkrebs (9. Auflage)

T=Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhaltspunkt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor Anmerkung: Tis (Paget) ist nicht mit einem invasiven Karzinom und/oder DCIS oder LCIS kombiniert. Mammakarzinome kombiniert mit M. Paget werden aufgrund der Größe und Charakteristika des Karzinoms im Brustdrüsenparenchym klassifiziert, die Anwesenheit eines M. Paget der Brustwarze sollte aber vermerkt werden. Das AJCC schließt Tis vom Typ LCIS nicht mit ein.
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser

T=Primärtumor	
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
N=Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten
M=Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
AJCC: American Joint Committee on Cancer; DCIS: Duktales Carcinoma in situ; LCIS: Lobuläres Carcinoma in situ; TNM: Tumor-Node-Metastasis	
Quellen: [7]	

Zur Stadieneinteilung wird ebenfalls das System der UICC genutzt, deren Vorgaben festlegen, welchem Tumorstadium die jeweils vorliegende Kombination der T-, N- und M-Kategorien entspricht (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung Brustkrebs nach UICC (9. Auflage)

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Alle T	N3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1
*(schließt T1mi ein) Quelle: [7]			

Das fortgeschrittene bzw. nicht operable Stadium oder das Auftreten von Fernmetastasen stellt eine palliative Therapiesituation (UICC IIIC und IV) dar. Der Großteil (97%) in der EMBER-3-Studie eingeschlossenen Patienten können in der TNM-Klassifikation in das Stadium M1 sowie nach UICC in das Stadium IV eingegliedert werden. Ein kleiner Teil von 3% zählt zum Stadium IIIC nach der UICC-Klassifikation und wird nach der TNM-Klassifikation M0 zugeordnet.

Histopathologisches Grading

Das histopathologische Tumorigradung beschreibt das Ausmaß der Veränderung der Tumorzelle im Vergleich zur Ursprungszelle. Das Grading reicht von Grad 1 (niedrig-maligne; gut-differenziert) bis Grad 3 (hoch-maligne; schlecht-differenziert) [66], stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar und bestimmt in der Regel die Behandlung mit [67].

Verlauf der Erkrankung

Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Brustkrebs (ca. 90%) wird in frühen Tumorstadien diagnostiziert [68]. Trotz optimaler Primär- und adjuvanter Therapie mit kurativer Absicht erleiden jedoch bis zu 20% der Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs innerhalb der ersten zehn Jahre ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung [69; 70]. Die Krankheitsprogression oder ein Rezidiv können insbesondere beim HR-positiven Brustkrebs auch viele Jahre nach der initialen Diagnose oder Therapie auftreten [71]. Ca. ein Drittel der Patienten wird bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit metastasiertem Brustkrebs (de novo metastasierter Brustkrebs) diagnostiziert [72].

Während der endokrinen Therapie, kann es zu einer Therapieresistenz durch verschiedene molekulare Aberrationen kommen, darunter Veränderungen im Mitogen-activated Proteinkinase (MAPK)-Signalweg, *MYC*-Amplifikationen sowie Mutationen in *CTCF* und *FOXA1* [73]. Während diese Veränderungen selten sind, treten die häufigsten erworbenen Mutationen des *ESR1*-Gens in der Region auf, die für die LBD kodiert. *ESR1*-Mutationen sind bei der Primärerkrankung selten, entwickeln sich jedoch unter dem selektiven Druck der Aromatasehemmer-Behandlung bei metastasiertem HR-positivem Brustkrebs weiter. Diese Mutationen bewirken eine konstitutive Aktivierung des ER und fördern durch transkriptionelle Veränderungen einen aggressiveren Phänotyp. Studien zeigen, dass zirkulierende cfDNA mit *ESR1*-Mutationen als ungünstige prognostische Marker für HR-positiven metastasierten Brustkrebs gelten. Patienten mit cfDNA *ESR1*-Mutationen im Plasma haben im Vergleich zum Wildtyp-*ESR1* eine signifikant kürzere progressionsfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit [8; 12].

Die Prognose im metastasierten Stadium wird neben der Therapieresistenz durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Ein kurzer krankheitsfreier Zeitraum ist signifikant mit einer schlechteren Gesamtüberlebensrate assoziiert [63; 74-77]. Zusätzlich spielen das Alter bei der Primärdiagnose, der Allgemeinzustand des Patienten, Negativität für den PGR, ein Tumorgrad von G3 sowie der Metastasierungsart eine Rolle [78; 79].

Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität

Die Belastung für Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs ist erheblich [80]. Zahlreiche Faktoren, die patientenbezogen, krankheits- und behandlungsbedingt sind, beeinflussen die Lebensqualität bei Brustkrebs [81]. Dazu gehört die Verschlechterung des körperlichen und emotionalen Wohlbefindens sowie die Notwendigkeit, Symptome der Tumorerkrankung und Nebenwirkungen der Therapie wie z. B. Schmerzen, Fatigue, Depression und Angst zu bewältigen und mit der Erkrankung umzugehen [80; 82; 83]. Auch die Beeinträchtigung sozialer Funktionen und die Schwierigkeiten bei der Bewältigung alltäglicher Aktivitäten können die Lebensqualität erheblich mindern [80]. Darüber hinaus ist ein möglicher negativer Einfluss auf die Arbeitsproduktivität der Patienten zu berücksichtigen [84].

Die primären Therapieziele sind bei fortgeschrittenem Brustkrebs palliativ ausgerichtet, mit dem Fokus auf der Verlängerung der Lebensdauer und Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression sowie der Erhaltung der Lebensqualität [7; 85]. Studien zeigen

eine bessere Lebensqualität bei Patienten, die eine endokrine Therapie erhalten im Vergleich zur Chemotherapie [83; 86]. Die Lebensqualität bleibt in der Regel erhalten, solange die Patienten nicht progredient sind. Mit jeder Progression fällt die Lebensqualität [87].

In der Onkologie kann eine Veränderung der Lebensqualität, insbesondere eine Verschlechterung, sowohl dauerhaft als auch vorübergehend sein. Vorübergehende Beeinträchtigungen der Lebensqualität resultieren häufig aus Nebenwirkungen der Therapie, die durch gezieltes Nebenwirkungsmanagement oder Dosisanpassungen ggf. kontrolliert werden können, dadurch von kurzer Dauer und daher insgesamt weniger belastend sind. Im Gegensatz dazu wird eine dauerhafte Verschlechterung i.d.R. als erheblich belastender empfunden [88].

Charakterisierung der Zielpopulation

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 [1].

Die *ESR1*-Mutationen bedingen Fortschreiten der Tumorerkrankung trotz endokriner Therapie. Einerseits durch die gebildete Resistenz, andererseits beschleunigt die *ESR1*-Mutation das Tumorstadium [8; 12]. Das Vorhandensein von *ESR1*-Mutationen ist mit Therapieresistenz, einer schlechteren Prognose, einschließlich schnellerem Fortschreiten und geringerer Überlebensrate, verbunden. Es wurde zudem bestätigt, dass die Prävalenz von *ESR1*-Mutationen mit jeder Therapielinie zunimmt und Behandlungsstrategien erschwert [89]. Bei erworbenen Resistenzmechanismen werden die Behandlungsmöglichkeiten bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit jedem Rezidiv eingeschränkt. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Entwicklung neuer Therapieansätze sowie der Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens [10; 11; 90].

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 [91; 92].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine

allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Fortgeschrittener Brustkrebs ist nicht heilbar. Bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs, beträgt aktuell die mediane Überlebenszeit ca. 5 Jahre [6; 93]. Die Zielsetzung ist hier palliativ und supportiv mit den primären Zielen der Verlängerung des Überlebens und der Symptomlinderung unter Aufrechterhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität.

Angesichts dieser begrenzten Prognose besteht ein hoher Bedarf an neuen endokrinen Therapien, die insbesondere bei therapieresistenten Tumoren wirksam sind. In diesem Kontext kommt Imlunestrant eine besondere Bedeutung zu. Es zeigte eine hohe Bindungsaffinität gegenüber ER α mit der Y537S-Substitution mit einem K_i-Wert von 2,80 nmol/L, was auf eine starke antagonistische Wirkung hinweist. Zudem führte es zu einer dosisabhängigen Degradation des ER α in *ESR1*-Y537S-mutierten Zelllinien und war dabei wirksamer als Elacestrant [94].

Zusammenfassung der grundsätzlichen Therapiemöglichkeiten beim HR-positiven, HER2-negativen, *ESR1*-mutierten, fortgeschrittenen Brustkrebs

Beim HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinom gilt die endokrin-basierte Therapie als der wichtigste Therapieansatz [7]. Die endokrin-basierte Therapie umfasst die klassische endokrine Therapie sowie deren Kombination mit zielgerichteten Substanzen. Endokrine Therapien wirken direkt auf den ER-Signalweg und umfassen drei Wirkstoffklassen: Aromatasehemmer (nicht-steroidal: Anastrozol und Letrozol; steroidal: Exemestan) blockieren die Umwandlung von Androgenen in Östrogene und senken so den Östrogenspiegel. Selektive ER-Modulatoren (SERM), am gängigsten Tamoxifen, binden kompetitiv an den ER, um die ER-Aktivität zu modifizieren. Selektive ER-Degrader (SERD), wie Fulvestrant und Elacestrant, führen zu einer intranuklearen Immobilisierung und zum Abbau des ER. Alle drei endokrinen Wirkstoffklassen führen zur Hemmung der Proliferation und des Überlebens der Tumorzellen [95-99].

Zielgerichtete Therapien werden in Kombination mit endokriner Therapie eingesetzt, um Resistenzmechanismen zu überwinden oder die Wirksamkeit zu verstärken [6; 100]. CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) hemmen die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 und blockieren damit den Zellzyklus in der G1-Phase; sie haben sich als Standardtherapie in Kombination mit endokriner Therapie in der Erst- und Zweitlinie etabliert [7; 100]. Der mTOR-Inhibitor Everolimus hemmt den mTOR-Signalweg, der bei endokriner Resistenz häufig aktiviert ist, und ist in Kombination mit Exemestan nach Versagen eines nicht-steroidalen Aromatasehemmers zugelassen [7; 101]. PI3K-Inhibitoren (Alpelisib, Inavolisib) hemmen die Phosphatidylinositol-3-Kinase bei Patientinnen mit *PIK3CA*-Mutation [7; 102], während der AKT-Inhibitor Capivasertib den PI3K/AKT-Signalweg bei Patientinnen mit

PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen hemmt [6; 102]. PARP-Inhibitoren (Olaparib, Talazoparib) hemmen die Poly(ADP-Ribose)-Polymerase; bei Tumoren mit *BRCA*-Keimbahnmutation führt die Hemmung dieses Reparaturmechanismus zur Akkumulation von DNA-Schäden und zur sogenannten synthetischen Letalität [7; 103; 104]. Darüber hinaus steht bei HER2-low Expression das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Trastuzumab deruxtecan zur Verfügung, das aus einem humanisierten Anti-HER2-Antikörper besteht, der über einen spaltbaren Linker an einen Topoisomerase-I-Inhibitor gekoppelt ist und so eine zytotoxische Therapie zielgerichtet an HER2-exprimierende Tumorzellen liefert [100; 105].

Die Wahl der optimalen Therapie beim HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinom ist eine individuelle Therapieentscheidung, die von zahlreichen Faktoren abhängt. Neben klinischen Parametern wie Vortherapien, Krankheitslast und Patientenpräferenzen spielen zunehmend molekulare Tumorcharakteristika eine entscheidende Rolle. So ist der Einsatz verschiedener zielgerichteter Therapien an den Nachweis spezifischer genetischer Alterationen gebunden, darunter *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen, *BRCA*-Keimbahnmutationen oder *ESR1*-Mutationen. Diese Biomarker-gesteuerte Therapieauswahl unterstreicht die Notwendigkeit einer umfassenden molekularen Diagnostik, um jedem Patienten, die am besten geeignete Behandlungsoption anbieten zu können.

Prämenopausale Frauen sollen entsprechend nationalen und internationalen Leitlinien wie postmenopausale Frauen behandelt werden wenn sie eine ovarielle Suppression mit einem GnRH-Agonisten erhalten [7; 60]. Auch der G-BA unterscheidet aktuell – entsprechend dem letzten Stand der medizinischen Kenntnisse und auf Grundlage von Expertenmeinung – nicht mehr nach dem Menopausenstatus [91].

Teilpopulation a1: Frauen mit ESR1-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, ohne Vorbehandlung im metastasierten Stadium

Für Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, *ESR1*-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, hat sich die Therapielandschaft in den letzten Jahren gewandelt. Das übergeordnete Ziel der Behandlung in dieser palliativen Situation ist nicht nur die Verlängerung des Überlebens, sondern insbesondere auch der Erhalt der Lebensqualität und die Verzögerung der Krankheitsprogression, um den Patientinnen möglichst lange ein selbstbestimmtes Leben zu ermöglichen.

Die aktuelle Standardtherapie in der Erstlinie besteht aus der Kombination eines CDK4/6-Inhibitors mit endokriner Therapie [6; 7; 61; 106]. Insbesondere die Kombination von Ribociclib mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer hat in den MONALEESA-Studien nicht nur eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sondern auch einen nachgewiesenen Gesamtüberlebensvorteil gezeigt. Dabei kommt Fulvestrant als SERD eine besondere Bedeutung zu, da *ESR1*-mutierte Tumoren besser auf SERDs als auf Aromatasehemmer ansprechen; Fulvestrant ist daher sowohl als Kombinationspartner als auch

als Monotherapie eine etablierte Therapieoption [7; 107]. Dieser Überlebensvorteil ist für die betroffenen Patientinnen von unmittelbarer Relevanz, da er eine reale Verlängerung der Lebenszeit bedeutet.

Für Patientinnen mit nachgewiesener *PIK3CA*-Mutation, die unter laufender adjuvanter endokriner Therapie oder spätestens ein Jahr nach deren Ende ein Rezidiv erleiden, eröffnet die Dreifachkombination aus Inavolisib, Fulvestrant und Palbociclib eine neue, hochwirksame Therapieoption. In der Phase-III-Studie führte diese Kombination zu einer Verdopplung des medianen progressionsfreien Überlebens auf 15,0 Monate gegenüber 7,3 Monaten unter Placebo plus Palbociclib-Fulvestrant (HR 0,43; 95% KI 0,32–0,59; $p < 0,001$) [7; 102]. Für die betroffenen Patientinnen bedeutet dies eine deutlich längere Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung und damit verbunden eine längere Phase mit erhaltener Lebensqualität. Bei Patientinnen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen bietet die Kombination von Capivasertib mit Fulvestrant eine weitere zielgerichtete Option, die in der CAPItello-291-Studie ein medianes PFS von 7,3 Monaten gegenüber 3,1 Monaten unter Placebo plus Fulvestrant erreichte (HR 0,50; 95% KI 0,38–0,65; $p < 0,001$) [6; 102]. Bei Vorliegen einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation stellen zudem die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib wirksame Therapieoptionen dar, die in den Studien OlympiAD und EMBRACA eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Chemotherapie zeigten [103; 104]. Diese Vielfalt an mutationsspezifischen Therapieoptionen unterstreicht die Bedeutung einer umfassenden molekularen Diagnostik im fortgeschrittenen oder metastasierten Setting, um jeder Patientin eine individuell zugeschnittene Behandlung anbieten zu können.

Die meisten klassischen endokrinen Monotherapien wie Tamoxifen, Letrozol oder Anastrozol spielen in dieser Population eine nachrangige Rolle. Dies ist insbesondere bei Patientinnen mit *ESR1*-Mutation von Bedeutung, da diese Mutationen häufig unter einer Behandlung mit Aromatasehemmern selektiert werden und einen Resistenzmechanismus gegenüber dieser Substanzklasse darstellen, weswegen SERD hier eine gesonderte Rolle einnehmen [6; 7].

Teilpopulation b1: Frauen mit ESR1-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Progression unter endokriner Therapie im metastasierten Stadium

Für Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, *ESR1*-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine Progression während oder nach einer endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erlitten haben, stellt die Therapiewahl eine besondere Herausforderung dar. Diese Patientinnen haben bereits eine oder mehrere Therapielinien durchlaufen und benötigen wirksame Optionen, die sowohl das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten als auch die Lebensqualität erhalten können. Die Berücksichtigung der Vortherapien, des molekularen Tumorprofils und der individuellen Patientenpräferenzen ist in dieser Situation von entscheidender Bedeutung.

Nach Versagen einer CDK4/6-Inhibitor-basierten Erstlinientherapie stehen sowohl eine kleine Auswahl Monotherapien wie Fulvestrant als auch zielgerichtete Kombinationstherapien zur Verfügung, die in klinischen Studien ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt haben. Fulvestrant

als SERD nimmt dabei für die Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet eine wichtige Rolle ein. Die Kombination von Ribociclib mit Fulvestrant bleibt auch in der Zweitlinie eine relevante Option, sofern noch kein CDK4/6-Inhibitor eingesetzt wurde [7]. Für Patientinnen mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen ist die Kombination von Capivasertib mit Fulvestrant eine evidenzbasierte Therapieoption, die auch nach CDK4/6-Inhibitor-Vorbehandlung – etwa 69% der Patientinnen in der CAPItello-291-Studie hatten zuvor einen CDK4/6-Inhibitor erhalten – eine signifikante Verdopplung des medianen progressionsfreien Überlebens zeigte (HR 0,50; 95% KI 0,38–0,65; $p < 0,001$) [6; 102]. Auch die Kombination von Alpelisib mit Fulvestrant stellt bei Patientinnen mit *PIK3CA*-Mutation eine Option dar, wobei die BYLieve-Studie relevante Daten zur Wirksamkeit nach CDK4/6-Inhibitor-Vorbehandlung lieferte [6]. Für die betroffenen Patientinnen bedeuten diese zielgerichteten Kombinationstherapien eine relevante Verlängerung der progressionsfreien Zeit und damit verbunden eine längere Phase ohne Symptomverschlechterung. Bei Vorliegen einer *BRCAl/2*-Keimbahnmutation kommen auch hier die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib in Betracht, die bei Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Standardchemotherapie gezeigt haben [7; 103; 104].

Eine Besonderheit dieser Population ist die zusätzliche Therapieoption mit Trastuzumab deruxtecan bei HER2-low oder HER2-ultralow Expression. In der DESTINY-Breast04-Studie zeigte dieses Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bei Patientinnen mit HER2-low metastasiertem Mammakarzinom ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Arztes. Das Risiko für Progression oder Tod wurde um etwa 50% reduziert, und das Risiko zu versterben um 36% gesenkt – unabhängig vom Hormonrezeptorstatus [105]. Für Patientinnen, die bereits mehrere endokrine Therapielinien durchlaufen haben, stellt Trastuzumab deruxtecan somit eine hochwirksame Option dar, die einen klinisch bedeutsamen Überlebensvorteil bietet. In der DESTINY-Breast06-Studie wurde zudem gezeigt, dass Patientinnen mit HER2-low Erkrankung ein medianes progressionsfreies Überleben von 13,2 Monaten unter Trastuzumab deruxtecan gegenüber 8,1 Monaten unter Chemotherapie erreichten (HR 0,62; 95% KI 0,52–0,75; $p < 0,001$), wobei die Ergebnisse auch in der HER2-ultralow-Population konsistent waren [7].

Auch in dieser Population spielen die klassischen endokrinen Monotherapien wie Tamoxifen, Letrozol oder Anastrozol eine untergeordnete Rolle.

Teilpopulation a2 und b2: Männer mit ESR1-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach (neo-)adjuvanter endokriner Therapie, ohne Vorbehandlung im metastasierten Stadium bzw. nach Progression unter endokriner Therapie im metastasierten Stadium

Für Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, *ESR1*-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom – sowohl nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanter endokriner Therapie ohne Vorbehandlung im metastasierten Stadium (Teilpopulation a2) als auch nach Progression unter endokriner Therapie im metastasierten Stadium (Teilpopulation b2) – gelten grundsätzlich die gleichen Therapieprinzipien wie bei Frauen. Darüber hinaus spielen auch bei Männern

mutationsspezifische Therapien eine wichtige Rolle in der individualisierten Behandlung, insbesondere da genetische Prädispositionen – vor allem pathogene Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen – bei betroffenen Männern häufiger vorliegen als bei betroffenen Frauen [7]. Das Mammakarzinom beim Mann ist mit weniger als 1% aller Brustkrebsfälle eine seltene Erkrankung, weshalb die Evidenzbasis für geschlechtsspezifische Therapieempfehlungen begrenzt ist und die Behandlung weitgehend auf den Erkenntnissen aus Studien bei Frauen basiert.

Tamoxifen stellt die endokrine Standardtherapie bei Männern dar. Aromatasehemmer sind eine weitere Option, sollten jedoch – im Unterschied zur Behandlung postmenopausaler Frauen – in Kombination mit einer Suppression der testikulären Funktion mittels GnRH-Agonisten eingesetzt werden, da unklar ist, ob Aromatasehemmer ohne diese Suppression beim Mann ausreichend wirksam sind. Die Kombination von Palbociclib mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer sowie die mutationsspezifischen Therapien sind ebenfalls zugelassene Optionen für männliche Patienten [6; 7].

Prognose und therapeutischer Bedarf bei vorbehandeltem Mammakarzinom mit *ESR1*-Mutationen

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 [108-110]. 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 [111; 112], die mit besonders ungünstiger Prognose assoziiert ist: das mediane progressionsfreie Überleben beträgt hier unter herkömmlicher Therapie nur ca. 2-4 Monate [113; 114]. Es besteht hier ein eindeutiger hoher Bedarf an effektiveren Behandlungsoptionen bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil.

Die Wirkstoffklasse der SERD spielt eine besondere Rolle bei der Überwindung endokriner Resistenzen. Anders als Aromatasehemmer und SERM zeigen SERD auch bei einer bestehenden Resistenz, insbesondere bei einer *ESR1*-Mutation, weiterhin eine Wirksamkeit [115]. 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 [8]. Aufgrund seiner geringen Wasserlöslichkeit und der geringen Bioverfügbarkeit bei oraler Anwendung, kann Fulvestrant nur intramuskulär (i.m.) verabreicht werden. Zudem dauert es etwa einen Monat, bis eine Steady-State-Konzentration erreicht wird [116; 117]. Darüber hinaus können i.m. Injektionen Probleme verursachen, die sich auf die Lebensqualität der Patienten auswirken. Dazu gehören: die Notwendigkeit der Vorstellung des Patienten beim Arzt, eine möglicherweise verringerte Aufnahme und konsekutive Wirksamkeit des Arzneimittels bei falscher Applikation, die Unannehmlichkeiten der i.m. Injektion einschließlich Schmerzen und Gefahr lokaler Komplikationen an der Injektionsstelle [99]. Fulvestrant kann bei Patienten mit Blutungsneigung, wie z. B. bei Thrombozytopenie oder einer Antikoagulanzen-Therapie, nur mit Vorsicht angewendet werden [118]. Darüber hinaus weist Fulvestrant eine begrenzte

Penetration in das zentrale Nervensystem auf, was seine Wirksamkeit in diesem Kompartiment einschränkt [119].

Im Kontext der Überwindung der *ESR1*-Mutations-bedingten endokrinen Resistenz und besserer Bioverfügbarkeit gewinnt in letzten Jahren die Klasse der oralen SERD an Bedeutung [111; 115]. Zur Behandlung postmenopausaler Frauen und Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist, wurde im Jahr 2023 Elacestrant zugelassen und bereits in aktuellen Leitlinien empfohlen [6; 7; 61; 120]. Obwohl bei Patienten mit *ESR1*-Mutationen ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben festgestellt wurde (34,3% vs. 20,4% nach 6 Monaten; 26,8% vs. 8,2% nach 12 Monaten), 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 [113]. Daten zur Sicherheit oder klinischen Wirksamkeit von Elacestrant in Kombination mit anderen zielgerichteten Wirkstoffen liegen bisher nicht vor [59; 121]. 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.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Imlunestrant

Imlunestrant ist nach Elacestrant der dritte zugelassene Wirkstoff in der Gruppe der SERD und der zweite orale SERD [1; 118; 122]. 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 [94; 114; 123]. Darüber hinaus weist Imlunestrant eine sehr gute Bioverfügbarkeit und Organpenetration auf, einschließlich einer anhaltenden Exposition im Gehirn [94; 124]. 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 Tumorstillstandshemmung und Tumorrückbildung fördert [114; 125]. In der EMBER-3-Studie betrug zum Juni Datenschnitt 2024, das mediane progressionsfreie Überleben bei Patienten mit *ESR1*-Mutationen 5,5 Monate unter Imlunestrant und 3,8 Monate unter Standardtherapie. Das mediane Überleben war bis zu diesem Zeitpunkt nicht erreicht [114]. Wie nun in Modul 4 dargestellt, zeigt sich für die Teilpopulation b1 eine bisher nicht erreichte Verlängerung der Überlebensdauer.

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. Imlunestrant ist zugelassen für erwachsene Patienten, die zuvor mit einer endokrin-basierten Therapie behandelt wurden und kann sowohl als Erst- als auch in der Zweitlinien-Therapie eingesetzt werden. Imlunestrant schließt damit die Versorgungslücke für Frauen und Männer bei vorliegender *ESR1*-Mutation.

Obwohl die meisten Patienten mit HR-positivem HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs von einer endokrinen Erstlinientherapie profitieren, zeigt die endokrine Zweitlinientherapie aufgrund erworbener Resistenzen, die meist durch *ESR1*-Mutationen verursacht werden, eine begrenzte Wirksamkeit [11; 89]. *ESR1*-Mutationen treten bei HR-positivem Brustkrebs fast ausschließlich nach einer Aromatasehemmer-Therapie im metastasierten Stadium auf und ihre Prävalenz nimmt mit jeder Therapielinie deutlich zu [89; 126]. Die oben genannten Eigenschaften machen Imlunestrant zu einer vielversprechenden Therapieoption in der Behandlung von HR-positivem Brustkrebs, in der Erst- oder Zweitlinie. Imlunestrant verkleinert damit die Lücke in der aktuellen Therapielandschaft bei endokrin resistenter Erkrankung, indem es eine verträglichere und wirksame Option in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ermöglicht. Als zusätzliche Option für die Behandlung von *ESR1*-Mutationen nimmt Imlunestrant daher eine zentrale Rolle ein.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

In Deutschland erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Damit ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Männer sind deutlich seltener von Brustkrebs betroffen, nur etwa 1% aller Neuerkrankungen betreffen männliche Patienten [2].

Für epidemiologische Kennzahlen onkologischer Erkrankungen in Deutschland stellt das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI die beste Quelle dar. Gemäß § 2 Bundeskrebsregisterdatengesetz aggregiert das ZfKD die Daten der Landeskrebsregister. Alters- und geschlechtsspezifische Angaben zu Inzidenz, Prävalenz, Mortalität und Überleben onkologischer Erkrankung (nach ICD-10 Code) sind über die Website frei zugänglich [127].

Aktuelle Daten des ZfKD zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz von Brustkrebs (ICD-10 C50) sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Das ZfKD hat Inzidenzangaben bis einschließlich 2023 veröffentlicht. Im Jahr 2023 sind insgesamt 75.085 Frauen und 772 Männer neu an Brustkrebs erkrankt, dies entspricht einer rohen Inzidenz von 177,7 bzw. 1,9 / 100.000 Frauen bzw. Männern. Für die 5-Jahres-Prävalenz stehen ebenfalls Daten bis einschließlich 2023 zur Verfügung. Die 5-Jahres-Prävalenz gibt an, wie viele lebende Personen an einem gegebenen Stichtag innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre neu erkrankt sind. Im Jahr 2023 traf dies auf 323.462 Frauen und 2.995 Männer zu. Die rohe Rate der 5-Jahres-Prävalenz lag bei 764,8 bzw. 7,3 / 100.000 Frauen bzw. Männern [127].

Tabelle 3-3: Aktuelle Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz von Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland

	Inzidenz (2023) ¹		5-Jahres-Prävalenz (2023) ¹	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Rohe Rate (pro 100.000)	177,7	1,9	764,8	7,3
Fallzahlen	75.085	772	323.462	2.995
¹ ZfKD 2025 [127]				

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Imlunestrant (Inluriyo®) 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	247-2.268	218-1.997
Imlunestrant (Inluriyo®) 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,	2-12	2-11

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium		
Imlunestrant (Inluriyo®) 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	2.041-18.749	1.797-16.505
Imlunestrant (Inluriyo®) 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	22-175	20-155
CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ER: Östrogenrezeptor; <i>ESR1</i> : Östrogenrezeptor1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Anwendungsgebiet von Imlunestrant

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 [1].

Der G-BA hat für das Dossier zur Nutzenbewertung folgende Teilpopulationen bestimmt, für die eine Schätzung der Populationsgröße erfolgt:

- 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
- a2) Männer 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
- 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
- b2) Männer 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

Die Herleitung der Größe der Teilpopulationen erfolgte in mehreren Schritten, welche im Folgenden dargestellt werden (siehe auch Tabelle 3-5).

Schritt 1: Patienten mit Brustkrebs

Zur Bestimmung aller Brustkrebs-Patienten in Deutschland wurden die unter Abschnitt 3.2.3 geschlechtsspezifischen Angaben des ZfKD verwendet. Als Untergrenze wurden alle inzidenten Fälle angesetzt, während sich die Obergrenze aus der 5-Jahres-Prävalenz ableitet [127]. Dieses Vorgehen stellt sicher, dass alle Patienten, die potenziell in der Zielpopulation von Imlunestrant sind, in der Berechnung beachtet werden. Da die aktuell verfügbaren Daten aus dem Jahr 2023 stammen, werden diese für das Berichtsjahr 2024 herangezogen. Auf eine einjährige Extrapolation wird aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und des geringen zusätzlichen Erkenntnisgewinns verzichtet. Dieser Ansatz wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in vergleichbaren Indikationen vom G-BA akzeptiert [128-130].

Schritt 2: Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Im zweiten Schritt wurde der Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bestimmt. Dafür wurden Daten des ZfKD am RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) herangezogen, die auch schon in vorherigen Verfahren genutzt wurden [131].

Gemäß des ZfKD waren 9,0% der Brustkrebs-Patienten, die zwischen 2021 und 2023 diagnostiziert wurden, bei Diagnosestellung in UICC-Stadium IV. Bei diesen Patienten lag somit eine de novo Metastasierung vor [2].

Da der Bericht des ZfKD keine Differenzierung nach UICC-Stadium IIC vornimmt, wurden zusätzlich die individuellen Landeskrebsregister gesichtet. Die aktuellste Angabe wird vom Landeskrebsregisters Sachsen für das Berichtsjahr 2021 ausgegeben und liegt bei einem Anteil von 0,9 % der Neuerkrankungen im UICC-Stadium IIC [132].

Weiterhin wird der Anteil der Patienten bestimmt, die bei der Primärdiagnose noch keine Metastasen hatten und diese erst im Verlauf der Erkrankung entwickeln. Dieser Anteil beträgt 16,6% und geht aus den Daten des Tumorregister München hervor. Dieser Wert wurde bei Patienten ermittelt, bei denen es innerhalb von zehn Jahren nach Diagnosestellung zu einer Metastasierung gekommen ist [133]. Der gewählte Beobachtungszeitraum deckt sich hierbei mit dem in den Leitlinien empfohlenen Beobachtungszeitraum des Therapiemonitorings [7].

Schritt 3: ER+, HER2-

Für den Anteil an Patienten mit HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs wurde die Publikation von Hartkopf *et al.* verwendet, welche auf Daten des deutschen PRAEGNANT (Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of the Oncological Health Care Quality in the Adjuvant and Advanced/Metastatic Setting)-Registers basiert [134]. Das PRAEGNANT-Register (NCT02338167) ist ein laufendes, prospektives Register für Patientinnen mit Brustkrebs. In der Publikation von Hartkopf *et al.* wurden ausschließlich Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs einbezogen. Über die erste bis dritte Therapielinie hinweg waren 67,6-68,1% der Patientinnen HR-positiv und HER2-negativ. Wie bereits unter Abschnitt 3.1.2 beschrieben, handelt es sich bei einem Großteil der HR-positiven Patienten um ER-positive Patienten, wodurch von einer Übertragbarkeit ausgegangen werden kann. Darüber hinaus wird angenommen, dass die Anteile auf die männlichen Brustkrebs-Patienten ebenfalls übertragbar sind.

Schritt 4: Patienten mit endokriner Vortherapie

Im vierten Schritt wurden ausschließlich Patienten mit einer endokrinen Vortherapie eingeschlossen.

Es ist davon auszugehen, dass sich der Anteil der Patienten mit endokriner Vortherapie zwischen de novo metastasierten Patienten und Patienten im rezidiven Stadium unterscheidet. Unter dieser Annahme erfolgt die Aufteilung der weiteren Patienten auf Basis der Publikation von Walter *et al.* [72]. Die Publikation basiert ebenfalls auf Daten des PRAEGNANT-Registers und vergleicht Patienten mit de novo Metastasierung und Patienten mit Rezidiv bzw. fortgeschrittenem Brustkrebs. Dabei erhielten 35,4 % der Patienten mit einer de novo metastasierten Diagnose sowie 64,6 % derjenigen mit einem Rezidiv eine endokrine Vortherapie. Auch innerhalb dieses Schritts wird von einer Übertragbarkeit auf männliche Patienten ausgegangen.

Schritt 5: Patienten mit bzw. ohne endokriner Therapie im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium

Gemäß den bestimmten Teilpopulationen wurden die Patienten dahingehend aufgeteilt, ob sie eine endokrine Therapie im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium erhalten haben. Alle Patienten mit de novo Metastasierung müssen die endokrine Vortherapie im metastasierten Stadium erhalten haben. Daher wurden diese Patienten vollständig der Zweitlinie zugeteilt.

Die Aufteilung der weiteren Patienten erfolgte auf Basis der Publikation von Engler *et al.* [135]. In der Publikation werden ebenfalls Daten von Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs im PRAEGNANT-Register berichtet (siehe auch Schritt 3). Im Jahr 2022 wurden 83,3% der Patientinnen im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium mit einer endokrinen Mono- oder Kombinationstherapie behandelt.

Es wird angenommen, dass die Anteile der weiblichen Brustkrebs-Patientinnen auf die männlichen Patienten übertragbar sind.

Schritt 6: Patienten, die für eine weitere endokrine Therapie in Frage kommen

In der vorliegenden Indikation ist die endokrine Therapie grundsätzlich die erste Therapiewahl. Ausnahmen bilden Patienten, welche eine schnelle Remission erreichen müssen. Die trifft laut den Ausführungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) lediglich auf Patienten mit einer viszeralen Krise zu. Dabei handelt es sich um eine schwere Funktionsstörung der Organe mit drohendem Organausfall, ausgelöst bspw. durch viszerale Metastasen in der Leber. Es wird geschätzt, dass 10,0-15,0% von einer viszeralen Krise im vorliegenden Anwendungsgebiet betroffen sind [136]. Droht eine viszerale Krise, ist gemäß der ESMO und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Leitlinien von einer endokrinen bzw. endokrin-basierten Therapie abzusehen und in den meisten Fällen eine Chemotherapie zum Erreichen einer schnellen Remission vorzuziehen [7; 136]. In den Leitlinien wird keine Unterscheidung zum Zeitpunkt bzw. dem Setting der endokrinen Vortherapie vorgenommen. Infolgedessen ist davon auszugehen, dass 85,0-90,0% nach erfolgter endokriner Vortherapie für eine weitere endokriner Therapie in Frage kommen.

Dieses Vorgehen wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Capivasertib bereits vom G-BA akzeptiert [131] und wird auf beide Geschlechter gleichermaßen übertragen.

Schritt 7: Patienten mit *ESRI*-Mutation

Zum Anteil an Brustkrebs-Patienten mit *ESRI*-Mutation stehen derzeit nur wenige Informationen zur Verfügung, wobei sich die meisten auf klinische Studien berufen. Es ist bekannt, dass die Prävalenz von *ESRI*-Mutationen mit der Anzahl der Therapielinien ansteigt. In der Publikation von Brett *et al.* wird daher von einer Spanne von 20,0-40,0%, der Patienten mit vorangegangener endokriner Therapie im metastasierten Stadium mit *ESRI*-Mutation, berichtet [11]. Es wird angenommen, dass diese Spanne ebenfalls auf die männlichen Patienten übertragen werden kann.

Schritt 8: GKV-Anteil

Im letzten Schritt wurde berechnet, wie viele der Patienten in der GKV versichert sind. Dafür wurde basierend auf den GKV-Mitgliederzahlen und der Gesamtbevölkerung Deutschlands für das Jahr 2024 ein Anteil von 88,0% herangezogen [137; 138]. Die jährliche Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Imlunestrant, welche innerhalb der GKV versichert ist, beträgt somit 2-16.489 Patienten.

Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Imlunestrant

	Anteil (%)	Frauen (n)		Männer (n)	
		Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
Schritt 1: Brustkrebs¹		75.085	323.462	772	2.995
Schritt 2: Lokal fortgeschritten oder metastasiert^{2,3,4}	26,50	19.898	85.718	205	794
Schritt 3: ER+, HER2-⁵	67,6-68,1	13.452	58.374	139	541
Schritt 4: Endokrine Vortherapie⁶					
De novo metastasierte Patienten	35,40	4.763	20.665	50	192
Patienten mit Rezidiv/fortgeschrittener Erkrankung	64,60	8.690	37.710	90	350
Schritt 5: Endokrine Therapie im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium⁷					
Keine endokrine Therapie im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium (Erstlinie)	16,70	1.452	6.298	9	33
Endokrine Therapie im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium (Zweitlinie+)	83,30	12.002	52.078	125	484
Schritt 6: Patienten, die für eine weitere endokrine Therapie in Frage kommen⁸	85-90				
Keine endokrine Therapie im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium (Erstlinie)		1.235	5.669	8	30
Endokrine Therapie im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium (Zweitlinie+)		10.202	46.871	107	436
Schritt 7: ESR1-Mutation⁹	20-40				
Keine endokrine Therapie im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium (Erstlinie)		247	2.268	2	12
Endokrine Therapie im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium (Erstlinie)		2.041	18.749	22	175

	Anteil (%)	Frauen (n)		Männer (n)	
		Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
Stadium (Zweitlinie+)					
Schritt 8: GKV-Anteil^{10,11}	88,03				
Keine endokrine Therapie im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium (Erstlinie)		218	1.997	2	11
Endokrine Therapie im fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium (Zweitlinie+)		1.797	16.505	20	155

CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ER: Östrogenrezeptor; ESR1: Östrogenrezeptor1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2

¹ ZfKD 2025 [127]
² RKI 2025 [2]
³ Tumorregister München 2022[133]
⁴ Landeskrebsregisters Sachsen 2023 [132]
⁵ Hartkopf *et al.* 2024 [134]
⁶ Walter *et al.* 2025 [72]
⁷ Engler *et al.* 2022 [135]
⁸ AWMF 2025, ESMO 2020 [7; 136]
⁹ Brett *et al.* 2021 [11]
¹⁰ Destatis 2025 [138]
¹¹ BMG 2025 [137]

Der Großteil früherer Beschlüsse zu HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs bezieht sich auf andere Indikationen bspw. einem anderem Mutationstyp, so dass kein direkter Vergleich möglich ist. Im vergleichbaren Anwendungsgebiet lässt sich lediglich der Beschluss zu Elacestrant identifizieren. Elacestrant ist jedoch nur für postmenopausale Frauen zugelassen, wodurch die Spanne der Patientenzahlen geringer ausfällt und ebenfalls keinen direkten Vergleich zulässt [130].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es sind keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Patientenzahlen in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten. So lässt sich laut den Daten des ZfKD zwar eine Schwankung der Inzidenz zwischen den Jahren 2019 und 2021 erkennen, diese Schwankungen lassen sich jedoch mit einem Corona-Effekt erklären. Dies wird dadurch gestützt, dass die Inzidenz 2022 auf den Ausgangswert vor der Covid-19-Pandemie zurückfällt [127; 139]. In den Jahren davor, lässt sich ein gleichbleibendes Niveau beobachten [127].

Durch die Erweiterung des Mammographie-Screenings auf Frauen bis 75 Jahre, die seit dem 1. Juli 2024 in Kraft ist, könnten künftig vermehrt frühe Veränderungen der Brust wie das duktales Carcinoma in situ (DCIS) diagnostiziert werden. Diese frühzeitige Erkennung bietet die Möglichkeit, mittels gezielter Therapieformen – etwa chirurgischer Maßnahmen und gegebenenfalls ergänzender Strahlentherapie – das Fortschreiten zu invasiven Karzinomen zu verhindern. In der Folge könnte sich die Prognose für Patientinnen verbessern. Der konkrete Einfluss dieser Maßnahme auf die Entwicklung von Inzidenz- und Prävalenzraten lässt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt allerdings noch nicht einschätzen. Auf der anderen Seite steigt die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken, da immer mehr Personen ein höheres Alter erreichen. Eine abschließende Einschätzung zur Entwicklung der Patientenzahlen innerhalb der nächsten fünf Jahre ist demnach mit Unsicherheiten behaftet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Imlunestrant (Inluriyo®)	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
Imlunestrant (Inluriyo®)	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	- ^a	2-11
Imlunestrant (Inluriyo®)	b1) Frauen mit ER-positivem,	beträchtlich	1.797-16.505

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
	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		
Imlunestrant (Inluriyo®)	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	- ^a	20-155

CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ER: Östrogenrezeptor; *ESR1*: Östrogenrezeptor1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2

^a: Da keine Daten für Männer in der Studie EMBER-3 mit *ESR1*-Mutation verfügbar sind, wird der Zusatznutzen nur für die Populationen a1 und b1 ausgewertet

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Vorgehen zur Herleitung der Größe der Teilpopulationen ist unter Abschnitt 3.2.4 beschrieben. Die Berechnungen sowie die verwendeten Quellen können der beigefügten Excel-Tabelle entnommen werden [140].

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Für die Identifikation relevanter Quellen für die Abschnitte 3.2.1-3.2.5 wurde eine orientierende Handsuche auf verschiedenen Suchportalen (z. B. MEDLINE via PubMed, Google Scholar) durchgeführt. Anhand der Schneeball-Methode wurden weitere relevante Quellen identifiziert. Es wurden die jeweils zitierten Originalpublikationen bzw. darin angegebene Quellen zur Beschreibung der Erkrankung und zum therapeutischen Bedarf herangezogen. Des Weiteren wurden Quellen im Rahmen der Zulassungsunterlagen bei der EMA berücksichtigt. Eingeschlossen wurden alle Referenzen, die relevante Informationen für den Abschnitt 3.2 liefern.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in

Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency (EMA) 2026. European Public Assessment Report (EPAR) of Imlunestrant- Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. Robert Koch-Institut (RKI) 2025. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023 15. Ausgabe.
3. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I. & Jemal, A. 2024. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 74, 229–63.
4. Waks, A. G. & Winer, E. P. 2019. Breast Cancer Treatment: A Review. *Jama*, 321, 288–300.
5. Goldhirsch, A., Glick, J. H., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., Senn, H. J. & Panel, m. 2005. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol*, 16, 1569–83.
6. Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Schumacher-Wulf, E., Matos, L., Gelmon, K., Aapro, M. S., Bajpai, J., Barrios, C. H., Bergh, J., Bergsten-Nordström, E., Biganzoli, L., Cardoso, M. J., Carey, L. A., Chavez-MacGregor, M., Chidebe, R., Cortés, J., Curigliano, G., Dent, R. A., El Saghir, N. S., Eniu, A., Fallowfield, L., Francis, P. A., Franco Millan, S. X., Gilchrist, J., Gligorov, J., Gradishar, W. J., Haidinger, R., Harbeck, N., Hu, X., Kaur, R., Kiely, B., Kim, S. B., Koppikar, S., Kuper-Hommel, M. J. J., Lecouvet, F. E., Mason, G., Mertz, S. A., Mueller, V., Myerson, C., Neciosup, S., Offersen, B. V., Ohno, S., Pagani, O., Partridge, A. H., Penault-Llorca, F., Prat, A., Rugo, H. S., Senkus, E., Sledge, G. W., Swain, S. M., Thomssen, C., Vorobiof, D. A., Vuylsteke, P., Wiseman, T., Xu, B., Costa, A., Norton, L. & Winer, E. P. 2024. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 76, 103756.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF), 2025. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 5.0 - Dezember 2025 AWMF-Registernummer: 032-045OL.
8. Hermida-Prado, F. & Jeselsohn, R. 2021. The ESR1 mutations: from bedside to bench to bedside. *Cancer Research*, 81, 537–8.
9. Jeselsohn, R., De Angelis, C., Brown, M. & Schiff, R. 2017. The evolving role of the estrogen receptor mutations in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Current oncology reports*, 19, 1–8.
10. Rugo, H. S. 2023. Addressing Unmet Need in the Management of Patients With ER+/HER2–, ESR1-Mutated Metastatic Breast Cancer: Clinician’s Perspective. *Clin Adv Hematol Oncol*, 21, 22.

11. Brett, J. O., Spring, L. M., Bardia, A. & Wander, S. A. 2021. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research*, 23, 1–15.
12. Liao, H., Huang, W., Pei, W. & Li, H. 2020. Detection of ESR1 mutations based on liquid biopsy in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: clinical impacts and prospects. *Frontiers in Oncology*, 10, 587671.
13. Wörmann, B., Aebi, S., Balic, M., Decker, T., Fehm, T., Greil, R., Harbeck, N., Krug, B., Overkamp, F., Rick, O., Wenz, F. & Lüftner, D. 2018. Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
14. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*.
15. Nik-Zainal, S., Davies, H., Staaf, J., Ramakrishna, M., Glodzik, D., Zou, X., Martincorena, I., Alexandrov, L. B., Martin, S., Wedge, D. C., Van Loo, P., Ju, Y. S., Smid, M., Brinkman, A. B., Morganella, S., Aure, M. R., Lingjaerde, O. C., Langerod, A., Ringner, M., Ahn, S. M., Boyault, S., Brock, J. E., Broeks, A., Butler, A., Desmedt, C., Dirix, L., Dronov, S., Fatima, A., Foekens, J. A., Gerstung, M., Hooijer, G. K., Jang, S. J., Jones, D. R., Kim, H. Y., King, T. A., Krishnamurthy, S., Lee, H. J., Lee, J. Y., Li, Y., McLaren, S., Menzies, A., Mustonen, V., O'Meara, S., Pauporte, I., Pivot, X., Purdie, C. A., Raine, K., Ramakrishnan, K., Rodriguez-Gonzalez, F. G., Romieu, G., Sieuwerts, A. M., Simpson, P. T., Shepherd, R., Stebbings, L., Stefansson, O. A., Teague, J., Tommasi, S., Treilleux, I., Van den Eynden, G. G., Vermeulen, P., Vincent-Salomon, A., Yates, L., Caldas, C., van't Veer, L., Tutt, A., Knappskog, S., Tan, B. K., Jonkers, J., Borg, A., Ueno, N. T., Sotiriou, C., Viari, A., Futreal, P. A., Campbell, P. J., Span, P. N., Van Laere, S., Lakhani, S. R., Eyfjord, J. E., Thompson, A. M., Birney, E., Stunnenberg, H. G., van de Vijver, M. J., Martens, J. W., Borresen-Dale, A. L., Richardson, A. L., Kong, G., Thomas, G. & Stratton, M. R. 2016. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*, 534, 47–54.
16. Zhang, Q.-X., Borg, Å., Wolf, D. M., Oesterreich, S. & Fuqua, S. A. W. 1997. An Estrogen Receptor Mutant with Strong Hormone-independent Activity from a Metastatic Breast Cancer1. *Cancer Research*, 57, 1244–9.
17. Dustin, D., Gu, G. & Fuqua, S. A. 2019. ESR1 mutations in breast cancer. *Cancer*, 125, 3714–28.
18. Torres-Mejia, G., De Stavola, B., Allen, D. S., Perez-Gavilan, J. J., Ferreira, J. M., Fentiman, I. S. & Dos Santos Silva, I. 2005. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 1052–9.

19. Boyd, N. F., Rommens, J. M., Vogt, K., Lee, V., Hopper, J. L., Yaffe, M. J. & Paterson, A. D. 2005. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*, 6, 798–808.
20. Boice, J. D., Jr., Preston, D., Davis, F. G. & Monson, R. R. 1991. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res*, 125, 214–22.
21. Clemons, M., Loijens, L. & Goss, P. 2000. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer treatment reviews*, 26, 291–302.
22. Hankey, B. F., Curtis, R. E., Naughton, M. D., Boice, J. D., Jr. & Flannery, J. T. 1983. A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*, 70, 797–804.
23. National Comprehensive Cancer Network. 2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2018 - Mar 20,.
24. American Cancer Society. 2021. Breast Cancer Risk and Prevention.
25. Trichopoulos, D., MacMahon, B. & Cole, P. 1972. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 48, 605–13.
26. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., Jackson, R. D., Beresford, S. A., Howard, B. V., Johnson, K. C., Kotchen, J. M., Ockene, J. & Writing Group for the Women's Health Initiative, I. 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288, 321–33.
27. Chlebowski, R. T., Anderson, G. L., Gass, M., Lane, D. S., Aragaki, A. K., Kuller, L. H., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Ockene, J., Sarto, G. E., Johnson, K. C., Wactawski-Wende, J., Ravdin, P. M., Schenken, R., Hendrix, S. L., Rajkovic, A., Rohan, T. E., Yasmeeen, S., Prentice, R. L. & Investigators, W. H. I. 2010. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*, 304, 1684–92.
28. Chlebowski, R. T., Hendrix, S. L., Langer, R. D., Stefanick, M. L., Gass, M., Lane, D., Rodabough, R. J., Gilligan, M. A., Cyr, M. G., Thomson, C. A., Khandekar, J., Petrovitch, H., McTiernan, A. & Investigators, W. H. I. 2003. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, 289, 3243–53.
29. Chlebowski, R. T., Manson, J. E., Anderson, G. L., Cauley, J. A., Aragaki, A. K., Stefanick, M. L., Lane, D. S., Johnson, K. C., Wactawski-Wende, J., Chen, C., Qi, L., Yasmeeen, S., Newcomb, P. A. & Prentice, R. L. 2013. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst*, 105, 526–35.

30. Wolin, K. Y., Carson, K. & Colditz, G. A. 2010. Obesity and cancer. *Oncologist*, 15, 556–65.
31. Morimoto, L. M., White, E., Chen, Z., Chlebowski, R. T., Hays, J., Kuller, L., Lopez, A. M., Manson, J., Margolis, K. L., Muti, P. C., Stefanick, M. L. & McTiernan, A. 2002. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control*, 13, 741–51.
32. McCormack, V. A. & dos Santos Silva, I. 2006. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 1159–69.
33. Brinton, L. A., Schairer, C., Hoover, R. N. & Fraumeni, J. F., Jr. 1988. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest*, 6, 245–54.
34. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1996. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception*, 54, 1S–106S.
35. Marchbanks, P. A., McDonald, J. A., Wilson, H. G., Folger, S. G., Mandel, M. G., Daling, J. R., Bernstein, L., Malone, K. E., Ursin, G., Strom, B. L., Norman, S. A., Wingo, P. A., Burkman, R. T., Berlin, J. A., Simon, M. S., Spirtas, R. & Weiss, L. K. 2002. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 346, 2025–32.
36. Strom, B. L., Berlin, J. A., Weber, A. L., Norman, S. A., Bernstein, L., Burkman, R. T., Daling, J. R., Deapen, D., Folger, S. G., Malone, K. E., Marchbanks, P. A., Simon, M. S., Ursin, G., Weiss, L. K. & Spirtas, R. 2004. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception*, 69, 353–60.
37. Key, T., Appleby, P., Barnes, I., Reeves, G., Endogenous, H. & Breast Cancer Collaborative, G. 2002. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*, 94, 606–16.
38. Kampert, J. B., Whittemore, A. S. & Paffenbarger, R. S., Jr. 1988. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 128, 962–79.
39. Pike, M. C., Krailo, M. D., Henderson, B. E., Casagrande, J. T. & Hoel, D. G. 1983. 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. *Nature*, 303, 767–70.
40. Greenberg, E. R., Barnes, A. B., Resseguie, L., Barrett, J. A., Burnside, S., Lanza, L. L., Neff, R. K., Stevens, M., Young, R. H. & Colton, T. 1984. Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy. *N Engl J Med*, 311, 1393–8.
41. Palmer, J. R., Hatch, E. E., Rosenberg, C. L., Hartge, P., Kaufman, R. H., Titus-Ernstoff, L., Noller, K. L., Herbst, A. L., Rao, R. S., Troisi, R., Colton, T. & Hoover, R. N. 2002. Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control*, 13, 753–8.

42. Colditz, G. A., Kaphingst, K. A., Hankinson, S. E. & Rosner, B. 2012. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat*, 133, 1097–104.
43. Michailidou, K., Lindstrom, S., Dennis, J., Beesley, J., Hui, S., Kar, S., Lemacon, A., Soucy, P., Glubb, D., Rostamianfar, A., Bolla, M. K., Wang, Q., Tyrer, J., Dicks, E., Lee, A., Wang, Z., Allen, J., Keeman, R., Eilber, U., French, J. D., Qing Chen, X., Fachal, L., McCue, K., McCart Reed, A. E., Ghoussaini, M., Carroll, J. S., Jiang, X., Finucane, H., Adams, M., Adank, M. A., Ahsan, H., Aittomaki, K., Anton-Culver, H., Antonenkova, N. N., Arndt, V., Aronson, K. J., Arun, B., Auer, P. L., Bacot, F., Barrdahl, M., Baynes, C., Beckmann, M. W., Behrens, S., Benitez, J., Bermisheva, M., Bernstein, L., Blomqvist, C., Bogdanova, N. V., Bojesen, S. E., Bonanni, B., Borresen-Dale, A. L., Brand, J. S., Brauch, H., Brennan, P., Brenner, H., Brinton, L., Broberg, P., Brock, I. W., Broeks, A., Brooks-Wilson, A., Brucker, S. Y., Bruning, T., Burwinkel, B., Butterbach, K., Cai, Q., Cai, H., Caldes, T., Canzian, F., Carracedo, A., Carter, B. D., Castelao, J. E., Chan, T. L., David Cheng, T. Y., Seng Chia, K., Choi, J. Y., Christiansen, H., Clarke, C. L., Collaborators, N., Collee, M., Conroy, D. M., Cordina-Duverger, E., Cornelissen, S., Cox, D. G., Cox, A., Cross, S. S., Cunningham, J. M., Czene, K., Daly, M. B., Devilee, P., Doheny, K. F., Dork, T., Dos-Santos-Silva, I., Dumont, M., Durcan, L., Dwek, M., Eccles, D. M., Ekici, A. B., Eliassen, A. H., Ellberg, C., Elvira, M., *et al.* 2017. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*, 551, 92–4.
44. Loibl, S., Poortmans, P., Morrow, M., Denkert, C. & Curigliano, G. 2021. Breast cancer. *Lancet*, 397, 1750–69.
45. Colditz, G. A., Rosner, B. A. & Speizer, F. E. 1996. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst*, 88, 365–71.
46. Goldacre, M. J., Abisgold, J. D., Yeates, D. G. & Vessey, M. P. 2010. Benign breast disease and subsequent breast cancer: English record linkage studies. *J Public Health (Oxf)*, 32, 565–71.
47. Worsham, M. J., Raju, U., Lu, M., Kapke, A., Botttrel, A., Cheng, J., Shah, V., Savera, A. & Wolman, S. R. 2009. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat*, 118, 1–7.
48. Kotsopoulos, J., Chen, W. Y., Gates, M. A., Tworoger, S. S., Hankinson, S. E. & Rosner, B. A. 2010. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast cancer research : BCR*, 12, R106.
49. Andrieu, N., Easton, D. F., Chang-Claude, J., Rookus, M. A., Brohet, R., Cardis, E., Antoniou, A. C., Wagner, T., Simard, J., Evans, G., Peock, S., Fricker, J. P., Nogues, C., Van't Veer, L., Van Leeuwen, F. E. & Goldgar, D. E. 2006. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24, 3361–6.

50. Bhatia, S., Robison, L. L., Oberlin, O., Greenberg, M., Bunin, G., Fossati-Bellani, F. & Meadows, A. T. 1996. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 334, 745–51.
51. Breastcancer.org. 2023. Breast Cancer Risk Factors: Race/Ethnicity. Verfügbar unter: https://www.breastcancer.org/risk/factors/race_ethnicity.
52. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC) 2002. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*, 87, 1234–45.
53. Fribbens, C., O'Leary, B., Kilburn, L., Hrebien, S., Garcia-Murillas, I., Beaney, M., Cristofanilli, M., Andre, F., Loi, S. & Loibl, S. 2016. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 34, 2961–8.
54. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 360, 187–95.
55. Bernstein, L., Henderson, B. E., Hanisch, R., Sullivan-Halley, J. & Ross, R. K. 1994. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst*, 86, 1403–8.
56. Thune, I., Brenn, T., Lund, E. & Gaard, M. 1997. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 336, 1269–75.
57. Adams-Campbell, L. L., Rosenberg, L., Rao, R. S. & Palmer, J. R. 2001. Strenuous physical activity and breast cancer risk in African-American women. *J Natl Med Assoc*, 93, 267–75.
58. Carausu, M., Melaabi, S., Pierga, J. Y., Bidard, F. C. & Cabel, L. 2020. ESR1 Mutation Detection and Dynamics in Meningeal Carcinomatosis in Breast Cancer. *Journal of breast cancer*, 23, 218–23.
59. Burstein, H. J., DeMichele, A., Somerfield, M. R. & Henry, N. L. 2023. Testing for ESR1 Mutations to Guide Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 41, 3423–5.
60. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Kommission Mamma 2025. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Pathologie.
61. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Kommission Mamma 2024. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Therapiealgorithmen.

62. DeKoven, M., Bonthapally, V., Jiao, X., Ganguli, A., Pathak, P., Lee, W. C. & Ray, S. 2012. Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): results from a physician survey. *J Comp Eff Res*, 1, 453–63.
63. Lobbezoo, D. J., van Kampen, R. J., Voogd, A. C., Dercksen, M. W., van den Berkmortel, F., Smilde, T. J., van de Wouw, A. J., Peters, F. P., van Riel, J. M., Peters, N. A., de Boer, M., Borm, G. F. & Tjan-Heijnen, V. C. 2013. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*, 141, 507–14.
64. Peart, O. 2017. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol*, 88, 519M–39M.
65. Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., Weaver, D. L., Winchester, D. J. & Hortobagyi, G. N. 2017. Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67, 290–303.
66. Rakha, E. A., Reis-Filho, J. S., Baehner, F., Dabbs, D. J., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S. B., Ichihara, S., Jacquemier, J. & Lakhani, S. R. 2010. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast cancer research*, 12, 1–12.
67. American Cancer Society. 2021. Breast Cancer Grades. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-grades.html>.
68. Cardoso, F., Spence, D., Mertz, S., Corneliussen-James, D., Sabelko, K., Gralow, J., Cardoso, M. J., Peccatori, F., Paonessa, D., Benares, A., Sakurai, N., Beishon, M., Barker, S. J. & Mayer, M. 2018. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 39, 131–8.
69. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2015. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*, 386, 1341–52.
70. Sparano, J. A., Gray, R., Oktay, M. H., Entenberg, D., Rohan, T., Xue, X., Donovan, M., Peterson, M., Shuber, A., Hamilton, D. A., D'Alfonso, T., Goldstein, L. J., Gertler, F., Davidson, N. E., Condeelis, J. & Jones, J. 2017. A metastasis biomarker (MetaSite Breast Score) is associated with distant recurrence in hormone receptor-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 3, 42.
71. Komen, S. G. 2024. Treatment of Metastatic Breast Cancer. Verfügbar unter: <https://www.komen.org/breast-cancer/metastatic/metastatic/>.
72. Walter, C. B., Hartkopf, A. D., Hein, A., Fasching, P. A., Kolberg, H.-C., Hadji, P., Tesch, H., Häberle, L., Ettl, J., Lüftner, D., Wallwiener, M., Müller, V., Beckmann, M. W., Michel, L. L., Belleville, E., Huebner, H., Uhrig, S., Goossens, C., Wimberger, P., Hielscher, C., Meyer, J., Mundhenke, C., Kurbacher, C., Wuerstlein, R., Untch, M.,

- Janni, W., Taran, F.-A., Lux, M. P., Wallwiener, D., Brucker, S. Y., Schneeweiss, A., Fehm, T. N. & Fremd, C. 2025. Characteristics and prognosis of patients with primary metastatic disease vs. recurrent HER2-negative, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *The Breast*, 80, 104412.
73. Razavi, P., Chang, M. T., Xu, G., Bandlamudi, C., Ross, D. S., Vasan, N., Cai, Y., Bielski, C. M., Donoghue, M. T. A., Jonsson, P., Penson, A., Shen, R., Pareja, F., Kundra, R., Middha, S., Cheng, M. L., Zehir, A., Kandoth, C., Patel, R., Huberman, K., Smyth, L. M., Jhaveri, K., Modi, S., Traina, T. A., Dang, C., Zhang, W., Weigelt, B., Li, B. T., Ladanyi, M., Hyman, D. M., Schultz, N., Robson, M. E., Hudis, C., Brogi, E., Viale, A., Norton, L., Dickler, M. N., Berger, M. F., Iacobuzio-Donahue, C. A., Chandarlapaty, S., Scaltriti, M., Reis-Filho, J. S., Solit, D. B., Taylor, B. S. & Baselga, J. 2018. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell*, 34, 427–38 e6.
74. Insa, A., Lluch, A., Prosper, F. & Marugan I, M.-A. A., Garcia-Conde J. 1999. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 56, 67–73.
75. Kwast, A., Voogd, A., Menke-Pluijmers, M., Linn, S., Sonke, G., Kiemeney, L. & Siesling, S. 2014. Prognostic factors for survival in metastatic breast cancer by hormone receptor status. *Breast cancer research and treatment*, 145, 503–11.
76. Coleman, R., Smith, P. & Rubens, R. 1998. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *British journal of cancer*, 77, 336–40.
77. Follana, P., Barriere, J., Chamorey, E., Largillier, R., Dadone, B., Mari, V., Hannoun-Levi, J., Marcy, M., Flipo, B. & Ferrero, J.-M. 2014. Prognostic factors in 401 elderly women with metastatic breast cancer. *Oncology*, 86, 143–51.
78. Hu, M., Shao, B., Ran, R. & Li, H. 2021. Prognostic factors for patients with metastatic breast cancer: a literature review. *Translational Cancer Research*, 10, 1644.
79. Puente, J., López-Tarruella, S., Ruiz, A., Lluch, A., Pastor, M., Alba, E., de la Haba, J., Ramos, M., Cirera, L. & Antón, A. 2010. Practical prognostic index for patients with metastatic recurrent breast cancer: retrospective analysis of 2,322 patients from the GEICAM Spanish El Alamo Register. *Breast cancer research and treatment*, 122, 591–600.
80. Mosher, C. E., Johnson, C., Dickler, M., Norton, L., Massie, M. J. & DuHamel, K. 2013. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J*, 19, 285–92.
81. O'Shaughnessy, J. A. 2014. Effective management of quality of life in metastatic breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*, 12 Suppl 4, 10–2.
82. McClelland, S. I., Holland, K. J. & Griggs, J. J. 2015. Quality of life and metastatic breast cancer: the role of body image, disease site, and time since diagnosis. *Qual Life Res*, 24, 2939–43.

83. Gupta, S., Zhang, J. & Jerusalem, G. 2014. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 14, 929–40.
84. Barnes, A. J., Robert, N. & Bradley, C. J. 2014. Job attributes, job satisfaction and the return to health after breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology*, 23, 158–64.
85. Fietz, T., Tesch, H., Rauh, J., Boller, E., Kruggel, L., Jänicke, M. & Marschner, N. 2017. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 34, 122–30.
86. Wood, R., Mitra, D., de Courcy, J. & Iyer, S. 2017. Patient-reported Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients With HR(+)/HER2(-) Advanced/Metastatic Breast Cancer. *Clin Ther*, 39, 1719–28.
87. Müller, V., Nabieva, N., Häberle, L., Taran, F. A., Hartkopf, A. D., Volz, B., Overkamp, F., Brandl, A. L., Kolberg, H. C., Hadji, P., Tesch, H., Ettl, J., Lux, M. P., Lüftner, D., Belleville, E., Fasching, P. A., Janni, W., Beckmann, M. W., Wimberger, P., Hielscher, C., Fehm, T. N., Brucker, S. Y., Wallwiener, D., Schneeweiss, A. & Wallwiener, M. 2018. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 37, 154–60.
88. Anota, A., Barbieri, A., Savina, M., Pam, A., Gourgou-Bourgade, S., Bonnetain, F. & Bascoul-Mollevi, C. 2014. Comparison of three longitudinal analysis models for the health-related quality of life in oncology: a simulation study. *Health Qual Life Outcomes*, 12, 192.
89. Bhave, M. A., Quintanilha, J. C. F., Tukachinsky, H., Li, G., Scott, T., Ross, J. S., Pasquina, L., Huang, R. S. P., McArthur, H., Levy, M. A., Graf, R. P. & Kalinsky, K. 2024. Comprehensive genomic profiling of ESR1, PIK3CA, AKT1, and PTEN in HR(+)/HER2(-) metastatic breast cancer: prevalence along treatment course and predictive value for endocrine therapy resistance in real-world practice. *Breast Cancer Res Treat*, 207, 599–609.
90. Mertz, S., Benjamin, C., Girvalaki, C., Cardone, A., Gono, P., May, S. G., Comerford, E., Than, K. S., Birch, K., Roach, M., Myers, S., Sasane, M., Lavi, L., Cameron, A. & Cardoso, F. 2022. Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 65, 84–90.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2024. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der

- zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2024-B-284-z Capivasertib.
92. Eli Lilly and Company 2023. CLINICAL PROTOCOL J2J-OX-JZLC EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Endocrine Therapy.
 93. Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Hart, L., Campone, M., Petrakova, K., Winer, E. P., Janni, W., Conte, P., Cameron, D. A., André, F., Arteaga, C. L., Zarate, J. P., Chakravarty, A., Taran, T., Le Gac, F., Serra, P. & O'Shaughnessy, J. 2022. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 386, 942–50.
 94. Bhagwat, S. V., Mur, C., Vandekopple, M., Zhao, B., Shen, W., Marugán, C., Capen, A., Kindler, L., Stephens, J. R., Huber, L., Castanares, M. A., Garcia-Tapia, D., Cohen, J. D., Bastian, J., Mattioni, B., Yuen, E., Baker, T. K., Rodriguez Cruz, V., Fei, D., Manro, J. R., Pulliam, N., Dowless, M. S., Ortiz Ruiz, M. J., Yu, C., Puca, L., Klippel, A., Bacchion, F., Ismail-Khan, R., Rodrik-Outmezguine, V., Peng, S. B., Lallena, M. J., Gong, X. & de Dios, A. 2025. Imlunestrant Is an Oral, Brain-Penetrant Selective Estrogen Receptor Degradator with Potent Antitumor Activity in ESR1 Wild-Type and Mutant Breast Cancer. *Cancer Res*, 85, 777–90.
 95. Wang, Y. & Tang, S. C. 2022. The race to develop oral SERDs and other novel estrogen receptor inhibitors: recent clinical trial results and impact on treatment options. *Cancer metastasis reviews*, 41, 975–90.
 96. Le Romancer, M., Poulard, C., Cohen, P., Sentis, S., Renoir, J. M. & Corbo, L. 2011. Cracking the estrogen receptor's posttranslational code in breast tumors. *Endocrine reviews*, 32, 597–622.
 97. Lloyd, M. R., Wander, S. A., Hamilton, E., Razavi, P. & Bardia, A. 2022. Next-generation selective estrogen receptor degraders and other novel endocrine therapies for management of metastatic hormone receptor-positive breast cancer: current and emerging role. *Therapeutic advances in medical oncology*, 14, 17588359221113694.
 98. Patel, H. K. & Bihani, T. 2018. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacology & therapeutics*, 186, 1–24.
 99. Chen, Y. C., Yu, J., Metcalfe, C., De Bruyn, T., Gelzleichter, T., Malhi, V., Perez-Moreno, P. D. & Wang, X. 2022. Latest generation estrogen receptor degraders for the treatment of hormone receptor-positive breast cancer. *Expert opinion on investigational drugs*, 31, 515–29.
 100. Garcia-Saenz, J. A., Lopez-Barajas, I. B., Echavarria, I., Gonzalez, C. H., Vila, M. M., Antón, F. M., Pernas, S., Cajal, T. R. Y., Ribelles, N. & Ezquerro, M. B. 2025. SEOM-

- GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (UPDATE 2025). *Clinical and Translational Oncology*, 1–22.
101. Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., Burris III, H. A., Rugo, H. S., Sahmoud, T., Noguchi, S., Gnani, M., Pritchard, K. I. & Lebrun, F. 2012. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 366, 520–9.
 102. Turner, N. C., Oliveira, M., Howell, S. J., Dalenc, F., Cortes, J., Gomez Moreno, H. L., Hu, X., Jhaveri, K., Krivorotko, P., Loibl, S., Morales Murillo, S., Okera, M., Park, Y. H., Sohn, J., Toi, M., Tokunaga, E., Yousef, S., Zhukova, L., de Bruin, E. C., Grinstead, L., Schiavon, G., Foxley, A. & Rugo, H. S. 2023. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 388, 2058–70.
 103. Robson, M., Im, S.-A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., Delaloge, S., Li, W., Tung, N. & Armstrong, A. 2017. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 377, 523–33.
 104. Litton, J. K., Rugo, H. S., Ettl, J., Hurvitz, S. A., Gonçalves, A., Lee, K.-H., Fehrenbacher, L., Yerushalmi, R., Mina, L. A. & Martin, M. 2018. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 379, 753–63.
 105. Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., Tsurutani, J., Ueno, N. T., Prat, A. & Chae, Y. S. 2022. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 387, 9–20.
 106. Burstein, H. J., Somerfield, M. R., Barton, D. L., Dorris, A., Fallowfield, L. J., Jain, D., Johnston, S. R. D., Korde, L. A., Litton, J. K., Macrae, E. R., Peterson, L. L., Vikas, P., Yung, R. L. & Rugo, H. S. 2021. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39, 3959–77.
 107. Im, S. A., Lu, Y. S., Bardia, A., Harbeck, N., Colleoni, M., Franke, F., Chow, L., Sohn, J., Lee, K. S., Campos-Gomez, S., Villanueva-Vazquez, R., Jung, K. H., Chakravarty, A., Hughes, G., Gounaris, I., Rodriguez-Lorenc, K., Taran, T., Hurvitz, S. & Tripathy, D. 2019. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 381, 307–16.
 108. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Kommission Mamma 2024. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.
 109. Ramos-Esquivel, A., Ramírez-Jiménez, I. & Viquez-Jaikel, A. 2024. Continuation of CDK4/6 Inhibition and Switching of Hormonal Therapy After Progression on Prior CDK4/6 Inhibitors in HR+/HER2- Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 16, e73738.

110. Karacin, C., Oksuzoglu, B., Demirci, A., Keskinçilic, M., Baytemür, N. K., Yılmaz, F., Selvi, O., Erdem, D., Avşar, E., Paksoy, N., Demir, N., Göksu, S. S., Türker, S., Bayram, E., Çelebi, A., Yılmaz, H., Kuzu Ö, F., Kahraman, S., Gökmen, İ., Sakin, A., Alkan, A., Nayır, E., Uğraklı, M., Acar, Ö., Ertürk, İ., Demir, H., Aslan, F., Sönmez, Ö., Korkmaz, T., Celayir Ö, M., Karadağ, İ., Kayıkçioğlu, E., Şakalar, T., Öktem İ, N., Eren, T., Erul, E., Mocan, E. E., Kalkan, Z., Yıldırım, N., Ergün, Y., Akagündüz, B., Karakaya, S., Kut, E., Teker, F., Demirel, B., Karaboyun, K., Almuradova, E., Ünal, O., Oyman, A., Işık, D., Okutur, K., Öztosun, B., Gülbağcı, B. B., Kalender, M. E., Şahin, E., Seyyar, M., Özdemir, Ö., Selçukbiricik, F., Kanitez, M., Dede, İ., Gümüş, M., Gökmen, E., Yaren, A., Menekşe, S., Ebinç, S., Aksoy, S., İmamoğlu, G., Altınbaş, M., Çetin, B., Uluç, B. O., Er, Ö., Karadurmuş, N., Erdoğan, A. P., Artaç, M., Tanrıverdi, Ö., Çiçin, İ., Şendur, M. A. N., Oktay, E., Bayoğlu İ, V., Paydaş, S., Aydın, A., Salim, D. K., Geredeli, Ç., Yavuzşen, T., Doğan, M. & Hacıbekiroğlu, İ. 2023. Efficacy of subsequent treatments in patients with hormone-positive advanced breast cancer who had disease progression under CDK 4/6 inhibitor therapy. *BMC cancer*, 23, 136.
111. Gheysen, M., Punie, K., Wildiers, H. & Neven, P. 2024. Oral SERDs changing the scenery in hormone receptor positive breast cancer, a comprehensive review. *Cancer treatment reviews*, 130, 102825.
112. Zundeleovich, A., Dadiani, M., Kahana-Edwin, S., Itay, A., Sella, T., Gadot, M., Cesarkas, K., Farage-Barhom, S., Saar, E. G., Eyal, E., Kol, N., Pavlovski, A., Balint-Lahat, N., Dick-Necula, D., Barshack, I., Kaufman, B. & Gal-Yam, E. N. 2020. ESR1 mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. *Breast cancer research : BCR*, 22, 16.
113. Bidard, F. C., Kaklamani, V. G., Neven, P., Streich, G., Montero, A. J., Forget, F., Mouret-Reynier, M. A., Sohn, J. H., Taylor, D., Harnden, K. K., Khong, H., Kocsis, J., Dalenc, F., Dillon, P. M., Babu, S., Waters, S., Deleu, I., García Sáenz, J. A., Bria, E., Cazzaniga, M., Lu, J., Aftimos, P., Cortés, J., Liu, S., Tonini, G., Laurent, D., Habboubi, N., Conlan, M. G. & Bardia, A. 2022. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40, 3246–56.
114. Jhaveri, K. L., Neven, P., Casalnuovo, M. L., Kim, S. B., Tokunaga, E., Aftimos, P., Saura, C., O'Shaughnessy, J., Harbeck, N., Carey, L. A., Curigliano, G., Llombart-Cussac, A., Lim, E., Garcia Tinoco, M. L., Sohn, J., Mattar, A., Zhang, Q., Huang, C. S., Hung, C. C., Martinez Rodriguez, J. L., Ruiz Borrego, M., Nakamura, R., Pradhan, K. R., Cramer von Laue, C., Barrett, E., Cao, S., Wang, X. A., Smyth, L. M., Bidard, F. C. & Group, E.-S. 2025. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 392, 1189–202.
115. Gombos, A. 2019. Selective oestrogen receptor degraders in breast cancer: a review and perspectives. *Current opinion in oncology*, 31, 424–9.

116. Ohno, S., Rai, Y., Iwata, H., Yamamoto, N., Yoshida, M., Iwase, H., Masuda, N., Nakamura, S., Taniguchi, H., Kamigaki, S. & Noguchi, S. 2010. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Ann Oncol*, 21, 2342–7.
117. Pritchard, K. I., Rolski, J., Papai, Z., Mauriac, L., Cardoso, F., Chang, J., Panasci, L., Ianuli, C., Kahan, Z., Fukase, K., Lindemann, J. P., Macpherson, M. P. & Neven, P. 2010. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). *Breast Cancer Res Treat*, 123, 453–61.
118. AstraZeneca 2020. Faslodex® 250 mg Injektionslösung. Stand: April 2020.
119. Wade, G. N., Blaustein, J. D., Gray, J. M. & Meredith, J. M. 1993. ICI 182,780: a pure antiestrogen that affects behaviors and energy balance in rats without acting in the brain. *The American journal of physiology*, 265, R1392–8.
120. Burstein, H. J., DeMichele, A., Fallowfield, L., Somerfield, M. R. & Henry, N. L. 2024. Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 42, 1450–3.
121. Al Sukhun, S., Temin, S., Barrios, C. H., Antone, N. Z., Guerra, Y. C., Chavez-MacGregor, M., Chopra, R., Danso, M. A., Gomez, H. L., Homian, N. M., Kandil, A., Kithaka, B., Koczwara, B., Moy, B., Nakigudde, G., Petracci, F. E., Rugo, H. S., El Saghir, N. S. & Arun, B. K. 2024. Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO global oncology*, 10, e2300285.
122. Stemline Therapeutics B.V. 2025. ORSERDU® 86 mg / 345 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2025.
123. Jhaveri, K. L., Lim, E., Jeselsohn, R., Ma, C. X., Hamilton, E. P., Osborne, C., Bhawe, M., Kaufman, P. A., Beck, J. T., Manso Sanchez, L., Parajuli, R., Wang, H. C., Tao, J. J., Im, S. A., Harnden, K., Yonemori, K., Dhakal, A., Neven, P., Aftimos, P., Pierga, J. Y., Lu, Y. S., Larson, T., Jerez, Y., Sideras, K., Sohn, J., Kim, S. B., Saura, C., Bardia, A., Sammons, S. L., Bacchion, F., Li, Y., Yuen, E., Estrem, S. T., Rodrik-Outmezguine, V., Nguyen, B., Ismail-Khan, R., Smyth, L. & Beeram, M. 2024. Imlunestrant, an Oral Selective Estrogen Receptor Degradar, as Monotherapy and in Combination With Targeted Therapy in Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Phase Ia/Ib EMBER Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jco2302733.
124. VandeKopple, M., Mur, C., Shen, W., Marugan, C., Capen, A., Huber, L., Castanares, M. A., Garcia-Tapia, D., Mattioni, B., Bastian, J., Manro, J., Pulliam, N., Dowless, M., Ruiz, M. J. O., Lallena, M. J., De Dios, A. & Gong, X. 2023. 41P Preclinical

- characterization of imlunestrant, an oral brain-penetrant selective estrogen receptor degrader with activity in a brain metastasis (BM) model. *ESMO Open*, 8.
125. Neven, P., Stahl, N., Vidal, M., Martín, M., Kaufman, P. A., Harbeck, N., Hunt, K. K., Carter, S., Bidard, F. C., Fasching, P. A., Aftimos, P., Wheatley, D., Hamilton, E., Aft, R., Kulkarni, S., Schmid, P., Bhave, M., Ismail-Khan, R., Karacsonyi, C., Estrem, S. T., Nguyen, B., Ozbek, U., Yuen, E., Rodrik-Outmezguine, V. & Ciruelos, E. 2024. A Preoperative Window-of-Opportunity Study of Oral SERD, Imlunestrant, in Newly Diagnosed ER-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer: Results from the EMBER-2 Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 30, 5304–13.
 126. Schiavon, G., Hrebien, S., Garcia-Murillas, I., Cutts, R. J., Pearson, A., Tarazona, N., Fenwick, K., Kozarewa, I., Lopez-Knowles, E., Ribas, R., Nerurkar, A., Osin, P., Chandarlapaty, S., Martin, L. A., Dowsett, M., Smith, I. E. & Turner, N. C. 2015. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Science translational medicine*, 7, 313ra182.
 127. Robert Koch-Institut (RKI) 2025. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
 128. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib.
 129. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit endokriner Therapie).
 130. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1-Mutation, nach min. 1 Vortherapie).
 131. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2025. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Capivasertib (Mammakarzinom, ER+, HER2-, PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Vortherapie, Kombination mit Fulvestrant).
 132. Landeskrebsregister Sachsen 2023. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2012 – 2021.

133. Tumorregister München 2022. Tumorspezifische Auswertungen: Matrix. Tumorstatistik: Survival - C50: Mammakarzinom (Frauen).
134. Hartkopf, A. D., Walter, C. B., Kolberg, H.-C., Hadji, P., Tesch, H., Fasching, P. A., Ettl, J., Lüftner, D., Wallwiener, M. & Müller, V. 2024. Attrition in the first three therapy lines in patients with advanced breast cancer in the German real-world PRAEGNANT registry. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 84, 459–69.
135. Engler, T., Fasching, P. A., Lüftner, D., Hartkopf, A. D., Müller, V., Kolberg, H.-C., Hadji, P., Tesch, H., Häberle, L. & Ettl, J. 2022. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients–Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 82, 1055–67.
136. Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M. S., André, F., Barrios, C. H., Bergh, J., Bhattacharyya, G. S., Biganzoli, L., Boyle, F., Cardoso, M. J., Carey, L. A., Cortés, J., El Saghir, N. S., Elzayat, M., Eniu, A., Fallowfield, L., Francis, P. A., Gelmon, K., Gligorov, J., Haidinger, R., Harbeck, N., Hu, X., Kaufman, B., Kaur, R., Kiely, B. E., Kim, S. B., Lin, N. U., Mertz, S. A., Neciosup, S., Offersen, B. V., Ohno, S., Pagani, O., Prat, A., Penault-Llorca, F., Rugo, H. S., Sledge, G. W., Thomssen, C., Vorobiof, D. A., Wiseman, T., Xu, B., Norton, L., Costa, A. & Winer, E. P. 2020. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*, 31, 1623–49.
137. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024.
138. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2). <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic>.
139. Erdmann, F., Wellbrock, M., De Santis, K. K., Hübner, J., Voigtländer, S. & Arndt, V. 2024. Impact of the COVID-19 pandemic on cancer diagnoses, oncological care and cancer patients in Germany: a report from the "COVID & Cancer" workshop 2023 of the German Society for Epidemiology (DGEpi). *Journal of cancer research and clinical oncology*, 150, 491.
140. Eli Lilly and Company 2026. Excel-Tabelle zur Herleitung der Patientenzahlen.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-13 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Imlunestrant <i>Monotherapie</i>	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	Oral: kontinuierlich, 1x täglich 2x 200 mg Filmtabletten, 400 mg	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tamoxifen	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	Oral: kontinuierlich, 1x täglich 1 Filmtabletten, 20 mg ^a	365	1	365
Letrozol	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	Oral: kontinuierlich, 1x täglich 1 Filmtabletten, 2,5 mg	365	1	365
Exemestan	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung	Oral: kontinuierlich 1x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
	Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	1 Tablette, 25 mg			
Anastrozol	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	Oral: kontinuierlich, 1x täglich 1 Tablette, 1 mg	365	1	365
Fulvestrant	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	In Zyklen i.m.: zwei unmittelbar aufeinander folgende 5 mL Injektionen (250 mg pro Gabe, 1-2 Minuten pro Injektion) Im ersten Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 sowie Tag 29 in Kombination mit Ribociclib und Palbociclib ^b . Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1x monatlich	13-14 ^b (ab dem Folgejahr: 12)	1	13-14 ^b (ab dem Folgejahr: 12)
Ribociclib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung	Oral: 1x täglich 3 Filmtabletten (3x 200 mg) an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus (in	13	21	273

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		Zyklen)			
Abemaciclib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung	Oral: kontinuierlich, 2x täglich 1 Filmtablette, 150 mg	365	1	365
Palbociclib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	Oral: 1x täglich 1 Tablette, 125 mg, 21 aufeinander folgende Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause (in Zyklen)	13	21	273
Everolimus	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung	Oral: kontinuierlich 1x täglich 1 Tablette 10 mg	365	1	365
Inavolisib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung	Oral: kontinuierlich, 1x täglich 1 Tablette	365	1	365
Elacestrant	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	Oral: kontinuierlich, 1x täglich 1 Tablette	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Olaparib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	Oral: kontinuierlich, 2x täglich 2 Tablette	365	1	365
Talazoparib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	Oral: kontinuierlich, 1x täglich 1 Tablette	365	1	365
Capivasertib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	Oral: kontinuierlich 2x täglich 2 Tabletten für 4 Tage gefolgt von 3 Tagen Einnahme- Pause	52,1	4	208,4
Trastuzumab deruxtecan	Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	Intravenös: Kontinuierlich 5,4 mg/kg alle 3 Wochen	17,4	1	17,4
Leuprorelin	Population b2) Männer mit	Subkutan (s.c.) oder i.m.:	13	1	13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
	Vorbehandlung	kontinuierlich 3,75 mg Leuprorelin alle 28 Tage ^c			
Goserelin	Population b2) Männer mit Vorbehandlung	s.c.: Kontinuierlich, Implantat 3,6 mg Goserelin alle 28 Tage	13	1	13

Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.

i.m.: Intramuskulär; s.c.: Subkutan

^aTamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam [1], was auch den Empfehlungen in den Leitlinien entspricht.

^bWenn Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib [2], Ribociclib [3] oder Palbociclib [4] gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich 14 Behandlungstage pro Jahr und somit ein Jahresverbrauch von 7.000 mg ergeben [5].

^cBasierend auf den Angaben von Di Lauro et al. in: Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: results from a pooled analysis [6]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus

Imlunestrant

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. Die empfohlene Dosis Imlunestrant beträgt 400 mg täglich. Die Einnahme von Imlunestrant sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden bis zum Auftreten einer Progression oder einer nicht-akzeptablen Toxizität [7].

Abemaciclib

Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder mit vorangegangener

endokriner Therapie. Die empfohlene Dosis Abemaciclib bei Anwendung in Kombination mit endokriner Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich. Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität [8].

Anastrozol

Anastrozol ist angezeigt für die Behandlung des HR-positiven fortgeschrittenen Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen. Die empfohlene Dosis für Erwachsene einschließlich älterer Patientinnen beträgt einmal täglich eine 1 mg Tablette [9].

Capivasertib

Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie. Die empfohlene Dosis von Capivasertib beträgt 400 mg (zwei 200-mg-Tabletten), die vier Tage lang jeweils zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden (Tagesgesamtdosis von 800 mg) eingenommen werden. Danach folgt eine Einnahmepause von drei Tagen. Die Behandlung mit Capivasertib sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden [2].

Elacestrant

Elacestrant wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. Die empfohlene Dosis beträgt eine 345 mg Tablette einmal täglich [10].

Everolimus

Everolimus wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des HR-positiven, HER2/neu-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist. Everolimus wird täglich in einer Dosis von 10 mg als Tablette eingenommen. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt [11].

Exemestan

Exemestan ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung und wird täglich in einer Dosis von 25 mg als Tablette eingenommen. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt [12].

Fulvestrant

Fulvestrant ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von ER-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. Fulvestrant ist ebenfalls zugelassen in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die Kombinationstherapie mit Palbociclib mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Die empfohlene Dosis als Monotherapie oder in Kombination mit Abemaciclib beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg Dosis gegeben wird, woraus sich 13 Behandlungen pro Jahr ergeben. Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im ersten Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich 14 Behandlungstage pro Jahr ergeben [3-5; 8].

Goserelin

Goserelin ist angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Alle 28 Tage wird ein Implantat mit 3,6 mg Goserelin subkutan unter die Bauchhaut injiziert [13].

Inavolisib

Inavolisib wird in Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem, ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, wenn während einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Behandlung ein Rezidiv auftritt. Die empfohlene Dosierung beträgt gemäß Fachinformation 9 mg, die einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 28 eines 28-tägigen Zyklus eingenommen wird. Die Einnahme beginnt am ersten Tag des ersten Zyklus. Die Therapie wird fortgeführt, bis eine Krankheitsprogression eintritt oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt [14].

Letrozol

Letrozol ist angezeigt zur Erstlinien-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen bzw. im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. Die empfohlene Dosierung von Letrozol beträgt einmal täglich eine Filmtablette (2,5 mg). In der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs sollte die Behandlung so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird [15].

Leuprorelin

Leuprorelin ist angezeigt zur Behandlung von Brustkrebs für prä- und perimenopausale Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Leuprorelin wird einmal monatlich als 44,1 mg Retardmikrokapseln mit 3,75 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 mL Suspensionsmittel, s.c. oder i.m. appliziert [16]. Vorliegend wird, bei Kombination mit Anastrozol, basierend auf den Angaben von Di Lauro *et al.* in: Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: results from a pooled analysis, von einer Gabe alle 28 Tage ausgegangen [6].

Olaparib

Olaparib wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden oder als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die empfohlene Dosis Olaparib beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg [17].

Palbociclib

Palbociclib ist angezeigt zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 125 mg Palbociclib für 21 aufeinander folgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung (3/1-Schema). Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie mit Palbociclib sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt [4].

Ribociclib

Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 600 mg (3 Filmpillen mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinander folgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unverträgliche Toxizität auftritt [3].

Tamoxifen

Tamoxifen ist angezeigt zur Behandlung bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit einer täglich eingenommenen Dosis von 20 mg als Tablette und kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg eingenommen werden. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt [1].

Talazoparib

Talazoparib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit HR-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein. Die empfohlene Dosis von Talazoparib beträgt einmal täglich 1 mg. Die Therapie sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden [18].

Trastuzumab deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die bereits mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen. Die empfohlene Dosis beträgt 5,4 mg/kg Körpergewicht (KG) als i.v. Infusion einmal alle 3 Wochen (21-Tagezyklus) [19]. Daraus ergeben sich auf ein Jahr gerechnet 17,4 Behandlungstage pro Jahr pro Patient.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Imlunestrant <i>Monotherapie</i>	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	365	400 mg	146.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tamoxifen	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	365	20 mg ^a	7.300 mg
Letrozol	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	365	2,5 mg	912,5 mg
Exemestan	Population a1) Frauen ohne	365	1 x 25 mg	9.125 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung			
Anastrozol	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	365	1 x 1 mg	365 mg
Fulvestrant	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	13-14 ^b (ab dem Folgejahr: 12)	2 x 250 mg	6.500 mg-7.000 mg (ab dem Folgejahr 6.000 mg)
Ribociclib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung	273	3 x 200 mg	163.800 mg
Abemaciclib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung	365	2 x 150 mg	109.500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Palbociclib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	273	1 x 125 mg	34.125 mg
Everolimus	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung	365	1 x 10 mg	3.650 mg
Inavolisib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung	365	1 x 9 mg	3.285 mg
Elacestrant	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	365	1 x 345 mg	125.925 mg
Olaparib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1)	365	4 x 150 mg	219.000 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung			
Talazoparib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	365	1 x 1 mg	365 mg
Capivasertib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	208,4	4 x 200 mg	166.720 mg
Trastuzumab deruxtecan	Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	17,4	1 x 373,7 mg	6.960 mg
Leuprorelin	Population b2) Männer mit Vorbehandlung	13	1 x 3,75 mg	48,75 mg
Goserelin	Population b2) Männer mit Vorbehandlung	13	1 x 3,6 mg	46,8 mg
^a Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam [1] was auch den Empfehlungen				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>in den Leitlinien entspricht.</p> <p>^bWenn Fulvestrant in Kombination mit Capiwasertib [2], Ribociclib [3] oder Palbociclib [4] gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe, woraus sich 14 Behandlungstage pro Jahr und somit ein Jahresverbrauch von $14 \times 500 \text{ mg} = 7.000 \text{ mg}$ ergeben [5]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Jahresdurchschnittsverbrauch von Imlunestrant

Die empfohlene Dosis Imlunestrant beträgt 400 mg täglich. Die Einnahme von Imlunestrant sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden bis zum Auftreten einer Progression oder einer nicht-akzeptablen Toxizität. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich eine Jahresdosis von $365 \times 400 \text{ mg} = 146.000 \text{ mg}$ [7].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Abemaciclib

Die empfohlene Dosierung von Abemaciclib beträgt 150 mg zweimal täglich in Kombination mit einer endokrinen Therapie. Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 300 \text{ mg} = 109.500 \text{ mg}$ [8].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Anastrozol

Die empfohlene Dosis für Erwachsene einschließlich älterer Patientinnen beträgt einmal täglich eine 1 mg Tablette. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 1 \text{ mg} = 365 \text{ mg}$ [9].

Jahresdurchschnittsverbrauch Capiwasertib

Die empfohlene Dosis von Capiwasertib beträgt 400 mg (zwei 200-mg-Tabletten), die vier Tage lang jeweils zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden (Tagesgesamtdosis von 800 mg) eingenommen werden. Danach folgt eine Einnahmepause von drei Tagen. Damit ergibt sich für ein Jahr unter der Berücksichtigung von 208,4 Behandlungstagen Gesamtverbrauch von 166.720 mg [2].

Jahresdurchschnittsverbrauch Elacestrant

Die empfohlene Dosis Elacestrant beträgt eine 345 mg Tablette einmal täglich. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von 125.925 mg [10].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Everolimus

Patientinnen mit Mammakarzinomen in palliativer Indikation wird Everolimus einmal täglich in einer Dosis von 10 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 10 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$ [11].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Exemestan

Patientinnen mit Mammakarzinomen wird Exemestan einmal täglich in einer Dosis von 25 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 25 \text{ mg} = 9.125 \text{ mg}$ [12].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Fulvestrant

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg Dosis gegeben wird. Bei einer Therapiedauer von 13 Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von $13 \times 500 \text{ mg} = 6.500 \text{ mg}$. Da ab dem Folgejahr 12 Injektionen gegeben werden, liegt somit ein Jahresverbrauch pro Patientin von $12 \times 500 \text{ mg} = 6.000 \text{ mg}$ vor. Wenn Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib, Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe, woraus sich 14 Behandlungstage pro Jahr und somit ein Jahresverbrauch von $14 \times 500 \text{ mg} = 7.000 \text{ mg}$ ergeben [5].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Goserelin

Goserelin wird alle 28 Tage als Implantat mit 3,6 mg s.c unter die Bauchhaut injiziert. Bei einer Therapiedauer von 13 Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von $13 \times 3,6 \text{ mg} = 46,8 \text{ mg}$ [13].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Inavolisib

Die Empfohlene Dosis Inavolisib beträgt gemäß Fachinformation 9 mg, die einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 28 eines 28-tägigen Zyklus eingenommen wird. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 9 \text{ mg} = 3.285 \text{ mg}$ [14].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Letrozol

Die empfohlene Dosierung von Letrozol beträgt einmal täglich eine Filmtablette (2,5 mg). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 2,5 \text{ mg} = 912,5 \text{ mg}$ [15].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Leuprorelin

Leuprorelin wird laut Fachinformation einmal monatlich mit 44,1 mg Retardmikrokapseln mit 3,75 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 mL Suspensionsmittel s.c. oder i.m. appliziert [16]. Vorliegend wird, basierend auf den Angaben von Di Lauro *et al.* in: Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: results from a pooled analysis, von einer Gabe alle 28 Tage ausgegangen [6]. Bei einer Therapiedauer von 13 Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von $13 \times 3,75 \text{ mg} = 48,75 \text{ mg}$.

Jahresdurchschnittsverbrauch von Olaparib

Die empfohlene Olaparib-Dosis für die Monotherapie oder für die Kombination mit anderen Arzneimitteln beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich [17]. Dies entspricht einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Standardisiert auf ein Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von $365 \times 600 \text{ mg} = 219.000 \text{ mg}$.

Jahresdurchschnittsverbrauch von Palbociclib

Die empfohlene Dosis von Palbociclib beträgt einmal täglich 125 mg an den Tagen 1 bis 21 eines sich wiederholenden 28 Tage-Zyklus. Bezogen auf ein Jahr sind dies 273 Behandlungstage. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von $273 \times 125 \text{ mg} = 34.125 \text{ mg}$ [4].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Ribociclib

Gemäß Fachinformation erhalten die Patientinnen dreimal täglich 200 mg Filmtabletten an den Tagen 1 bis 21 eines sich wiederholenden 28 Tage-Zyklus. Bezogen auf ein Jahr sind dies 273 Behandlungstage. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von $273 \times 600 \text{ mg} = 163.800 \text{ mg}$. Ribociclib sollte zusammen mit 2,5 mg Letrozol oder einem anderen Aromatasehemmer angewendet werden. Der Aromatasehemmer wird kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich eingenommen [3].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Tamoxifen

Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $365 \times 20 \text{ mg} = 7.300 \text{ mg}$ [1].

Jahresdurchschnittsverbrauch Talazoparib

Die empfohlene Dosis von Talazoparib beträgt einmal täglich 1 mg. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $365 \times 1 \text{ mg} = 365 \text{ mg}$ [18].

Jahresdurchschnittsverbrauch Trastuzumab deruxtecan

Die empfohlene Dosis Trastuzumab deruxtecan beträgt 5,4 mg/kg KG als i.v. Infusion einmal alle 3 Wochen (21-Tagezyklus) [19]. Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern selten vorkommt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von KG wurde somit, analog zu Trastuzumab deruxtecan Beschlüssen, das durchschnittliche Gewicht erwachsener Frauen zugrunde gelegt. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen sowie Ansetzen des durchschnittlichen Körpergewichts erwachsener Frauen von 69,2 kg [20] ergibt sich somit ein Verbrauch von $5,4 \text{ mg/KG} \times 69,2 \text{ KG} = 373,68 \text{ mg}$. Unter Berücksichtigung der Verwendung von 4 x 100 mg Packungen je Behandlungstag ergibt sich bei 17,4 Behandlungstagen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.960 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Imlunestrant <i>Monotherapie</i>	Inluriyo 200 mg, 56 x Filmtabletten PZN: 20 228 366 AVP: 18.501,99 €	17.446,86 € [1,77 €; 1.053,36 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tamoxifen	TAMOXIFEN AL 20 Tabletten 20,0 mg, 100 x Filmtabletten PZN: 03 852 318 Festbetrag: 28,05 €	26,28 € [1,77 €]
Letrozol	LETROHEXAL 2,5 mg Filmtabletten 2,5 mg, 120 x Filmtabletten PZN: 09 060 185 Festbetrag: 61,68 €	59,91 € [1,77 €]
Exemestan	EXEMESTAN-1A Pharma 25 mg Filmtabletten 25 mg, 100 x Filmtabletten PZN: 09 542 458 Festbetrag: 127,53 €	125,76 € [1,77 €]
Anastrozol	ANASTROZOL-1A Pharma 1 mg Filmtabletten 1 mg, 100 x Filmtabletten PZN: 06 586 426 Festbetrag: 43,68 €	41,91 € [1,77 €]
Fulvestrant	FULVESTRANT HEXAL 250 mg/5 ml in einer Fertigspritze 250 mg, 1 x Fertigspritze PZN: 11 189 911 Festbetrag: 175,68 €	173,91 € [1,77 €]
Ribociclib	KISQALI 200 mg Filmtabletten 200 mg, 189 x Filmtabletten PZN: 12 673 201 AVP: 6.846,14 €	6.844,37 € [1,77 €]
Abemaciclib	VERZENIOS 150 mg Filmtabletten 150 mg, 168 x Filmtabletten PZN: 14 376 105 AVP: 6.068,30 €	5.723,26 € [1,77 €; 343,27 €]
Palbociclib	IBRANCE 125 mg Filmtabletten 125 mg, 21 x Filmtabletten PZN: 16 016 196 AVP: 1.620,04 €	1.529,04 € [1,77 €; 89,23 €]
Everolimus	EVEROLIMUS Mylan 10 mg Tabletten 10 mg, 30 x Tabletten PZN: 17 421 183	398,47 € [1,77 €; 19,38 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	AVP: 419,62 €	
Inavolisib	ITOVEBI 9 mg Filmtabletten 9 mg, 28 x Filmtabletten PZN: 19 282 811 AVP: 15.458,58 €	14.577,26 € [1,77; 879,55 €]
Elacestrant	ORSERDU 345 mg Filmtabletten 345 mg, 28 x Filmtabletten PZN: 18 772 157 AVP: 6.950,93 €	6.555,48 € [1,77 €; 393,68 €]
Olaparib	LYNPARZA 150 mg Filmtabletten 150 mg, 112 x Filmtabletten PZN: 13 704 317 AVP: 4.678,83 €	4.413,14 € [1,77 €; 263,92 €]
Talazoparib	TALZENNA 1 mg Hartkapseln 1 mg, 30 x Hartkapseln PZN: 15 426 271 AVP: 3.091,20 €	2.916,18 € [1,77 €; 173,25 €]
Capivasertib	TRUQAP 200 mg Filmtabletten 200 mg, 64 x Filmtabletten PZN: 19 283 176 AVP: 6.556,67 €	6.183,74 € [1,77 €; 371,16 €]
Trastuzumab deruxtecan	ENHERTU 100 mg Infusionslösungskonzentrat 100 mg, 1 x Infusionslösungskonzentrat PZN: 17 253 219 AVP: 1.516,86 €	1.431,73 € [1,77 €; 83,36 €]
Leuprorelin	Enantone-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Zweikammerspritze 3,75 mg, 1 x Zweikammerspritze PZN: 00 647 374 AVP: 580,36 €	547,08 € [1,77 €; 31,51 €]
Goserelin	ZOLADEX 3,6 mg Implantat in einer Fertigspritze 3,6 mg, 1 x Fertigspritze PZN: 07 591 062 AVP: 681,20 €	642,34 € [1,77 €; 37,09 €]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten je Packung in Tabelle 3-9 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 01.02.2026. Die Angaben für Imlunestrant basieren auf firmeninternen Angaben und werden in der Lauer-Taxe zum 15.03.2026 veröffentlicht.

Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise bzw. im Falle für festbetragsgebundene Arzneimittel die Festbeträge zugrunde gelegt abzüglich des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V und des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V gemäß Lauer-Taxe. Es wurde immer die jeweils kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Imlunestrant <i>Monotherapie</i>	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung	-	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tamoxifen	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	-	-	-
Letrozol	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	-	-	-
Exemestan	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	-	-	-
Anastrozol	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung			
Fulvestrant	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	-	-	-
Ribociclib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung	-	-	-
Abemaciclib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung	-	-	-
Palbociclib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	-	-	-
Everolimus	Population a1)	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Frauen ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung			
Inavolisib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung	-	-	-
Elacestrant	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	-	-	-
Olaparib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	-	-	-
Talazoparib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Vorbehandlung			
Capivasertib	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung Population a2) Männer ohne Vorbehandlung Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	-	-	-
Trastuzumab deruxtecan	Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
Leuprorelin	Population b2) Männer mit Vorbehandlung	-	-	-
Goserelin	Population b2) Männer mit Vorbehandlung	-	-	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Zusätzliche GKV-Kosten Trastuzumab deruxtecan

Gemäß der Fachinformation von Trastuzumab deruxtecan ist die Herstellung einer parenteralen Lösung notwendig. Die Behandlung erfolgt als i.v. Infusion einmal alle 3 Wochen (21-Tagezyklus). Die Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan erfolgt als i.v. Infusion. Die Initialdosis ist als 90-minütige i.v. Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen als 30-minütige Infusionen gegeben werden. Trastuzumab deruxtecan muss unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von onkologischen Präparaten hat [19].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie Trastuzumab deruxtecan	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe) ^a	100,00 €
Infusion: Dauer mindestens 60 Minuten EBM-Ziffer 02101	21,02 €
Infusion: Dauer mindestens 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	8,45 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung ^a Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € an [21].	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Behandlungsmodi und der jeweiligen Fachinformation der dort gelisteten Therapien ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden können. Wie in anderen Verfahren zuvor sowie in seinen Tragenden Gründen zu Palbociclib [22], Abemaciclib [23], Elacestrant [24] oder zuletzt Capivasertib [25] hat der G-BA die vom Hersteller ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen nicht angerechnet, weil er nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt. Daher wird wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben auf die Ausweisung der zusätzlichen GKV-Leistungen verzichtet.

Lediglich für die Therapie Trastuzumab deruxtecan fallen zusätzliche Kosten für die Herstellung und Verabreichung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bei jeder Verabreichung in Höhe von 100 € an, womit sich insgesamt Zusatzkosten von $17,4 \times 100 \text{ €} = 1.740,00 \text{ €}$ pro Patient pro Jahr ergeben [21]. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 21,02 € abrechnungsfähig. Bei Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ist ein Betrag von 8,54 € abrechnungsfähig. Gemäß der Fachinformation ist die Herstellung einer parenteralen Lösung notwendig.

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM, Stand: 20.02.2026) herangezogen und aufgeführt [26].

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Trastuzumab deruxtecan	Population b1) Frauen mit Vorbehandlung Population b2) Männer mit Vorbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Infusion: Dauer mindestens 60 Minuten EBM-Ziffer 02101	21,02 €
		Infusion: Dauer mindestens 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	138,58 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.899,60 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Imlunestrant <i>Monotherapie</i>	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung	227.432,28 €	-	-	227.432,28 €
	Population a2) Männer ohne Vorbehandlung				
	Population b1) Frauen mit Vorbehandlung				
	Population b2) Männer mit Vorbehandlung				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tamoxifen	Population a1) Frauen ohne Vorbehandlung	95,92 €	-	-	95,92 €
Letrozol		182,23 €	-	-	182,23 €
Exemestan		459,02 €	-	-	459,02 €
Anastrozol		152,97 €	-	-	152,97 €
Fulvestrant		4.521,66 €	-	-	4.521,66 €
Everolimus in Kombination mit Exemestan ^a		5.307,07 €	-	-	5.307,07 €
Ribociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		29.811,91 €	-	-	29.811,91 €
Ribociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		29.841,17 €	-	-	29.841,17 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Abemaciclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		25.021,90 €	-	-	25.021,90 €
Abemaciclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		25.051,16 €	-	-	25.051,16 €
Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		20.030,49 €	-	-	20.030,49 €
Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		20.059,75 €	-	-	20.059,75 €
Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant		34.528,42 €	-	-	34.528,42 €
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant		29.390,59 €	-	-	29.390,59 €
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant		24.747,00 €	-	-	24.747,00 €
Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib und Inavolisib		214.772,00 €	-	-	214.772,00 €
Elacestrant		85.455,36 €	-	-	85.455,36 €
Olaparib		57.528,43 €	-	-	57.528,43 €
Talazoparib		35.480,19 €	-	-	35.480,19 €
Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib		85.412,69 €	-	-	85.412,69 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Tamoxifen	Population a2) Männer ohne Vorbehandlung	95,92 €	-	-	95,92 €
Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		20.030,49 €	-	-	20.030,49 €
Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		20.059,75 €	-	-	20.059,75 €
Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib und Inavolisib		214.772,00 €	-	-	214.772,00 €
Elacestrant		85.455,36 €	-	-	85.455,36 €
Olaparib		57.528,43 €	-	-	57.528,43 €
Talazoparib		35.480,19 €	-	-	35.480,19 €
Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib		85.412,69 €	-	-	85.412,69 €
Tamoxifen	Population b1) Frauen mit Vorbehandlung	95,92 €	-	-	95,92 €
Letrozol		182,23 €	-	-	182,23 €
Exemestan		459,02 €	-	-	459,02 €
Anastrozol		152,97 €	-	-	152,97 €
Fulvestrant		4.521,66 €	-	-	4.521,66 €
Everolimus in Kombination mit Exemestan ^a		5.307,07 €	-	-	5.307,07 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Ribociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		29.811,91 €	-	-	29.811,91 €
Ribociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		29.841,17 €	-	-	29.841,17 €
Abemaciclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		25.021,90 €	-	-	25.021,90 €
Abemaciclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		25.051,16 €	-	-	25.051,16 €
Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		20.030,49 €	-	-	20.030,49 €
Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		20.059,75 €	-	-	20.059,75 €
Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant		34.528,42 €	-	-	34.528,42 €
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant		29.390,59 €	-	-	29.390,59 €
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant		24.747,00 €	-	-	24.747,00 €
Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib		85.412,69 €	-	-	85.412,69 €
Elacestrant		85.455,36 €	-	-	85.455,36 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Olaparib		57.528,43 €	-	-	57.528,43 €
Talazoparib		35.480,19 €	-	-	35.480,19 €
Trastuzumab deruxtecan		99.648,41 €	-	1.899,60 €	101.548,01 €
Tamoxifen	Population b2) Männer mit Vorbehandlung	95,92 €	-	-	95,92 €
Aromatasehemmer (Anastrozol) in Kombination mit GnRH-Agonist (Leuprorelin)		2.523,65 €	-	-	2.523,65 €
Aromatasehemmer (Exemestan) in Kombination mit GnRH-Agonist (Goserelin)		3.242,49 €	-	-	3.242,49 €
Fulvestrant		4.521,66 €	-	-	4.521,66 €
Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Anastrozol)		20.030,49 €	-	-	20.030,49 €
Palbociclib (in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol)		20.059,75 €	-	-	20.059,75 €
Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib		85.412,69 €	-	-	85.412,69 €
Elacestrant		85.455,36 €	-	-	85.455,36 €
Olaparib		57.528,43 €	-	-	57.528,43 €
Talazoparib		35.480,19 €	-	-	35.480,19 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Trastuzumab deruxtecan		99.648,41 €	-	1.899,60 €	101.548,01 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon
^aNur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist

Gemäß der zugelassenen Indikation von Imlunestrant [7] und der AWG wurden die direkten Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr dargestellt sowie für die jeweiligen Patientenpopulationen nach Männern und Frauen sowie mit und ohne Vorbehandlung unterteilt.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, *ESR1*-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist. Wie in Abschnitt 3.2.4 abgeleitet, kommen in Deutschland folgende GKV-versicherte Patienten für eine Behandlung mit Imlunestrant infrage:

- Teilpopulation a1) Frauen nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium: 218–1.997 GKV-Patienten
- Teilpopulation a2) Männer nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium: 2–11 GKV-Patienten
- Teilpopulation b1) Frauen mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium: 1.797–16.505 GKV-Patienten

- Teilpopulation b2) Männer mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium: 20–155 GKV-Patienten

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen innerhalb der Zielpopulation entspricht der Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation. Dabei handelt es sich jedoch um ein theoretisches maximales Patientenpotenzial in Deutschland.

Hinsichtlich der Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist festzuhalten, dass die Therapiewahl eine individualisierte Betrachtung unter Berücksichtigung zahlreicher Faktoren wie Vortherapie, Ansprechen auf vorherige Behandlungen, Krankheitslast sowie Patientenpräferenzen erfordert. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene endokrine Therapieoptionen einschließlich CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit endokriner Therapie, Fulvestrant, Aromatasehemmer sowie mutationsspezifische Therapien.

Kontraindikationen

Folgende Patientengruppen sollten nicht mit Imlunestrant behandelt werden:

- Stillende Patientinnen
- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwangere Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die kein Verhütungsmittel anwenden

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist besondere Vorsicht geboten und die Behandlung sollte unter enger Überwachung auf Anzeichen einer Toxizität erfolgen.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Imlunestrant wird als orale Tablette einmal täglich eingenommen und kann ohne Unterbrechung bis zum Auftreten einer Progression oder einer nicht-akzeptablen Toxizität fortgeführt werden. Die orale Darreichungsform ermöglicht eine Anwendung in allen relevanten Versorgungsbereichen.

Derzeit lassen sich keine verlässlichen Aussagen zum tatsächlichen Versorgungsanteil von Imlunestrant in Deutschland treffen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und der damit verbundenen Veränderung der jährlichen Therapiekosten ist derzeit nicht möglich. Im Anwendungsgebiet von Imlunestrant stehen endokrine Monotherapien, CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit

endokriner Therapie sowie mutationsspezifische Therapien zu Verfügung. Diese Vielfalt an Therapieoptionen und die Notwendigkeit einer individualisierten Therapieentscheidung erschweren eine verlässliche Prognose der Versorgungsanteile von Imlunestrant und der daraus resultierenden Änderungen der Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und Behandlungsart stammen aus der SmPC von Imlunestrant [7]. Die angegebenen Kosten für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe® (Stand: 01.02.2026) verfügbaren Daten berechnet. Die Kosten werden in einer separaten Excel detailliert aufgeschlüsselt [27].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aliud Pharma 2021. Fachinformation Tamoxifen AL 20/Tamoxifen AL 30. Stand: Juli 2021.
2. AstraZeneca 2025. TRUQAP® 160 mg/-200 mg Filmtabletten. Stand: September 2025.

3. Novartis Pharma 2024. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Stand: November 2024.
4. Pfizer 2024. Fachinformation IBRANCE® 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2024.
5. AstraZeneca 2020. Faslodex® 250 mg Injektionslösung. Stand: April 2020.
6. Di Lauro, L., Pizzuti, L., Barba, M., Sergi, D., Sperduti, I., Mottolese, M., Amoreo, C. A., Belli, F., Vici, P. & Speirs, V. 2015. Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: results from a pooled analysis. *Journal of Hematology & Oncology*, 8, 1–5.
7. European Medicines Agency (EMA) 2026. European Public Assessment Report (EPAR) of Imlunestrant- Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
8. Eli Lilly and Company 2024. Fachinformation Verzenios® 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2024.
9. 1 A Pharma 2025. Anastrozol – 1 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2025.
10. Stemline Therapeutics B.V. 2025. ORSERDU® 86 mg / 345 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2025.
11. Viatris 2022. Fachinformation Everolimus Mylan Tabletten. Stand: September 2022.
12. Pfizer 2023. Fachinformation Exemestan Pfizer® 25 mg Filmtabletten. Stand: November 2023.
13. AstraZeneca 2024. Fachinformation Zoladex® 3,6 mg Implantat. Stand: März 2024.
14. Roche 2026. Itovebi® 3 mg / 9 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2026.
15. Hexal 2024. Fachinformation LetroHEXAL® 2,5 mg Filmtabletten. Stand: August 2024.
16. Takeda 2024. Fachinformation Enantone®-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand: September 2024.
17. AstraZeneca 2025. Lynparza® 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2025.
18. Pfizer 2025. Talzenna® Hartkapseln. Stand: Juni 2025.
19. Daiichi Sankyo 2025. Enhertu 100 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2025.
20. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2022. Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-frauen.html.

21. GKV-Spitzenverband 2026. *Rahmenverträge zur Arzneimittelversorgung* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvertraege.jsp>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer).
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer)).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1-Mutation, nach min. 1 Vortherapie).
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) 2025. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Capivasertib (Mammakarzinom, ER+, HER2-, PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Vortherapie, Kombination mit Fulvestrant).
26. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2026. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2026. <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf>.
27. Eli Lilly and Company 2026. Excel-Tabelle zur Herleitung der Kosten.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der SmPC von Imlunestrant [1] dargestellt.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Patientenauswahl

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

Dosierung

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

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

Versäumte Dosis

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

Erbrechen

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

Dosisanpassungen

Falls eine Dosisreduktion erforderlich ist, ist die Dosis um 200 mg zu reduzieren. Einige Nebenwirkungen können, wie in den Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15 dargestellt, eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen. Bei Patienten, die eine tägliche Dosis von 200 mg nicht vertragen, ist die Behandlung abzubrechen.

Tabelle 3-14: 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 $> 8 \times$ 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 $\geq 3 \times$ ULN zeitgleich mit einem Gesamtbilirubin (TBL) $\geq 2 \times$ ULN, wenn die Ausgangswerte ohne Cholestase normal waren Oder AST oder ALT $\geq 2 \times$ Ausgangswert zeitgleich mit TBL $\geq 2 \times$ ULN, wenn die Ausgangswerte ohne Cholestase abnormal waren.	Therapie absetzen.
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; TBL: Gesamtbilirubin; ULN: obere Normgrenze ^a NCI CTCAE v5.0-Kriterien	

Tabelle 3-15: 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 Patientengruppen**Ältere Patienten**

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Inluriyo ist zum Einnehmen bestimmt.

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

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

Gegenanzeigen

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einfluss von Nahrungsmitteln

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

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Mögliche Wirkung anderer Arzneimittel auf Imlunestrant

Starke CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Einnahme von Imlunestrant mit Carbamazepin (einem starken CYP3A-Induktor) verringerte die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die maximale Plasmakonzentration (C_{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.

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 3-16: 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In Anhang II der europäischen Zulassungstexte werden folgende Angaben gemacht:

Anhang IIB: Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Imlunestrant ist ein Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen wurden dem Annex IID entnommen [1].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- immer dann, wenn das Risikomanagementsystem geändert wird, insbesondere aufgrund neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder aufgrund des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung werden in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und werden im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht [2].

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtiges potenzielles Risiko		
Gastrointestinale Blutungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Nicht zutreffend. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht zutreffend.	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion: • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Keine

Gastrointestinale Blutungen wurden in die Liste der Sicherheitsspezifikationen für den PSUR aufgenommen; daher sollten Aktualisierungen als Teil des PSUR vorgelegt werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es sind keine über die aufgeführten Anforderungen der SmPC und des EU-RMP hinausgehenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anforderung zu berücksichtigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben wurden der SmPC [1] und dem EPAR [2] entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency (EMA) 2026. European Public Assessment Report (EPAR) of Imlunestrant- Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. European Medicines Agency (EMA) 2025. European Public Assessment Report (EPAR) of Imlunestrant.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	ESR1-Mutationstest (Biomarker-Diagnostik)	„Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs sollten für eine Behandlung ausgewählt werden, wenn im Tumor- oder Plasmaprobenmaterial eine aktivierende ESR1-Mutation vorliegt, die mithilfe eines CE-gekennzeichneten IVD mit entsprechendem Verwendungszweck nachgewiesen wurde. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss das Vorliegen einer aktivierenden ESR1-Mutation durch einen alternativen validierten Test nachgewiesen werden.“ (Seite 2-3, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Überwachung der Leberfunktion (ALT/AST)	„Die ALT und die AST sind während der Behandlung und wenn klinisch indiziert, zu überwachen.“ (Seite 3, Abschnitt 4.2)	Ja

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CE: Conformité Européenne; ER; Östrogenrezeptor; ESR1: Östrogenrezeptor 1; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2;

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
IVD: In vitro-Diagnostikum			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der SmPC von Imlunestrant (Inluriyo®) ist von Februar 2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.

Aus der SmPC ergeben sich keine zwingend erforderlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Als Quelle wurde die EBM-Version von Quartal 1 (2026) herangezogen [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA) 2026. European Public Assessment Report (EPAR) of Imlunestrant- Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2026. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2026.
<https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienresultatdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
1	J2J-OX-JZLC (EMBER-3)	2023-506786-63-00; NCT04975308 [1]	laufend	LPI: 01. Nov. 2023 LPFV: 03. Nov. 2023	Ja	[2]	874	19
2	J2J-MC-JZLA (EMBER)	2023-506785-32-00, NCT04188548 [3]	laufend	LPI: 23. Feb. 2023 LPFV: 20. Mär. 2023	Nein	[2]	81	0
3	J2J-MC-JZLB (EMBER-2)	NCT04647487 [4]	abgeschlossen	-	Nein	[2]	87	18
4	J2J-MC-JZLF	NCT05509790 [5]	laufend	LPI: NA LPFV: 22. Nov. 2023	Nein	-	17	0
Gesamt							1.058	37
In Prozent (%)								3,5%
LPI: Last patient in; LPFV: Last patient first visit								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

Für die Studie J2J-MC-JZLF liegen keine verfügbaren SAS-Outputs vor. Da die Studie jedoch ausschließlich in China durchgeführt wurde, sind keine Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen zu erwarten [6]. Der Anteil der Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V an der Gesamtzahl beträgt somit 3,5 % und liegt damit unter der 5 %-Schwelle.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Eli Lilly and Company 2025. EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant Plus Abemaciclib in Patients With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Endocrine Therapy. *NCT04975308*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975308>.
2. Eli Lilly and Company 2026. Prüfungsteilnehmer in Deutschland für die Studien J2J-OX-JZLC, J2J-MC-JZLA und J2J-MC-JZLB
3. Eli Lilly and Company 2025. EMBER: A Phase 1a/1b Study of LY3484356 Administered as Monotherapy and in Combination With Anticancer Therapies for Patients With ER+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Other Select Non-Breast Cancers. *NCT04188548*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04188548>.
4. Eli Lilly and Company 2023. EMBER-2: A Phase 1, Open-Label, Preoperative Window Study Evaluating the Biological Effects of LY3484356 in Post-menopausal Women With Stage I-III Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *NCT04647487*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04647487>.
5. Eli Lilly and Company 2025. A Phase 1 Study of LY3484356 in Chinese Patients With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *NCT05509790*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05509790>.
6. Eli Lilly and Company 2024. Clinical Study Report (CSR) J2J-MC-JZLF: A Phase I study of LY3484356 in Chinese patients with estrogen receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer.