

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Imlunestrant (Inluriyo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 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

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis.....	27
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	31
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	33
4.2 Methodik	53
4.2.1 Fragestellung	53
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	58
4.2.3 Informationsbeschaffung	61
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	62
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	62
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	63
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	64
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	65
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	65
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	67
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	67
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	68
4.2.5.2.1 Mortalität.....	72
4.2.5.2.2 Morbidität.....	73
4.2.5.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	79
4.2.5.2.4 Unerwünschte Ereignisse	80
4.2.5.3 Metaanalysen	81
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	82
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	83
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	86
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	90
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	93
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	94
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	95
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	97

4.3.1.2.1.1	Charakterisierung der Studienpopulationen	102
4.3.1.2.1.2	Disposition der Patientinnen.....	110
4.3.1.2.1.3	Vorangegangene Therapien.....	112
4.3.1.2.1.4	Begleitmedikation.....	116
4.3.1.2.1.5	Exposition und Behandlungsdauer	117
4.3.1.2.1.6	Beobachtungsdauer pro Endpunkt.....	119
4.3.1.2.1.7	Folgetherapien	124
4.3.1.2.1.8	Studienbeschreibung.....	131
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	136
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	137
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	137
4.3.1.3.1.1	Gesamtüberleben	141
4.3.1.3.1.2	Progressionsfreies Überleben	149
4.3.1.3.1.3	Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen	158
4.3.1.3.1.4	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	164
4.3.1.3.1.5	Zeit bis zur Progression im ZNS	170
4.3.1.3.1.6	Symptomatik.....	179
4.3.1.3.1.7	Gesundheitszustand	217
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	234
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse	255
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	263
4.3.1.3.2.1	Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	279
4.3.1.3.2.2	Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	318
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	411
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	411
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	411
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	411
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	412
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	412
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	415
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	415
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	415
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	416
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	417
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	418
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	419
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	419
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	419
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	420
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	421
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	421
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	422
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	422

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	422
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	423
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	439
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	439
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	439
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	440
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	440
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	440
4.6	Referenzliste.....	442
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		451
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		454
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		456
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		457
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		461
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		480
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen zu Modul 4A (Datenschnitt 30. Januar 2025 der Studie EMBER-3)		500
Anhang 4-H : Vollständige AMNOG-konforme Analysen für den Datenschnitt 24. Juni 2024 der Studie EMBER-3		501
Anhang 4-I : Vollständige AMNOG-konforme Analysen für den Datenschnitt 18. August 2025 der Studie EMBER-3.....		502

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der geplanten Datenschnitten	34
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-3: Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium aus RCT	38
Tabelle 4-4: Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	42
Tabelle 4-5: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte.....	54
Tabelle 4-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens	60
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	102
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	106
Tabelle 4-17: Disposition in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	110

Tabelle 4-18: Disposition in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie – Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	111
Tabelle 4-19: Vorangegangene Therapien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	112
Tabelle 4-20: Vorangegangene Therapien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	113
Tabelle 4-21: Begleitmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	116
Tabelle 4-22: Begleitmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	116
Tabelle 4-23: Exposition und Behandlungsdauer (Wochen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - Safety Population.....	117
Tabelle 4-24: Exposition und Behandlungsdauer (Wochen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - Safety Population.....	118
Tabelle 4-25: Beobachtungsdauer pro Endpunkt (Monaten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	119
Tabelle 4-26: Beobachtungsdauer pro Endpunkt (Monaten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation – PRO-auswertbare Population (ITT).....	120
Tabelle 4-27: Beobachtungsdauer pro Endpunkt (Monaten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - Safety Population.....	121
Tabelle 4-28: Beobachtungsdauer pro Endpunkt (Monaten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	121

Tabelle 4-29: Beobachtungsdauer pro Endpunkt (Monaten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation – PRO-auswertbare Population (ITT).....	122
Tabelle 4-30: Beobachtungsdauer pro Endpunkt (Monaten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - Safety Population.....	123
Tabelle 4-31: Übersicht der generellen Folgetherapien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	124
Tabelle 4-32: Übersicht der ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	125
Tabelle 4-33: Übersicht der generellen Folgetherapien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	126
Tabelle 4-34: Übersicht der ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population.....	128
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	141
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	143
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium – Sensitivitätsanalyse	145
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	146
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger	

endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium –	
Sensitivitätsanalyse	148
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	149
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-45: Ergebnisse Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	152
Tabelle 4-46: Ergebnisse Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium – Sensitivitätsanalyse	154
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	155
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium – Sensitivitätsanalyse	157
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen.....	158
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	160
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	162
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie...	164
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	166
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	168
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Zeit bis zur Progression im ZNS.....	170
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Progression im ZNS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Progression im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen	

ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	172
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Progression im ZNS – Zeit bis zum ersten Ereignis mit PFS-Zensurierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	174
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Progression im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	175
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Progression im ZNS – Zeit bis zum ersten Ereignis mit PFS-Zensurierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	177
Tabelle 4-63: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	179
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-65: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	181
Tabelle 4-66: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	182
Tabelle 4-67: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	193
Tabelle 4-68: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	194
Tabelle 4-69: Operationalisierung vom Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz).....	205
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-71: Rücklaufquoten des Kurzschmerzfragebogens mBPI-sf (stärkster Schmerz) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	207
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	208

Tabelle 4-73: Rücklaufquoten des Kurzscherzfragebogens mBPI-sf (stärkster Schmerz) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	210
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Kurzscherzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	211
Tabelle 4-75: Operationalisierung von PRO-CTCAE	214
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PRO-CTCAE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-77: Operationalisierung der EQ-5D VAS	217
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-79: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	219
Tabelle 4-80: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	220
Tabelle 4-81: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	222
Tabelle 4-82: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	223
Tabelle 4-83: Operationalisierung von PGI-S.....	225
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-85: Rücklaufquoten der PGI-S - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	227
Tabelle 4-86: Ergebnisse für PGI-S – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	228
Tabelle 4-87: Rücklaufquoten der PGI-S - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	230
Tabelle 4-88: Ergebnisse für PGI-S – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1:	

Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	231
Tabelle 4-89: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC IL19	234
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC IL19 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-91: Rücklaufquoten für EORTC Skala Körperliche Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC IL19) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	237
Tabelle 4-92: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	238
Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für EORTC Skala Körperliche Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC IL19) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	245
Tabelle 4-94: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	247
Tabelle 4-95: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	255
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Tabelle 4-97: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit <i>ESR1</i> Mutation - Safety Population	258
Tabelle 4-98: Ergebnisse für statistisch signifikante SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit <i>ESR1</i> Mutation - Safety Population	259
Tabelle 4-99: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation - Safety Population.....	260
Tabelle 4-100: Ergebnisse für statistisch signifikante SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation - Safety Population.....	261

Tabelle 4-101: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMBER-3 – Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	265
Tabelle 4-102: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMBER-3 – Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	268
Tabelle 4-103: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMBER-3 – Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	271
Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMBER-3 – Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	275
Tabelle 4-105: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	280
Tabelle 4-106: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	283
Tabelle 4-107: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	286
Tabelle 4-108: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie:	290
Tabelle 4-109: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	295
Tabelle 4-110: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	298
Tabelle 4-111: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	303
Tabelle 4-112: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) auf der PGI-S Skala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	306
Tabelle 4-113: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	312
Tabelle 4-114: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	315
Tabelle 4-115: Interagierende Subgruppen für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	319

Tabelle 4-116: Interagierende Subgruppen für Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	322
Tabelle 4-117: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	327
Tabelle 4-118: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	331
Tabelle 4-119: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	334
Tabelle 4-120: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	344
Tabelle 4-121: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	359
Tabelle 4-122: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	362
Tabelle 4-123: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	375
Tabelle 4-124: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	382
Tabelle 4-125: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	385
Tabelle 4-126: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	394
Tabelle 4-127: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie	404
Tabelle 4-128: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum unerwünschten Ereignis (PT): Anämie - EMBER-3-Studie	408
Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	412
Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	413
Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	413

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	414
Tabelle 4-133: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	414
Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	417
Tabelle 4-135: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	418
Tabelle 4-136: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	418
Tabelle 4-137: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	418
Tabelle 4-138: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	421
Tabelle 4-139: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	421
Tabelle 4-140: Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium aus RCT	425
Tabelle 4-141: Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	429
Tabelle 4-142: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	439
Tabelle 4-143: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in ClinicalTrials.gov).....	457
Tabelle 4-144: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in EUCTR)	459
Tabelle 4-145: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in CTIS) ..	459
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ..	462
Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMBER-3	481

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Abbildung 4-2: EMBER-3 Studiendesign.....	133
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod – in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	144
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	147
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	153
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod – in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	156
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen – in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	161
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen – in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	163
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	167
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	169
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für Progression im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	173
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für Progression im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	176
Abbildung 4-13: Kumulative Inzidenz für Progression im ZNS, Zeit bis zum ersten Ereignis mit PFS Zensurierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	178
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Appetitlosigkeit), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit	

dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	184
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Diarrhö), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	185
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	186
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Fatigue), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	187
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	188
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Verstopfung), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	189
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	190
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	191
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schmerz), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	192
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Appetitlosigkeit), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	195
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Diarrhö), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	196
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	197
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Fatigue), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	198
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	199
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Verstopfung), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	200
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	201
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	202
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schmerz), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	203
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	209
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	212
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	221
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	224
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGI-S – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der	

Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	229
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGI-S – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	232
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	239
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	240
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	241
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	242
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	243
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	244
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	248
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	249
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.....	250
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT	

mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	251
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	252
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	253
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Subgruppenanalyse für <i>PIK3CA</i> Mutation: Nachgewiesen - EMBER-3- Studie.....	281
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Subgruppenanalyse für <i>PIK3CA</i> Mutation: Nicht nachgewiesen - EMBER-3-Studie	282
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (IWRs): Nein - EMBER-3-Studie	284
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (IWRs): Ja - EMBER-3-Studie.....	285
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1 - EMBER-3-Studie.....	287
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2 - EMBER-3-Studie.....	288
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥ 3 - EMBER-3-Studie	289
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (CRF): Nein - EMBER-3-Studie.....	291
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (CRF): Ja - EMBER-3-Studie	292
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (IWRs): Nein - EMBER-3-Studie	293
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (IWRs): Ja - EMBER-3-Studie.....	294

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - EMBER-3-Studie	296
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1 - EMBER-3-Studie	297
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (IWRs): Nein - EMBER-3-Studie	299
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (IWRs): Ja - EMBER-3-Studie.....	300
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv - EMBER-3-Studie	301
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ - EMBER-3-Studie.....	302
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für PIK3CA Mutation: Nachgewiesen - EMBER-3-Studie.....	304
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für PIK3CA Mutation: Nicht nachgewiesen - EMBER-3-Studie.....	305
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥15 Punkte) auf der PGI-S Skala, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - EMBER-3-Studie	307
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥15 Punkte) auf der PGI-S Skala, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1 - EMBER-3-Studie	308
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥15 Punkte) auf der PGI-S Skala, Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1 - EMBER-3-Studie	309
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥15 Punkte) auf der PGI-S Skala, Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2 - EMBER-3-Studie	310
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥15 Punkte) auf der PGI-S Skala, Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥3 - EMBER-3-Studie.....	311
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv - EMBER-3-Studie	313

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ - EMBER-3-Studie	314
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre - EMBER-3-Studie.....	316
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Alter: ≥ 65 Jahre - EMBER-3-Studie.....	317
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse für HER2 IHC Status: Negativ - EMBER-3-Studie	320
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse für HER2 IHC Status: Gering - EMBER-3-Studie	321
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Plot für Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt), Subgruppenanalyse für die geografische Region 1: Asien - EMBER-3-Studie.....	323
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier Plot für Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt), Subgruppenanalyse für die geografische Region 1: Nordamerika - EMBER-3-Studie	324
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier Plot für Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt), Subgruppenanalyse für die geografische Region 1: Europa - EMBER-3-Studie.....	325
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier Plot für Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt), Subgruppenanalyse für die geografische Region 1: Andere - EMBER-3-Studie.....	326
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Subgruppenanalyse für die geografische Region 2: Nordamerika / Westeuropa - EMBER-3-Studie.....	328
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Subgruppenanalyse für die geografische Region 2: Ostasien - EMBER-3-Studie.....	329
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Subgruppenanalyse für die geografische Region 2: Andere - EMBER-3-Studie.....	330
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Alter: <65 - EMBER-3-Studie	332
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Alter: ≥ 65 - EMBER-3-Studie	333
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Nein - EMBER-3-Studie	336

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja - EMBER-3-Studie.....	337
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Nein - EMBER-3-Studie.....	338
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Ja - EMBER-3-Studie	339
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Metastatisch - EMBER-3-Studie.....	340
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie.....	341
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Metastatisch - EMBER-3-Studie.....	342
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie.....	343
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Nein - EMBER-3-Studie	346
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja - EMBER-3-Studie.....	347
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Nein - EMBER-3-Studie.....	348
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Ja - EMBER-3-Studie	349
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv - EMBER-3-Studie	350
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ - EMBER-3-Studie.....	351

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Metastatisch - EMBER-3-Studie.....	352
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie.....	353
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Metastatisch - EMBER-3-Studie.....	354
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie.....	355
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: < 12 Monate - EMBER-3-Studie	356
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: ≥ 12 Monate - EMBER-3-Studie	357
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: Keine Vorbehandlung von Metastasen mit einem CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie	358
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv - EMBER-3-Studie.....	360
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ - EMBER-3-Studie	361
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Nein - EMBER-3-Studie	364
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja - EMBER-3-Studie.....	365
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Nein - EMBER-3-Studie.....	366

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Ja - EMBER-3-Studie	367
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Metastatisch - EMBER-3-Studie.....	368
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie.....	369
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Metastatisch - EMBER-3-Studie.....	370
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie.....	371
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: <12 Monate - EMBER-3-Studie	372
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: ≥12 Monate - EMBER-3-Studie	373
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: Keine Vorbehandlung von Metastasen mit einem CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie	374
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Nein - EMBER-3-Studie	376
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja - EMBER-3-Studie	377
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Metastatisch - EMBER-3-Studie	378

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie	379
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Metastatisch - EMBER-3-Studie	380
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie	381
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Menopausenstatus: Prämenopausal - EMBER-3-Studie.....	383
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Menopausenstatus: Postmenopausal - EMBER-3-Studie	384
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Nein - EMBER-3-Studie	386
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja - EMBER-3-Studie	387
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Nein - EMBER-3-Studie	388
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Ja - EMBER-3-Studie	389
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Metastatisch - EMBER-3-Studie.....	390
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie.....	391

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWSR): Metastatisch - EMBER-3-Studie	392
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWSR): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie	393
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für die geografische Region 2: Nordamerika / Westeuropa - EMBER-3-Studie.....	395
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für die geografische Region 2: Ostasien - EMBER-3-Studie	396
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für die geografische Region 2: Andere - EMBER-3-Studie	397
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für viszerale Metastasen (IWSR): Nein - EMBER-3-Studie	398
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für viszerale Metastasen (IWSR): Ja - EMBER-3-Studie	399
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Menopausenstatus: Prämenopausal - EMBER-3-Studie	400
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Menopausenstatus: Postmenopausal - EMBER-3-Studie	401
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für PIK3CA Mutation: Nachgewiesen - EMBER-3-Studie	402
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für PIK3CA Mutation: Nicht nachgewiesen - EMBER-3-Studie	403
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier Plot für die für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: <12 Monate - EMBER-3-Studie.....	405
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier Plot für die für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: ≥ 12 Monate - EMBER-3-Studie.....	406

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: Keine Vorbehandlung von Metastasen mit einem CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie.....	407
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier Plot die Zeit bis zum unerwünschten Ereignis (PT): Anämie, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (CRF): Nein - EMBER-3-Studie	409
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier Plot die Zeit bis zum unerwünschten Ereignis (PT): Anämie, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (CRF): Ja - EMBER-3-Studie	410
Abbildung 4-153: Patientendisposition der Studie EMBER-3	479

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs (Advanced Breast Cancer)
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug conjugate)
AI	Aromatasehemmer (Aromatase Inhibitors)
AKT	Protein Kinase B
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
BD	Zweimal täglich
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BIRC	Verblindetes Review-Komitee (Blinded Independent Review Committee)
CAP	College of American Pathologists
CDK4/6(i)	Cyclin-abhängige Kinase 4/6 (Inhibitor) (Cyclin-Dependent Kinase 4/6 [inhibitor])
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Studiendokumentationsbogen (Case Report Form)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating tumor DNA
CTgov	ClinicalTrials.gov
CTIS	Clinical Trials Information System
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

DMC	Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ER+	ER-positiv
ESR1	Östrogenrezeptor 1
ET	Endokrine Therapie
EU	Europäische Union
EUCTR	EU Clinical Trials Register
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.
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FPV	Erste Patientenvisite (First patient's visit)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
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
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio

ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IHC	Immunhistochemie
IL19	Item Library 19
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LHRH	Luteinisierendes Hormon-freisetzendes Hormon
mBPI-sf	modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz (modified Brief Pain Inventory-short form)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model for Repeated Measures)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht errechenbar/nicht erreicht
NRS	Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod
PGI-S	Patient's Global Impression of Severity
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PO	peroral
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PRO-CTCAE	Patientenberichteter Endpunkt der CTCAE
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QD	Einmal täglich

QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-Core 30)
R	Randomisierung
RANK-L	Receptor activator of nuclear factor kappa B Liganden
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAP	Statistischer Analyseplan
SERD	Selektiver Östrogenrezeptor Degradier (Selective Estrogen Receptor Degradier)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
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
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis 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 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

Im Dossier werden bei klar zuzuordnenden Patienten- / Patientinnengruppen bzw. Populationen die Begriffe entsprechend des tatsächlichen Geschlechts verwendet. Bei gemischten Populationen bzw. geschlechterunabhängigen Erläuterungen wird der Begriff Patienten verwendet.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Imlunestrant (Inluriyo®) als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT), bestehend aus Fulvestrant/Exemestan, anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Da in der für diese Nutzenbewertung relevanten Studie EMBER-3 keine Daten für Männer mit *ESR1*-Mutationen verfügbar sind, erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan für die folgenden des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) festgelegten Teilpopulationen der Frauen [1]:

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

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

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

Datenquellen

Zur Identifizierung von nutzenbewertungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für das zu bewertende Arzneimittel Imlunestrant erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden firmenintern vorliegende Informationen sowie systematische Recherchen in den in der Dossievorlage vorgesehenen Literaturdatenbanken, Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt. Zudem wurde die Internetseite des G-BA durchsucht (Abschnitt 4.2.3). Die systematische Literaturrecherche ergab als einzig

relevanten Treffer die EMBER-3-Studie, mit der Evidenzstufe Ib, welche die Datengrundlage für die vorliegende Nutzenbewertung bildet.

Bei der EMBER-3-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung von Imlunestrant, allein oder in Kombination mit Abemaciclib, bei Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach vorangegangener endokriner Therapie (Aromatasehemmer allein, oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor) [2]. Die EMBER-3-Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den drei Therapiearmen A, B und C:

1. Imlunestrant Monotherapie (Arm A) vs. Therapie nach Wahl des Prüfarztes (Fulvestrant oder Exemestan) (Arm B) – Intention to Treat (ITT)-Population
2. Imlunestrant Monotherapie (Arm A) vs. Therapie nach Wahl des Prüfarztes (Fulvestrant oder Exemestan) (Arm B) – ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation)
3. Imlunestrant in Kombination mit Abemaciclib (Arm C) vs. Imlunestrant Monotherapie (Arm A) – ITT-Population

Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Vergleich von Arm A gegenüber Arm B, für die Patientinnen mit einer *ESR1*-Mutation.

Es wurden mehrere Datenschnitte inklusive Interimsanalysen zum Gesamtüberleben geplant. Alle durchgeführten und gültigen Datenschnitte werden in der folgenden Tabelle 4-1 dargestellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 30. Januar 2025 (post-hoc definiert) im Modul 4 dargestellt. Der prädefinierte finale Datenschnitt des primären Endpunktes (Progressionsfreies Überleben) vom 24. Juni 2024 befindet sich supportiv im Anhang 4-H und der Datenschnitt vom 18. August 2025 wird ebenfalls supportiv im Anhang 4-I gezeigt.

Tabelle 4-1: Übersicht der geplanten Datenschnitten

Datenschnitt	Definition
Finaler Datenschnitt des primären Endpunktes (PFS) 24. Juni 2024 Entspricht gleichzeitig OS-Interimsanalyse 1	• ITT-Population (Arm A vs. Arm B): nach 480 PFS-Ereignissen • ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) (Arm A vs. Arm B): nach 192 PFS-Ereignissen • ITT-Population (Arm C vs. Arm A): nach 248 PFS-Ereignissen • Darstellung des Datenschnittes erfolgt supportiv im Anhang 4-H
OS-Interimsanalyse 2 30. Januar 2025	• 30. Januar 2025 (6 Monate nach der finalen PFS-Analyse) • relevanter Datenschnitt der vorliegenden Nutzenbewertung
OS-Interimsanalyse 3	• ITT-Population (Arm A und Arm B)*: Nach ca. 255 OS-Ereignissen

Datenschnitt	Definition
18. August 2025	Darstellung des Datenschnittes erfolgt supportiv im Anhang 4-I
OS-Interimsanalyse 4 (noch nicht erfolgt)	ITT-Population (Arm A und Arm B)*: Nach ca. 285 OS-Ereignissen
OS-Interimsanalyse 5 (noch nicht erfolgt)	ITT-Population (Arm A und Arm B)*: Nach ca. 330 OS-Ereignissen
Finale OS-Analyse (noch nicht erfolgt)	- ITT-Population (Arm A vs. Arm B): nach 390 OS-Ereignissen - ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) (Arm A vs. Arm B): nach 155 OS-Ereignissen - ITT-Population (Arm C vs. Arm A): nach 260 OS-Ereignissen
*Jede OS-Interimsanalyse erfolgt auch für Arm A vs. Arm B (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) und für Arm C vs. Arm A in der ITT-Population, sofern die Ereigniszahl für die finale OS-Analyse noch nicht erreicht wurde. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor 1; ITT: Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben	

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl der für die Nutzenbewertung gemäß der Fragestellung relevanten Studien wurden folgende in Tabelle 4-2 dargestellte Ein-/Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Erwachsene Patienten mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist.	Andere Population, insbesondere: Patienten, die eine vorangegangene Behandlung mit Chemotherapie (außer (neo-)adjuvanter Therapie), Fulvestrant, PI3K-, mTOR- und AKT-Inhibitoren erhielten.
Intervention	Imlunestrant als Monotherapie (400 mg einmal täglich)	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	ZVT gemäß G-BA (siehe Tabelle 4-6) einschließlich der durch Lilly vorgenommen Ergänzungen (siehe Abschnitt 4.2.2)	Andere Vergleichstherapie, andere Kombinationen
Patientenrelevante Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes werden berichtet: - Mortalität (Gesamtüberleben) - Morbidität (Symptome) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Case Reports, Beobachtungsstudien
Studiendauer	Keine Einschränkung	
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	Andere Publikationstypen (z. B. Review-Artikel, Conference Abstracts); keine Vollpublikation oder kein Registereintrag mit Ergebnis verfügbar. Jeglicher Publikationstyp, der keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Publikationen enthält ^a
a: Dies gilt auch für im Rahmen der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die ebenso in der Studienregistersuche identifiziert wurden. Abkürzungen: AKT: Protein Kinase B; CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ER: Östrogenrezeptor; ESR1: Östrogenrezeptor 1; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; mTOR: Mammalian Target Of Rapamycin; PI3K: Phosphoinositide 3-Kinase; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der in der vorliegenden Nutzenbewertung diskutierten Studie EMBER-3 wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Die in die Bewertung einfließenden Studien wurden gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements für RCT beschrieben (Anhang 4-E). Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulationen wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Um die mögliche Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen ausschließen zu können, wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) werden dargestellt, wenn diese berechenbar waren. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das unstratifizierte Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren herangezogen. Die p-Werte werden aus dem unstratifizierten Log-rank-Test dargestellt. Sollten sich dabei Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Signifikanz ergeben (z. B. ein KI des HR, das die 1 enthält und ein Log-rank-p-Wert <0,05), wird das KI herangezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium aus RCT

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-4: Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Die Betrachtung der Subgruppenanalysen für beiden Teilpopulationen a1 und b1 gibt keinen Anlass zu der Annahme, dass von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

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

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

Mortalität

Positiver Trend für Imlunestrant im Gesamtüberleben

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

Morbidität

Signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben unter Imlunestrant

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

Ein Progress kann für die Patientinnen mit einer starken mentalen Belastung und mit dem Auftreten neuer Symptome verbunden sein, wobei Studien zeigen, dass die Angst vor einer Krankheitsprogression die am häufigsten genannte krankheitsbedingte Angst ist und das Wohlbefinden, die Lebensqualität und das Sozialleben beeinträchtigen kann [4-6]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verschlechtert sich mit jeder weiteren diagnostizierten Krankheitsprogression [7]. Daher stellt dieser Vorteil im progressionsfreien Überleben eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Erhaltung der Lebensqualität und Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar.

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

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

Die Symptomatik wurde in der Studie EMBER-3 anhand der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Fragebögen EORTC QLQ-C30 (standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; Symptomskalen: Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) und anhand der modifizierten Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz (mBPI-sf; stärkster Schmerz) gemessen.

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

Positiver Trend im Hinblick auf den Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Positiver Trend bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

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

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

Unerwünschte Ereignisse

Imlunestrant zeigt ein tolerierbares Sicherheitsprofil

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich insgesamt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades zwischen einer Therapie mit Imlunestrant und einer Therapie mit Fulvestrant/Exemestan. Auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) nach MedDRA ist jedoch ein Vorteil für Imlunestrant zu erkennen, bei einem um 69% verringerten Risiko von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) im Vergleich zur Therapie mit Fulvestrant/Exemestan (HR: 0,31 [0,10; 0,89]; $p = 0,023$).

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

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

Mortalität

Statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Imlunestrant

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

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

Morbidität

Verlängertes progressionsfreies Überleben unter Imlunestrant

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich eine deutlich verlängerte Zeit bis zum Progress oder Tod im Imlunestrant-Arm im Vergleich zur Therapie mit Fulvestrant/Exemestan. Die mediane Zeit bis zur Progression oder Tod betrug unter Imlunestrant 5,5 Monate und unter Fulvestrant/Exemestan 3,7 Monate. Das Risiko für einen Progress war um 36% reduziert (HR: 0,64 [0,47; 0,88]; $p = 0,005$). Die stratifizierte Sensitivitätsanalyse sowie die supportiv im

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

Wie oben bereits erwähnt, kann ein Progress für die Patientinnen mit einer starken mentalen Belastung und mit dem Auftreten neuer Symptome verbunden sein kann. Daher stellt dieser Vorteil eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar.

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

Signifikanter Vorteil: Hinauszögern einer nachfolgenden Chemotherapie unter Imlunestrant

Die Ergebnisse der Studie EMBER-3 zeigen in dem Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Teilpopulation b1 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant. Das Risiko für eine nachfolgende Chemotherapie reduzierte sich im Imlunestrant-Arm um 31% gegenüber einer Behandlung mit Fulvestrant/Exemestan (HR: 0,69 [0,48; 0,98]; $p = 0,036$). Der Vorteil hinsichtlich des Hinauszögerns einer Chemotherapie unter der Therapie mit Imlunestrant indiziert eine patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und einer verminderten Lebensqualität, die mit einer Chemotherapie assoziiert sein können [8; 9].

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

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

Signifikant verringertes Risiko einer Progression im ZNS unter Imlunestrant

Brustkrebs ist nach Lungenkrebs die zweithäufigste Ursache für das Auftreten von Metastasen im zentralen Nervensystem [10-12]. Hirnmetastasen führen je nach Lokalisation zu unterschiedlichen klinischen Symptomen, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen können. Bei Hirnmetastasierung werden zudem weitreichende therapeutische Maßnahmen notwendig, die zu einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität und einer kognitiven Verschlechterung führen [13].

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

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

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

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

Positiver Trend im Hinblick auf den Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Signifikanter Vorteil in der Rollenfunktion für Patientinnen unter Imlunestrant

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

Unerwünschte Ereignisse

Geringeres Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Imlunestrant

Für die Teilpopulation b1 zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Imlunestrant in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrades. Der Anteil statistisch signifikanter Ergebnisse auf SOC und PT-Ebene (jeglicher Schweregrad) ist dabei allerdings gering. Insgesamt kann unter Imlunestrant ein erhöhtes Risiko nur für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), Rückenschmerzen (PT) und Diarrhö (PT) festgestellt werden. Die Ereignisse sind in der Regel transient und durch

Dosisanpassung oder medikamentöse Therapien gut behandelbar. Dies ist auch daran zu erkennen, dass sich diese signifikanten Nachteile in den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC und PT-Ebene nicht wiederfinden lassen. Ein Vorteil für Imlunestrant zeigt sich in einem statistisch signifikant reduzierten Risiko bezüglich der Anämie (PT) gegenüber dem Fulvestrant/Exemestan-Arm (HR: 0,39 [0,16; 0,91]; $p = 0,023$). Dieser Effekt zugunsten von Imlunestrant bestätigt sich auch für schwere Anämie (PT; CTCAE Grad ≥ 3). Zusätzlich ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Imlunestrant in der Zeit bis zum Auftreten von SUE. Im Vergleich zum Fulvestrant/Exemestan-Arm war das Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Imlunestrant-Arm um 58% reduziert (HR: 0,42 [0,19; 0,93]; $p = 0,028$).

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Imlunestrant ist gemäß Zulassung indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist [14]. Die primären Therapieziele bei dieser Indikation sind palliativ ausgerichtet, mit dem Fokus auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens bei gleichzeitiger Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität [7; 15-17]. Das Vorhandensein von *ESR1*-Mutationen ist mit einer Therapieresistenz und einer ungünstigeren Prognose verbunden und geht mit einer signifikant kürzeren progressionsfreien Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit einher [18-20]. Zudem nimmt die Prävalenz von *ESR1*-Mutationen mit jeder Therapielinie zu, was die Behandlungsstrategien erheblich erschwert [20].

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

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

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

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Immunestrant 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 [14].

Da in der Studie EMBER-3 keine Daten für Männer mit *ESR1*-Mutationen verfügbar sind, bezieht sich das vorliegende Nutzendossier auf die folgenden Patientenpopulationen:

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.

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.

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Imlunestrant im Vergleich zur ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte der Studie EMBER-3 aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte

Endpunkt	Auswertung
Mortalität	
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Tod - Hauptanalyse (unstratifiziert) - Sensitivitätsanalyse (stratifiziert)
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)	Zeit bis zur Progression (gemäß Prüfarzt) - Hauptanalyse (unstratifiziert) - Sensitivitätsanalyse (stratifiziert)
Progressionsfreies Überleben (gemäß BIRC)	Zeit bis zur Progression (gemäß BIRC; supportive Darstellung im Anhang 4-G)
Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod (PFS2)	Zeit bis zur Progression in der nächsten Behandlungslinie oder Tod (supportive Darstellung im Anhang 4-G)
Progress der Knochenmetastasen	Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen
Erste nachfolgende Chemotherapie	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
Progression im ZNS	Zeit bis zur Progression im ZNS
Symptomatik	
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Kurzschmerzfragebogen: mBPI-sf (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden)	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte

Endpunkt	Auswertung
PRO-CTCAE ^a	
- Item Diarrhö	Deskriptive Darstellung (supportive Darstellung im Anhang 4-G)
- Item Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle	Deskriptive Darstellung (supportive Darstellung im Anhang 4-G)
Gesundheitszustand:	
EQ-5D VAS	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
PGI-S	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
EORTC IL19 – Körperliche Funktion	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Darstellung erfolgt gemeinsam mit der Skala „körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads	Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrads
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3)
Behandlungsabbruch mindestens eines Medikaments aufgrund von UE	Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines Medikaments aufgrund unerwünschter Ereignisse
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
a: Wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Abkürzungen: BIRC: Verblindetes Review-Komitee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; mBPI-sf: modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PRO-CTCAE: Patientenberichteter Endpunkt der CTCAE; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem	

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird auf Basis des Beratungsgespräches mit dem G-BA vom 12. Juni 2025 [1] und den zusätzlichen im Modul 3 erläuterten Ergänzungen folgende ZVT festgelegt (Tabelle 4-6):

Tabelle 4-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie
a1) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, Östrogenrezeptor 1 (<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	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 <i>PIK3CA</i> Mutation) • Elacestrant (bei Patienten mit <i>ESR1</i> Mutation) • Olaparib (bei Patienten mit <i>BRCA</i> Mutation, Patienten die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, oder nicht dafür geeignet gewesen sind und außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen) • Talazoparib (bei Patienten mit <i>BRCA</i> Mutation, Patienten die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, oder nicht dafür geeignet gewesen sind und außerdem eine

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie
	Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen) Fulvestrant in Kombination mit Capivasertib (bei Patienten mit <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen)
b1) Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, Östrogenrezeptor 1 (<i>ESR1</i>)-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte	Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf: - 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 <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-Alterationen) - Elacestrant (bei Patienten mit <i>ESR1</i> Mutation) - Olaparib (bei Patienten mit <i>BRCA</i> Mutation, Patienten die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, oder nicht dafür geeignet gewesen sind und außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen) - Talazoparib (bei Patienten mit <i>BRCA</i> Mutation, Patienten die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sind, oder nicht dafür geeignet gewesen sind und außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen) - Trastuzumab deruxtecan (bei Patienten mit HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs)
Abkürzungen: ER: Östrogenrezeptor; ESR1: Östrogenrezeptor 1; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2	

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird auf Grundlage der bewertungsrelevanten Studie EMBER-3 der Vergleich von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant oder Exemestan für die Populationen a1 und b1 dargestellt. Bei der Studie EMBER-3 handelt es sich um eine globale, randomisierte, offene Phase-III-Studie für erwachsene Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit einem Aromatasehemmer, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor, behandelt wurden [2]. Gemäß des Beratungsgesprächs mit dem G-BA ist bei einer individualisierten Therapie eine Single-Komparator-Studie für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, wenn dadurch ein Wechsel der endokrinen Therapie stattgefunden hat [1].

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Es wird ausschließlich nach randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) gesucht, die einen direkten Vergleich mit der ZVT ermöglichen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Imlunestrant werden wie folgt definiert und in Tabelle 4-7 dargestellt.

Population

Es werden die Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung und entsprechend der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 für die Behandlung mit Imlunestrant in Frage kommen. Dabei handelt es sich um erwachsene 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 [14].

Intervention

Die relevante Intervention ist eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Imlunestrant. Die in der Fachinformation empfohlene Dosis von Imlunestrant beträgt 400 mg einmal täglich [14].

Vergleichstherapie

Für die im vorliegenden Dossier untersuchte Population der erwachsenen 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, wird für die Identifizierung relevanter Studien die ZVT gemäß der Information des G-BA aus dem Beratungsgespräch vom 12. Juni 2025 sowie zusätzliche im Modul 3 erläuterte Ergänzungen herangezogen (siehe Tabelle 4-6).

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, welcher sich einer der genannten Kategorien zuordnen lässt, sollte in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Aus Sicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten von Tumorprogression oder nicht tolerabler Toxizität) wird keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

Publikationstyp

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Vollpublikationen bzw. Studienberichte berücksichtigt, die dem CONSORT-Standard entsprechen. Zudem werden Studien eingeschlossen, zu welchen ein ausführlicher Ergebnisbericht, beispielsweise aus einem Studienregister oder einer Studienergebnisdatenbank, vorliegt. Publikationstypen, die nicht als ausreichend zur Bewertung einer Studie angesehen werden, wie z. B. Konferenzabstracts, Reviews oder Kommentare, fließen in die vorliegende Nutzenbewertung nicht ein. Auch Meta-Analysen, welche auf Daten bereits berücksichtigter Studien zurückgreifen, werden ausgeschlossen.

Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Population	Erwachsene 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	Andere Karzinome und Erkrankungen	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Behandlung mit Imlunestrant gemäß Fachinformation (400 mg einmal täglich)	Andere Interventionen	Andere Intervention. Der Einsatz von Imlunestrant muss zulassungskonform sein.
3	Vergleichstherapie	siehe Tabelle 4-6	Andere Vergleichstherapien	Andere Vergleichstherapie
4	Patientenrelevante Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts werden berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier
5	Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Case Reports, Beobachtungsstudien	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
				§ 5 Abs. 3 VerfO
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-	Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, i. d. R. bis zum Auftreten von Tumorprogression oder nicht tolerabler Toxizität) wird keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	Andere Publikationstypen (z. B. Review-Artikel, Conference Abstracts); keine Vollpublikation oder kein Registereintrag mit Ergebnis verfügbar. Jeglicher Publikationstyp, der keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Publikationen enthält ^a	Anforderung gemäß VerfO des G-BA

a: Dies gilt auch für im Rahmen der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die ebenso in der Studienregistersuche identifiziert wurden.

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ER: Östrogenrezeptor; *ESR1*: Östrogenrezeptor 1; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT zu der oben genannten Fragestellung wurde am 05. Februar 2026 in den Datenbanken MEDLINE® und der Cochrane Library durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferanzahl resultierend aus dem Interventionsblock, wurde auf einen Indikationsblock und RCT-Filter verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov ([Home | ClinicalTrials.gov](#)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](#)), Clinical Trials Information System (CTIS) ([Search for clinical trials - EMA](#)), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über

die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienresultatdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach RCT zu der oben genannten Fragestellung wurde am 05. Februar 2026 in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (CTgov), dem EU Clinical Trials Register (EUCTR) und dem Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt.

Die detaillierte Suchstrategie für jedes einzelne Studienregister ist im Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 05. Februar 2026 eine Suche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach für diese Nutzenbewertung relevanten Studien durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien. Wenn anhand des Titels oder des Abstracts keine eindeutige Entscheidung getroffen werden konnte, wurde der Volltext beschafft, gesichtet und die Entscheidung anhand des Volltextes getroffen. Der Ausschlussgrund wurde bei im Volltext gesichteten Treffern dokumentiert.

Die Selektion erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der oben genannten Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-F sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotenzial wird als relevant angesehen, wenn es nicht mehr gesichert erscheint, dass sich die betreffenden Ergebnisse bei Modifikation des potenziell verzerrenden Aspektes nicht qualitativ verändern könnten. Studien bzw. Endpunkte mit relevantem Verzerrungspotenzial im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des Nutzens- bzw. Zusatznutzens sein. Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Dossiers und im Anhang 4-F diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotenzial wird per se als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für alle bzgl. der gegebenen Fragestellung relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

Analysierte Patientenpopulation

Alle Analysen für die Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden anhand einer Teilpopulation der Intention-to-Treat (ITT)-Population der EMBER-3-Studie durchgeführt. Es handelt sich hierbei um alle randomisierten Patientinnen mit einer festgestellten *ESR1*-Mutation. Diese relevante Teilpopulation wird im Folgenden als ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) bezeichnet.

Die Patientenberichteten Endpunkte (PRO) werden anhand der PRO-auswertbaren Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten aus der ITT-Population einschließt, die mindestens ein PRO Assessment vervollständigt haben.

Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Safety-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) der EMBER-3-Studie, welche alle Patientinnen mit *ESR1*-Mutationen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Bei den Patientinnen in der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um Frauen, die gemäß der Einschlusskriterien der EMBER-3-Studie einen postmenopausalen Status, entweder durch natürliche oder chirurgische Menopause oder durch Suppression der Ovarialfunktion mit einem Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)-Agonisten, vorweisen.

Charakteristika der Studienpopulation

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheits-spezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region
- Dauer der Erkrankung
- Pathologie zum Zeitpunkt der initialen Diagnose
- Krankheitsstadium zum Zeitpunkt des Studieneintritts
- Histopathologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der initialen Diagnose
- ECOG-Performance Status
- Menopausenstatus zum Zeitpunkt des Studieneintritts
- *ESR1*-Mutation
- Östrogenrezeptorstatus
- HER2 Status per American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines

- HER2 IHC Status
- Progesteronrezeptorstatus
- *PIK3CA*-Mutation
- Messbare Erkrankung
- Anzahl betroffener Organe
- Viszerale Metastasen (Case Report Form [CRF])
- ZNS Metastasen
- Nur Knochenmetastasen
- Viszerale Metastasen (Interactive Web Response System [IWRS])
- Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)
- Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)
- Ausgewählte endokrine Behandlung

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Um die mögliche Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen ausschließen zu können, werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Mediane Überlebensdauern und die dazugehörigen 95%-KI werden dargestellt, wenn diese berechenbar waren. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das unstratifizierte Hazard Ratio mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren herangezogen. Die p-Werte werden aus dem unstratifizierten Log-rank-Test dargestellt. Sollten sich dabei Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung der Signifikanz ergeben (z. B. ein KI des HR, das die 1 enthält und ein Log-rank-p-Wert $<0,05$), wird das KI herangezogen.

Für alle patientenberichteten Endpunkte werden zusätzlich die Veränderungen gegenüber Baseline supportiv im Anhang 4-G präsentiert. Dabei entstammt der p-Wert einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als Faktoren, und Ausgangswert als Kovariate. Die Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) ist heterogen und unkorreliert. Die Freiheitsgrade des Nenners wurden mit der Kenward-Rogers-Methode geschätzt. Die Analysen berücksichtigen die Visiten, an denen mindestens 25% der Patientinnen jedes Behandlungsarms Werte für Veränderung gegenüber Baseline haben. Die Short-Term Follow-up Visite ist nicht berücksichtigt.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant erfolgt separat für die oben genannten Teilpopulation a1 und b1 für Frauen ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient, unter Berücksichtigung der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität
 - Zeit bis zum Tod
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)
 - Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen
 - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
 - Zeit bis zur Progression im ZNS
 - Symptomatik:
 - EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen
 - mBPI-sf (stärkster Schmerz)
 - Gesundheitszustand:
 - EQ-5D VAS
 - PGI-S
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
 - EORTC IL19 – Körperliche Funktion
- Sicherheit:
 - Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Behandlungsabbruch mindestens eines Medikamentes aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Zusätzlich werden bei den unerwünschten Ereignissen die SOC und/oder PT nach MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) für die häufig auftretenden unerwünschten Ereignisse gemäß der in Abschnitt 4.3.1.3.1 genannten Anforderungen ausgewertet. Die Darstellung der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC/PT erfolgt in Anhang 4-G, falls diese nicht gesondert zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Aus Gründen der Vollständigkeit werden die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (gemäß BIRC), Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod sowie die PRO-CTCAE Diarrhö und Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle supportiv im Anhang 4-G präsentiert. Von diesen Endpunkten wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Folgende im statistischen Analyseplan (SAP) prädefinierten patientenrelevanten Endpunkte werden im Dossier nicht dargestellt:

- Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (aufgrund von zu wenigen Patientinnen mit Ereignis)
- Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-PS von ≥ 2 (keine entsprechenden Patienten in EMBER-3-Studie eingeschlossen)

Die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen dargestellten Endpunkte werden im Folgenden begründet.

4.2.5.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und ist für das in diesem Dossier beschriebenen Anwendungsgebiet obligat. Das Gesamtüberleben wird in der EMBER-3-Studie als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum einer klinischen Studie dar. Die eindeutige Definition und Dokumentation, sowie die implizit enthaltene Risiko/Nutzen-Abwägung dieses Parameters führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird [21; 22].

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Brustkrebs ohne Perspektive auf Heilung.

4.2.5.2.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)

Das progressionsfreie Überleben (gemäß Prüfarzt) wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod aus jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Eine Progression wird anhand radiologischer Bildgebung, basierend auf den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v.1.1 beurteilt. Für die Analysen werden die Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten und keine Krankheitsprogression aufwiesen, zum letzten bekannten Datum der progressionsfreien Beurteilung zensiert.

Als Sensitivitätsanalyse wird zusätzlich das progressionsfreie Überleben von einem verblindeten Review-Komitee (BIRC) erhoben. Das progressionsfreie Überleben gemäß BIRC wird auf die gleiche Weise definiert wie der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens und auch die statistischen Analysen erfolgen anhand der oben genannten Methodik. Für die BIRC-Analyse werden Bildgebungsdaten von allen randomisierten Patienten gemäß RECIST-Version 1.1 gesammelt und überprüft.

Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Methodik sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 angegeben.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs den regelmäßigen Einsatz bildgebender Verfahren alle 6-12 Wochen [17]. Die Bildgebung erfolgte in der EMBER-3-Studie anhand von standardisierten und international anerkannten Kriterien. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das progressionsfreie Überleben als klinisch und patientenrelevanten Endpunkt an, da es eine robuste Aussage im Hinblick auf das Therapieansprechen einer Behandlung ermöglicht [23]. In der Praxis zeigt sich zudem, dass die Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens, gemessen in klinischen Studien, auch dem „real world“ progressionsfreien Überleben von ambulant behandelten Frauen mit metastasiertem Brustkrebs entspricht [24].

Ein Rezidiv oder eine Progression der Erkrankung kann für Krebspatienten psychisch belastendes Ereignis darstellen. Eine große deutsche Studie (n=1.721) zeigt, dass insbesondere bei Patientinnen mit Brustkrebs, die Angst vor einer Krankheitsprogression die am häufigsten genannte krankheitsbedingte Angst war [4]. Weitere Studien beschreiben, dass 24-50% der Krebsüberlebenden mittelschwere bis schwere Angst vor einer Krankheitsprogression haben, die ihr Wohlbefinden, ihre Lebensqualität und ihr Sozialleben beeinträchtigt [5; 6]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verschlechtert sich mit jeder weiteren diagnostizierten Krankheitsprogression [7]. Die Assoziation von Krankheitsprogression mit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQC30) bestätigt auch eine Analyse des deutschen PRAEGNANT-Registers [16].

Die Einschätzung der Nutzen-Risiko-Präferenzen der Patienten zeigte zudem, dass für Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs die Wirksamkeit der Behandlung von größter

Bedeutung war und die meisten Patienten bereit waren, für ein positives Ergebnis einige Nebenwirkungen zu akzeptieren. Laut einer Untersuchung mit 302 Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs in den Vereinigten Staaten, Großbritannien und Japan legten die Patienten bei der Entscheidung zwischen theoretisch möglichen Brustkrebsbehandlungen mehr Wert auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als auf das potenzielle Risiko behandlungsbedingter Nebenwirkungen (Herzinsuffizienz, schwere Lungenschäden und Infektionen, mögliche schwere Leberfunktionsstörungen, starke Übelkeit/Erbrechen) [25]. Auch in der deutschen Patienten-Präferenz-Studie mit Frauen mit fortgeschrittenem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs zeigte sich, dass den Patienten die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens genauso wichtig war, wie die Verlängerung des Gesamtüberlebens und Erhalt der Lebensqualität und deutlich wichtiger als Vermeiden von Nebenwirkungen [26].

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens stellt daher sowohl eine klinisch relevante als auch eine patientenrelevante Verbesserung der Morbidität und Lebensqualität dar. Und auch der G-BA hat in kürzlich veröffentlichten onkologischen Nutzenbewertungsverfahren auf eine mögliche Assoziation von Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität mit progressionsfreiem Überleben hingewiesen: „Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann“ [27; 28].

Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod

Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod (PFS2) wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression (definiert als objektive radiologische Krankheitsprogression in der nächsten Behandlungslinie) oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Für die Analysen werden die Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten und keine zweite objektive Krankheitsprogression aufwiesen, zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass sie noch lebten oder keine objektive zweite Progression aufwiesen.

Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Methodik sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 angegeben.

Für Patientenrelevanz und Validität siehe oben den Abschnitt zum progressionsfreien Überleben. Darüber hinaus wird PFS2 zur Beurteilung der von einem Arzneimittel potenziell verursachten Resistenzen mit Verschlechterung der Effektivität der nachfolgenden Therapien herangezogen.

Die Darstellung des Endpunktes erfolgt supportiv im Anhang 4-G.

Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen

Die Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Entwicklung neuer Knochenmetastasen oder einer eindeutigen

Progression der vorbestehenden Knochenläsionen. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand von Knochenszintigraphie, die wiederholt wurde, wenn ein vollständiges Ansprechen bei der Zielerkrankung festgestellt oder eine Progression im Knochen vermutet wurde. Bei Patienten mit neuen Läsionen, die durch die Knochenszintigraphie nach Baseline identifiziert wurden, wurde eine gezielte Beurteilung durch Röntgen, Computertomographie (CT)-Scan mit Knochenfenstern oder Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt, um die Befunde zu bestätigen.

Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Methodik sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 angegeben.

Knochenmetastasen sind bei Brustkrebs der häufigste Metastasierungsort und treten bei >50% der Patientinnen auf [29]. Die häufigsten Komplikationen bei Knochenmetastasen sind Schmerzen mit entsprechender psychischer Belastung und einem erhöhtem Analgetika-Verbrauch, pathologische Frakturen und Wirbelkompressionssyndrom [30]. In der Regel sind diese skelettbezogenen Ereignisse mit dem Verlust der Mobilität und der sozialen Funktionsfähigkeit, einer verminderten Lebensqualität, erhöhten Gesundheitsausgaben und einem schlechteren Überleben verbunden [31].

Die Vermeidung solcher Komplikationen stellt somit einen patientenrelevanten Nutzen dar. Der Endpunkt wird daher als patientenrelevant angesehen.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Chemotherapie nach Absetzen der Studienbehandlung (Imlunestrant und Kontrollarm).

Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Methodik sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 angegeben.

Untersuchungen zeigen, dass eine Chemotherapie häufig mit starken Nebenwirkungen und einer verminderten Lebensqualität einhergeht [8; 9]. Aufgrund der Vermeidung bzw. des Hinauszögerns von belastenden und vielfältigen, teils auch irreversiblen Nebenwirkungen wie z. B. einer durch Anthrazykline bedingten Kardiotoxizität oder einer durch Taxane bedingten Polyneuropathie, ist gerade die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als patientenrelevant anzusehen. Auch der G-BA sieht, wie einem früheren Bewertungsverfahren in der Indikation fortgeschrittener Brustkrebs zu entnehmen ist, in der Verzögerung einer Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie aus diesem Grund grundsätzlich eine Patientenrelevanz [32]. In der frühen Phase der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung kann laut G-BA der Übergang von einer nebenwirkungsärmeren Therapie (z. B. endokrinen Therapie) zu einer zytotoxischen Chemotherapie, mit bekannten insbesondere myelosuppressiven, Nebenwirkungen, von Relevanz sein [33].

Zeit bis zur Progression im zentralen Nervensystem

Eine Bildgebung des Gehirns erfolgte zu Baseline für alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen. Für Patienten ohne vorherige Gehirnmetastasen war dazu entweder eine CT oder eine MRT des Gehirns erforderlich. Für Patienten ohne Gehirnmetastasen, wie durch die Baseline-Bewertungen bestimmt, war während der Studie keine Bildgebung erforderlich, und die Studienzentren konnten den lokalen/institutionellen Versorgungsstandards folgen. Für Patienten mit behandelten Gehirnmetastasen war eine kontrastverstärkte Gehirn-MRT bevorzugt; wenn jedoch ein Kontrastmittel für die MRT kontraindiziert war, wurden MRT (ohne Kontrast) oder Gehirn-CT (empfohlen mit Kontrast) akzeptiert. Für Patienten mit vorherigen Gehirnmetastasen wurde eine Bildgebung parallel zu den RECIST-Erhebungszeitpunkten wiederholt.

Der Endpunkt Zeit bis zur Progression im ZNS wurde post-hoc erhoben. Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Methodik sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 angegeben.

Brustkrebs ist nach Lungenkrebs die zweithäufigste Ursache für das Auftreten von Metastasen im zentralen Nervensystem [10-12]. Hirnmetastasen führen je nach Lokalisation zu unterschiedlichen klinischen Symptomen, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen können. Häufige Symptome sind Kopfschmerzen, Krampfanfälle sowie verschiedene neurologische Defizite, wie beispielsweise motorische oder sprachliche Defizite [13]. Werden abgegrenzte Hirnmetastasen nachgewiesen, empfehlen die Leitlinien eine operative (Teil-)Resektion oder einen radiochirurgischen Eingriff [17; 34; 35]. Der Therapiewechsel aufgrund einer Progression, welche durch Bildgebung erfasst wird, kann zur Vermeidung von Symptomen und Folgeschäden führen. Dementsprechend ist der Endpunkt vom G-BA bereits in früheren onkologischen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant eingestuft worden [36].

Symptomatik

Im fortgeschrittenen Tumorstadium ist eine möglichst lange Symptomfreiheit ein wichtiges Therapieziel [17]. Für eine valide Erfassung der Symptomatik kann die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, verwendet werden. Die Symptomatik wird anhand der im Folgenden beschriebenen patientenberichteten Endpunkten erhoben.

Für alle patientenberichteten Endpunkte galt, dass die Bewertungen zu Baseline jeweils elektronisch an Tag 1 des ersten Zyklus im Studienzentrum, vor umfangreicher Interaktion mit dem Studienpersonal und vor der Verabreichung der Studienintervention durchgeführt wurden (mit Ausnahme des EORTC IL19 und des PRO-CTCAE-Item für Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle). Alle nachfolgenden Bewertungen wurden von den Patientinnen auf dem elektronischen PRO-Gerät zu Hause durchgeführt. Die Bewertung zum Kurzzeit-Follow-up erfolgte wieder vor Ort im Studienzentrum.

Die Visite an Tag 1 des ersten Zyklus (vor der ersten Dosis der Studienmedikation) wird als Baseline für alle PRO-Analysen betrachtet.

EORTC QLQ-C30-Symptomskalen

Der EORTC QLQ-C30 Version 3.0 ist ein Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten. Er setzt sich aus 30 Fragen zusammen, die sich in mehrere Skalen gruppieren: fünf Funktionsskalen (siehe weiter unten unter Lebensqualität) und drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, sowie Übelkeit und Erbrechen), die jeweils aus mehreren Einzelfragen bestehen sowie eine aus zwei Fragen zusammengesetzte Skala zum Gesamtgesundheitszustand und der Lebensqualität. Weitere fünf Einzelfragen (im Weiteren auch als Skalen bezeichnet) decken Symptome ab, die häufig von Krebspatienten berichtet werden (Appetitlosigkeit, Diarrhö, Dyspnoe, Verstopfung, Schlaflosigkeit). Zusätzlich werden die Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie auf die finanziellen Mittel des Patienten abgefragt [37]. Der Fragebogen ist für Patienten mit metastasiertem Brustkrebs validiert [38].

Der Fragebogen ist in der Praxis etabliert und wird in klinischen Studien zum fortgeschrittenen Brustkrebs zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität vielfach angewendet und empfohlen [37; 39-41]. Der EORTC QLQ-C30 wurde auch vom G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt für die Erfassung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität in zahlreichen anderen Verfahren in vergleichbaren Anwendungsbereichen anerkannt [42-46].

Zur Auswertung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden die jeweiligen Werte linear in eine Skala von 0 bis 100 transformiert und so der Schweregrad der Symptomatik eingestuft [47]. Ein höherer Wert deutet in den Symptomskalen auf eine höhere, stärker ausgeprägte oder belastende Symptomatik hin. Die Erfassung dieser Endpunkte erfolgt subjektiv, von außen unbeeinflusst und durch Selbstzuordnung.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens wird für diesen patientenrelevanten Endpunkt anhand der klinischen Relevanzschwelle von 10 Punkten abgeleitet.

Es werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wird für jede der Skalen die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Eine erstmalige Verschlechterung gilt als erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline gemessen wurde.

Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Methodik sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 angegeben.

mBPI-sf (stärkster Schmerz)

Zur Dokumentation der in onkologischen Indikationen besonders relevanten Schmerzsymptomatik wurde zusätzlich zum EORTC-Fragebogen auch die modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz (mBPI-sf) eingesetzt. Der BPI-Fragebogen dient im Allgemeinen zur Bestimmung des Schweregrades von Schmerzen und ihren Auswirkungen auf die Funktion der Patienten [48]. Der mBPI-sf ist in vielen unterschiedlichen Indikationen sowie in deutscher Sprache validiert und zum Standard für die Klinik und Forschung geworden [49-51].

Bei dem mBPI-sf (stärkster Schmerz) handelt es sich um das Item 3 des BPI-sf, welches die Schmerzintensität des stärksten Schmerzes bezogen auf die letzten 24 Stunden misst. Die Antworten werden mithilfe einer numerischen Bewertungsskala (NRS), bestehend aus 11 Punkten, erfasst, die von 0 (kein Schmerz) und bis 10 (stärkste vollstellbare Schmerzen) reicht.

Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Methodik sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 angegeben.

Es wird eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, welche die Zeit bis zur Verschlechterung untersucht. Als Verschlechterung wird hier ein Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline definiert.

Gemäß des G-BA können Analysen auf Grundlage des Items 3 des BPI prinzipiell für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden [52].

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Die Visuelle Analogskala (VAS) des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EQ-5D) als patientenberichteter Endpunkt wird im Zuge der Morbidität zur Erfassung des Gesundheitszustands dargestellt. Der Wertebereich der VAS reicht von 0 (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) und misst den tagesbezogenen Gesundheitsstatus.

Es werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, welche die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung untersuchen. Eine erstmalige Verschlechterung ist erreicht, sobald eine Abnahme um ≥ 15 Punkte (entspricht 15%) gegenüber Baseline gemessen wird.

Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Methodik sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 angegeben.

Die EQ-5D VAS gilt als verlässliches und valides Messinstrument und wurde bereits in vielen onkologischen Verfahren als patientenrelevant eingestuft [53; 54].

PGI-S

Der Patient's Global Impression of Severity (PGI-S) ist eine Einzel-Item-Bewertung, zur Einschätzung der allgemeinen Schwere der krebbsbedingten Symptome in den letzten 7 Tagen. Die 5-stufige Antwortskala reicht von „Keine Symptome“ bis „Sehr schwere Symptome“.

Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Methodik sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 angegeben.

Anhand des PGI-S können Patienten die Schwere ihrer Erkrankung selbst bewerten. Laut § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wird der Nutzen

eines Arzneimittels dann anerkannt, wenn patientenrelevante therapeutische Effekte nachgewiesen werden, wie beispielsweise die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, die Reduktion von Nebenwirkungen oder die Steigerung der Lebensqualität. Somit ist die Relevanz des PGI-S für die Patienten unmittelbar gegeben. Gemäß G-BA ist der PGI-S grundsätzlich zur Einschätzung der behandelten Personen zur Veränderung des eigenen Gesundheitszustands geeignet und als patientenrelevant zu werten [52]. In früheren Verfahren hat der G-BA diesen Endpunkt bereits als relevant erachtet [52] und zur Bewertung des Zusatznutzens in onkologischen Verfahren herangezogen [55; 56].

4.2.5.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im fortgeschrittenen Stadium des Brustkrebses eine wichtige Bedeutung zugemessen [17; 35]. Die Lebensqualität wird in erster Linie vom Patienten anhand von Fragebögen selbst beurteilt. Eine Veränderung kann daher per Definition als patientenrelevant angesehen werden. Für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die entsprechenden Skalen der patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC IL19 herangezogen.

EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen dient neben der bereits beschriebenen Erfassung der Symptomatik auch der Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität werden der globale Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) betrachtet. Die jeweiligen Werte werden linear in eine Skala von 0-100 transformiert. Ein höherer Wert im globalen Gesundheitsstatus und in den Funktionsskalen weist auf eine höhere Lebensqualität und ein höheres (gesundes) Funktionslevel hin [47].

Es werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wird für jede der Skalen die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Methodik sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 angegeben.

Die Patientenrelevanz und Validität werden oben im Abschnitt zur Morbidität beschrieben.

EORTC IL19

Der EORTC IL19 besteht aus fünf Items, die identisch mit der Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“ (Items 1-5) des EORTC QLQ-C30 sind. Es werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wird für jede der Skalen die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

Bei dem Endpunkt handelt es sich um eine patientenberichtete Skala aus dem validierten EORTC QLQ-C30-Fragebogen. Aufgrund des überlappenden Items „körperliche Funktion“ wird der EORTC QLQ-C30 und der EORTC IL19 versetzt erhoben, so dass alle 4 Wochen eine

Erhebung stattfindet. Die körperliche Funktion wurde somit doppelt so oft bewertet, wie der gesamte EORTC QLQ-C30, was eine umfangreichere Bewertung der körperlichen Funktion ermöglicht. Die Patientenrelevanz gilt somit gleichermaßen für den EORTC IL19.

Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Methodik sind im 4.3.1.3.1 angegeben.

4.2.5.2.4 Unerwünschte Ereignisse

In diesem vorliegenden Dossier werden unerwünschte Ereignisse durch den Prüfarzt nach MedDRA (Version 27.0) klassifiziert in SOC und PT und deren Schweregrad gemäß CTCAE Version 5.0 des National Cancer Institute (NCI) bewertet.

Dargestellt werden unerwünschte Ereignisse unter Behandlung (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE). TEAE werden definiert als Ereignisse, die erstmals während der Behandlungsphase (ab dem ersten Tag der Behandlung) oder während des Kurzzeit-Follow-up (bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis) auftraten oder sich in ihrer Schwere verschlechterten.

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß den Anforderungen der Formatvorlage. Dies umfasst:

- Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten

Unerwünschten Ergebnisse nach SOC und PT werden wie folgt dargestellt:

- Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
- Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
- Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente führten (SOC und PT mit mindestens einem Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – deskriptive Auswertung)

Mit der Ausnahme von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT, die zum Behandlungsabbruch führten, welche rein deskriptiv analysiert werden, werden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

Weitere Details zur Operationalisierung und statistischen Methodik sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 angegeben.

Die Vermeidung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist gemäß der IQWiG-Methoden aus diesem Grund als unbedingt patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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.

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und ermöglichen es, Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren, wie z. B. hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation ziehen zu können.

Es werden folgende Sensitivitätsanalysen für die ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) durchgeführt:

- Als Sensitivitätsanalyse wird das progressionsfreie Überleben gemäß BIRC erhoben. Das progressionsfreie Überleben gemäß BIRC wird auf die gleiche Weise definiert wie der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens und auch die statistischen Analysen erfolgen anhand der gleichen Methodik. Das durch das BIRC bewertete progressionsfreie Überleben zielt darauf ab, die Zuverlässigkeit des Behandlungseffekts basierend auf dem vom Prüfarzt bewerteten progressionsfreie Überleben zu evaluieren.
- Stratifizierte Analysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben
- Für alle patientenberichteten Endpunkte werden die Veränderungen zu Baseline mit MMRM-Analysen analysiert

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Für die Studie EMBER-3 waren a priori Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben sowie den Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Die Subgruppenanalysen für diese beiden Endpunkte umfassen:

- Alle Baseline-Stratifizierungsfaktoren
 - Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein)
 - Viszerale Metastasen (Lungen-, Leber-, Gehirn-, Pleura- und Peritonealbeteiligung) (ja vs. nein)
 - Geographische Region 2 (Ostasien vs. Nordamerika/Westeuropa vs. andere)
- *ESR1*-Mutation (Mutation nachgewiesen vs. Mutation nicht nachgewiesen)
- Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein)
- Nur Knochenmetastasen (ja vs. nein)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geographische Region 1 (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere)
- Ethnizität (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)

- Progesteronrezeptor-Status (positiv vs. negativ)
- Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS) (0 vs. 1)
- Anzahl der durch Metastasen betroffenen Organe (1 vs. 2 vs. ≥ 3)
- Ausgewählte endokrine Behandlung in der Kontrollgruppe (Fulvestrant vs. Exemestan)
- Endokrine Resistenz (primär vs. sekundär)
- Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein)
 - Wenn ja, Setting (adjuvant vs. metastatisch)
 - Wenn ja, und vorausgehend Therapie mit CDK4/6-Inhibitor im metastasierten Stadium erhalten, Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (≥ 12 Monate vs. < 12 Monate)
- Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (Palbociclib vs. Ribociclib vs. Abemaciclib vs. Dabpociclib)
- HER2-Status (gering [IHC 1+ und IHC 2+] vs. negativ [IHC=0])
- Therapievorgeschichte zum Beispiel Subgruppenvariablen, die gemäß den Einschlusskriterien 3a-c im Protokoll abgeleitet wurden, falls als angemessen erachtet
 - Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach adjuvanter Behandlung (3a)
 - Rezidiv mehr als 12 Monate nach Abschluss der (neo)adjuvanten Behandlung mit anschließendem Fortschreiten nach nur einer Therapielinie (3b)
 - De-novo metastasierter Erkrankung mit anschließendem Fortschreiten nach nur einer Therapielinie (3c)

Post hoc erhobene Subgruppen

- Menopausenstatus (postmenopausal vs. prämenopausal)
- PIK3CA-Mutation (nachgewiesen vs. Nicht nachgewiesen)
- Viszerale Metastasen (Lungen-, Leber-, Gehirn-, Pleura- und Peritonealbeteiligung) (ja vs. nein) (CRF)

Da es sich hierbei um medizinisch relevante Merkmale handelt, werden für die vorliegende Nutzenbewertung alle zuvor aufgeführten Subgruppenanalysen post-hoc auch für die weiteren in Tabelle 4-5 genannten Endpunkte analysiert.

Bei den Trennpunkten handelt es sich grundsätzlich um die für die Studie EMBER-3 präspezifizierten Werte, die auch die üblichen Kategorisierungen aus Leitlinien und Literatur widerspiegeln [57-60].

Zur differenzierten Ergebnisdarstellung von Frauen mit natürlicher und induzierter Menopause wurde post-hoc die Subgruppe „Menopausenstatus“ analysiert. In einem vom G-BA organisierten Expertengespräch zur Unterscheidung zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem Brustkrebs, äußerten sich die Experten, dass 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 auch der G-BA nicht mehr nach Menopausenstatus [61]. Um dennoch eine mögliche Effektmodifikation aufzuzeigen, wird der Menopausenstatus als Subgruppe dargestellt. Eine prämenopausale Patientin der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) bekamen keine GnRH-Agonisten verabreicht. Da es sich hierbei allerdings nicht um einen relevanten Anteil (<1%) der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) handelt und daher nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen werden kann, wird diese Patientin in die Analysen miteingeschlossen.

Nicht dargestellte Subgruppen

Auf die Darstellung der Subgruppe *ESR1*-Mutationsstatus wird verzichtet, da sich diese vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich auf Patientinnen mit einer *ESR1*-Mutation bezieht. Da es sich bei den Patientinnen mit *ESR1*-Mutation der EMBER-3-Studie ausschließlich um Frauen handelt, entfällt zudem eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht. Ebenfalls nicht dargestellt werden die Subgruppen zur Therapievorgeschichte zum Beispiel Subgruppenvariablen, die gemäß den Einschlusskriterien 3a-c im Protokoll abgeleitet wurden, falls als angemessen erachtet

- Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach adjuvanter Behandlung (3a)
- Rezidiv mehr als 12 Monate nach Abschluss der (neo)adjuvanten Behandlung mit anschließendem Fortschreiten nach nur einer Therapielinie (3b)
- De-novo metastasierter Erkrankung mit anschließendem Fortschreiten nach nur einer Therapielinie (3c),

da diese durch die Teilung der Population in Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium und b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium abgedeckt sind.

Für die Subgruppenanalysen „Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor“ wird lediglich zwischen Palbociclib und Ribociclib verglichen, da keine Patientinnen mit Abemaciclib oder Dalpiciclib vorbehandelt sind.

Der Behandlungseffekt wird durch das Hazard Ratio mit den entsprechenden 95%-KI geschätzt, unter Verwendung des stratifizierten Cox-proportionalen Hazard-Modells [62]. P-Werte für die Interaktionsterme zwischen den Behandlungs- und Subgruppenvariablen werden angegeben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.1.3.2.1 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
EMBER-3	ja	ja	laufend	<u>Studiendauer:</u> Erster Patient eingeschlossen: 15. Oktober 2021 letzter Patient eingeschlossen: 01. November 2023 <u>Relevanter Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung:</u> Datenschnitt 6 Monate nach dem finalen PFS-Datenschnitt 30. Januar 2025 Darstellung im Anhang: 24. Juni 2024 (Finaler PFS Datenschnitt) 18. August 2025 (Interimsdatenschnitt) Eine Darstellung aller geplanten Datenschnitte, einschließlich der Interimsanalysen befindet sich in Tabelle 4-1	Arm A: Imlunestrant Arm B: Fulvestrant/ Exemestan Arm C: Imlunestrant+ Abemaciclib
EMBER J2J-MC-JZLA(17502) [63]	ja	ja	laufend	<u>Studiendauer:</u> Studienstart: 10. Dezember 2019 Voraussichtliches Studienende: Dezember 2027	Arm A: Experimentell: Dosissteigerung LY3484356 Arm B: Experimentell: Teil A: Dosiserweiterung: LY3484356 + Abemaciclib +/- AI Arm C: Experimentell: Teil B: Dosiserweiterung: Kohorte E3: LY3484356 Arm D: Experimentell: Teil B: Dosiserweiterung:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Kohorte E4: LY3484356 + Everolimus Arm E: Experimentell: Teil B: Dosiserweiterung: Kohorte E5: LY3484356 + Alpelisib Arm F: Experimentell: Teil C: Dosiserweiterung: LY3484356 + Trastuzumab +/- Abemaciclib Arm G: Experimentell: Teil D: Dosiserweiterung: LY3484356 +/- Abemaciclib Arm H: Experimentell: Teil E: Dosiserweiterung: LY3484356 + Trastuzumab + Pertuzumab
J2J-MC-JZLF (18291) [64]	ja	ja	laufend	<u>Studiendauer:</u> Studienstart: 09. Oktober 2022 voraussichtliches Studienende: Dezember 2026	Arm A: Experimentell: LY3484356 Dosis Stufe 1 Arm B: Experimentell: LY3484356 Dosis Stufe 2
Abkürzungen: AI: Aromatasehemmer; PFS: Progressionsfreies Überleben					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Der Studienstatus wird mit Stand 05. Februar 2026 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EMBER J2J-MC-JZLA (17502)	A3 – Vergleichstherapie
J2J-MC-JZLF (18291)	A3 – Vergleichstherapie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

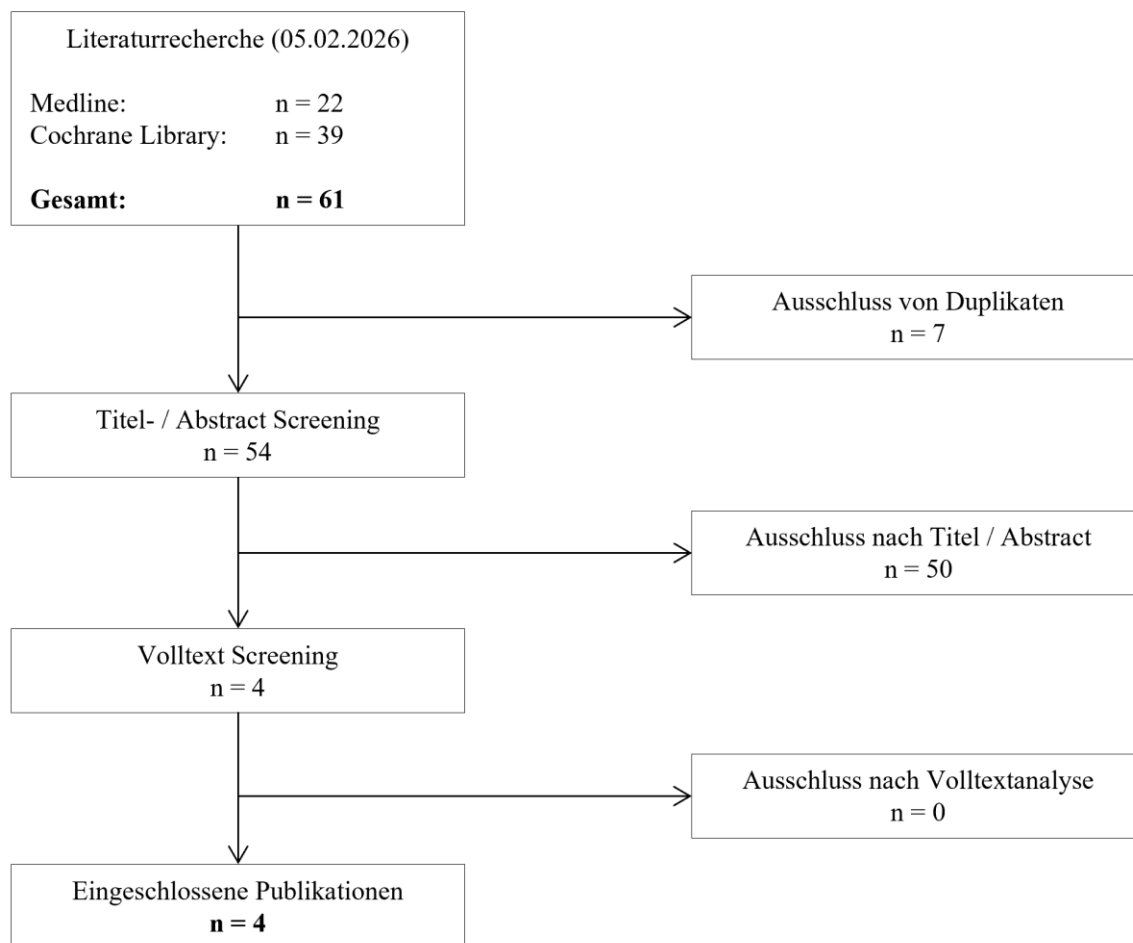


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 61 Treffer in den Datenbanken erzielt und nach Ausschluss von Duplikaten 54 anhand von Titel und Abstract bewertet. Insgesamt konnten 4 Publikationen eingeschlossen werden, alle Publikationen bezogen sich auf die Studie EMBER-3 [65; 66].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EMBER-3	CTgov: NCT04975308 [67] EUCTR: 2021-000079-35 [68] CTIS: 2023-506786-63-00 [69]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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 Recherche wurde am 05. Februar 2026 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmens, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevanten Studien				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Recherche wurde am 05. Februar 2026 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsert e Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
EMBER-3	ja	ja	nein	ja [2]	ja [67-69]	ja [65; 66]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EMBER-3	RCT, offene, dreiarmige, globale Phase-III-Studie	<u>ITT-Population</u> Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach vorangegangener endokriner Therapie <u>Im Dossier dargestellte ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation):</u> Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, <i>ESR1</i>-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener endokriner Therapie <u>Teilpopulation a1:</u> Patientinnen ohne vorherige endokrine	<u>ITT-Population:</u> Arm A (Imlunestrant): N=331 Arm B (Fulvestrant/Exemest an): N=330 Arm C (Imlunestrant+Abemaciclib): N=213 <u>ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation):</u> Arm A (Imlunestrant): N=138 Arm B (Fulvestrant/Exemest an): N=118 Arm C (Imlunestrant + Abemaciclib): N=67 <u>Teilpopulation a1:</u> Imlunestrant: N=30 Fulvestrant/Exemesta	<u>Screening:</u> 28 Tage <u>Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, Entwicklung nicht tolerierbarer Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder anderen im Protokoll genannten Kriterien, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patienten bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (± 14 Tage), im Anschluss an das	195 Studienzentren in 22 Ländern: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Spanien, Frankreich, Griechenland, Indien, Italien, Japan, Südkorea, Mexiko, Niederlande, Türkei, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika <u>Studiendauer:</u> Studienstart: 04. Oktober 2021 Erster Patient eingeschlossen: 15. Oktober 2021 Letzter Patient eingeschlossen: 01. November 2023	Primärer Endpunkt: • PFS (gemäß Prüfarzt) Sekundäre Endpunkte: • Gesamtüberleben • PFS2 • Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen • Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie • Zeit bis zur Progression im ZNS • EORTC QLQ-C30 • mBPI-sf (Stärkster Schmerz) • PRO-CTCAE Diarrhö und Schmerzen und Schwellungen an

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	n: N=23	Kurzzeit-Follow-up, bis zum Tod des Patienten oder Studienende.		der Injektionsstelle • EQ-5D VAS • EORTC IL19 • PGI-S • Sicherheit
		<u>Teilpopulation b1:</u> Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	<u>Teilpopulation b1</u> Imlunestrant: N=108 Fulvestrant/Exemestane: N=95	<u>Bisher durchgeführte Datenschnitte:</u> Finaler Datenschnitt des primären Endpunktes PFS • 24. Juni 2024 Datenschnitt 6 Monate nach dem finalen PFS-Datenschnitt • 30. Januar 2025 Datenschnitt vom 18. August 2025 Eine Darstellung aller geplanten Datenschnitte, einschließlich der Interimsanalysen befindet sich in Tabelle 4-1		

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D VAS: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen Visuelle Analogskala; ER: Östrogenrezeptor; ESR1: Östrogenrezeptor 1; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; ITT: Intention to Treat; mBPI-sf: modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patientenberichteter Endpunkt der CTCAE; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Imlunestrant	Therapie nach Maßgabe des Arztes	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
EMBER-3	<u>Imlunestrant</u> Orale Einnahme von 400 mg Imlunestrant (Tabletten) einmal täglich an den Tagen 1 bis 28 eines 28-tägigen Zyklus. Die Einnahme sollte jeden Tag zur ungefähr gleichen Zeit erfolgen. Mindestens eine Stunde vor und zwei Stunden nach der Einnahme sollten die Patienten keine Nahrung zu sich nehmen.	<u>Fulvestrant</u> 500 mg zwei intramuskuläre Injektionen von jeweils 250 mg an Tag 1 und Tag 15 des ersten 28-tägigen Zyklus. Anschließend jeweils an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus. <u>Exemestan</u> orale Einnahme von 25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 28 eines 28-tägigen Zyklus.	<u>Vorbehandlung:</u> Die Patienten mussten mit Aromatasehemmern allein oder in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelt sein. Die vorherige Gabe eines CDK4/6-Inhibitors (in Kombination mit Aromatasehemmern) 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, PI3K-, mTOR- und AKT-Inhibitoren erhielten. Frauen müssen einen postmenopausalen Status aufweisen, entweder aufgrund von operativer/ natürlicher Menopause oder aufgrund von pharmakologischer Ovarialsuppression durch die Gabe eines GnRH-Agonisten. Männer müssen eine Hormonsuppression mit einem GnRH-Agonisten durchführen. <u>Behandlung:</u> Die Studienbehandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, der Entwicklung inakzeptabler Toxizität, dem Widerruf der Einwilligungserklärung oder anderen im Protokoll festgelegten Abbruchkriterien. <u>Nachbeobachtung:</u> Kurzzeit-Follow-up aller Patienten bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Langzeit-Follow-up alle 12 Wochen (±14 Tage), im Anschluss an das Kurzzeit-Follow-up, bis zum Tod des Patienten oder Studienende.
Abkürzungen: AKT: Protein Kinase B; CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; mTOR: Mammalian Target Of Rapamycin; PI3K: Phosphoinositide 3-Kinase			

4.3.1.2.1.1 Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

Merkmal	Imlunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)	Gesamt (N=53)
Demografische Baseline-Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	30 (100,0)	23 (100,0)	53 (100,0)
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	61,5 (8,73)	61,4 (10,33)	61,5 (9,36)
Median (Min; Max)	61,0 (39,0; 76,0)	63,0 (43,0; 80,0)	61,0 (39,0; 80,0)
Altersgruppe 1, n (%)			
< 65 Jahre	20 (66,7)	13 (56,5)	33 (62,3)
≥ 65 Jahre	10 (33,3)	10 (43,5)	20 (37,7)
Altersgruppe 2, n (%)			
< 65 Jahre	20 (66,7)	13 (56,5)	33 (62,3)
65 bis < 75 Jahre	8 (26,7)	7 (30,4)	15 (28,3)
75 bis < 85 Jahre	2 (6,7)	3 (13,0)	5 (9,4)
≥ 85 Jahre	0	0	0
Gewicht in kg			
Mittelwert (SD)	64,6 (13,53)	68,9 (17,57)	66,4 (15,41)
Median (Min; Max)	63,8 (42,5; 93,5)	69,4 (41,1; 114,5)	66,3 (41,1; 114,5)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)			
Weiß/kaukasisch	13 (43,3)	12 (52,2)	25 (47,2)
Asiatisch	12 (40,0)	7 (30,4)	19 (35,8)
Andere	4 (13,3)	2 (8,7)	6 (11,3)
Fehlend	1 (3,3)	2 (8,7)	3 (5,7)
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)			
Amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas	2 (6,7)	2 (8,7)	4 (7,5)
Asiatisch	12 (40,0)	7 (30,4)	19 (35,8)
Schwarz/afro-amerikanisch	2 (6,7)	0	2 (3,8)
Weiß/kaukasisch	13 (43,3)	12 (52,2)	25 (47,2)

Merkmal	Imlunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)	Gesamt (N=53)
Fehlend	1 (3,3)	2 (8,7)	3 (5,7)
Ethnische Zugehörigkeit 3, n (%)			
Hispanisch/latino	9 (30,0)	7 (30,4)	16 (30,2)
Nicht hispanisch/latino	19 (63,3)	13 (56,5)	32 (60,4)
Nicht berichtet	2 (6,7)	3 (13,0)	5 (9,4)
Geografische Region 1, n (%)			
Asien	12 (40,0)	6 (26,1)	18 (34,0)
Europa	4 (13,3)	6 (26,1)	10 (18,9)
Nordamerika	2 (6,7)	2 (8,7)	4 (7,5)
Andere	12 (40,0)	9 (39,1)	21 (39,6)
Geografische Region 2, n (%)			
Ostasien	9 (30,0)	4 (17,4)	13 (24,5)
Nordamerika/Westeuropa	6 (20,0)	8 (34,8)	14 (26,4)
Andere	15 (50,0)	11 (47,8)	26 (49,1)
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika			
Dauer der Erkrankung (Monate)¹			
Mittelwert (SD)	46,7 (20,77)	84,7 (79,13)	63,2 (57,02)
Median (Min; Max)	43,1 (14,7; 102,0)	50,7 (17,5; 354,8)	48,6 (14,7; 354,8)
Q1; Q3	30,4; 58,9	41,4; 102,6	34,6; 67,9
Pathologie zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, n (%)			
Brustkrebs	3 (10,0)	0	3 (5,7)
Brustkrebs, duktales Karzinom	25 (83,3)	18 (78,3)	43 (81,1)
Brustkrebs, lobuläres Karzinom	2 (6,7)	5 (21,7)	7 (13,2)
Krankheitsstadium zum Zeitpunkt des Studieneintritts, n (%)			
I	0	0	0
II	0	0	0
IIIB	1 (3,3)	0	1 (1,9)
IIIC	3 (10,0)	0	3 (5,7)
IV	26 (86,7)	23 (100,0)	49 (92,5)
Histopathologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, n (%)			
G1	5 (16,7)	2 (8,7)	7 (13,2)
G2	16 (53,3)	15 (65,2)	31 (58,5)
G3	6 (20,0)	3 (13,0)	9 (17,0)

Merkmal	Imlunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)	Gesamt (N=53)
GX	2 (6,7)	3 (13,0)	5 (9,4)
Fehlend	1 (3,3)	0	1 (1,9)
ECOG-Performance Status, n (%)			
0	15 (50,0)	15 (65,2)	30 (56,6)
1	15 (50,0)	8 (34,8)	23 (43,4)
Menopausenstatus zum Zeitpunkt des Studieneintritts, n (%)			
Postmenopausal	29 (96,7)	22 (95,7)	51 (96,2)
Prämenopausal	1 (3,3)	1 (4,3)	2 (3,8)
ESR1-Mutation, n (%)			
Nachgewiesen	30 (100,0)	23 (100,0)	53 (100,0)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)			
Positiv	30 (100,0)	23 (100,0)	53 (100,0)
HER2 Status per ASCO guidelines^a, n (%)			
Negativ	30 (100,0)	23 (100,0)	53 (100,0)
HER2 IHC Status^b, n (%)			
Negativ (IHC 0)	16 (53,3)	13 (56,5)	29 (54,7)
Niedrig (IHC 1+, IHC 2+/FISH-)	13 (43,3)	8 (34,8)	21 (39,6)
Fehlend	1 (3,3)	2 (8,7)	3 (5,7)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)			
Negativ	4 (13,3)	7 (30,4)	11 (20,8)
Positiv	25 (83,3)	16 (69,6)	41 (77,4)
Unbekannt	1 (3,3)	0	1 (1,9)
PIK3CA-Mutation, n (%)			
Nachgewiesen	11 (36,7)	9 (39,1)	20 (37,7)
Nicht nachgewiesen	19 (63,3)	14 (60,9)	33 (62,3)
Krankheitsspezifische Charakterisierung			
Messbare Erkrankung, n (%)	24 (80,0)	19 (82,6)	43 (81,1)
Anzahl betroffener Organe, n (%)			
1	11 (36,7)	6 (26,1)	17 (32,1)
2	11 (36,7)	6 (26,1)	17 (32,1)
≥3	8 (26,7)	11 (47,8)	19 (35,8)
Viszerale Metastasen (CRF), n (%)	16 (53,3)	11 (47,8)	27 (50,9)

Merkmal	Imlunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)	Gesamt (N=53)
Leber, n (%)	12 (40,0)	8 (34,8)	20 (37,7)
Lunge, n (%)	7 (23,3)	7 (30,4)	14 (26,4)
Leber oder Lunge, n (%)	16 (53,3)	10 (43,5)	26 (49,1)
ZNS Metastasen, n (%)	0	0	0
Nur Knochenmetastasen, n (%)	8 (26,7)	5 (21,7)	13 (24,5)
Randomisierungskriterien			
Viszerale Metastasen (IWRS), n (%)	15 (50,0)	9 (39,1)	24 (45,3)
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS), n (%)	3 (10,0)	3 (13,0)	6 (11,3)
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF), n (%)	3 (10,0)	3 (13,0)	6 (11,3)
Ausgewählte endokrine Behandlung, n (%)			
Exemestan	1 (3,3)	5 (21,7)	6 (11,3)
Fulvestrant	29 (96,7)	18 (78,3)	47 (88,7)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ASCO: American Society of Clinical Oncology; CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CRF: Studiendokumentationsbogen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ESR1: Östrogenrezeptor-1; FISH: fluorescence in situ hybridization; HER2: Human epidermal growth factor receptor; IHC: immunohistochemistry; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem. ¹ Dauer vom Datum der Initialen Diagnose bis zur Aufnahme in die Studie. ^a Wie von den Prüfern berichtet. ^b Vom IHC Score abgeleitet, wenn berichtet. Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse. Quelle: [3]			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

Merkmal	Imlunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)	Gesamt (N=203)
Demografische Baseline-Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	108 (100,0)	95 (100,0)	203 (100,0)
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	60,6 (11,68)	59,2 (11,42)	59,9 (11,55)
Median (Min; Max)	61,0 (28,0; 85,0)	59,0 (33,0; 85,0)	60,0 (28,0; 85,0)
Altersgruppe 1, n (%)			
< 65 Jahre	71 (65,7)	65 (68,4)	136 (67,0)
≥ 65 Jahre	37 (34,3)	30 (31,6)	67 (33,0)
Altersgruppe 2, n (%)			
< 65 Jahre	71 (65,7)	65 (68,4)	136 (67,0)
65 bis < 75 Jahre	23 (21,3)	17 (17,9)	40 (19,7)
75 bis < 85 Jahre	12 (11,1)	12 (12,6)	24 (11,8)
≥ 85 Jahre	2 (1,9)	1 (1,1)	3 (1,5)
Gewicht in kg			
Mittelwert (SD)	72,5 (15,30)	71,6 (15,94)	72,0 (15,57)
Median (Min; Max)	72,0 (45,0; 111,0)	70,0 (38,0; 127,3)	70,7 (38,0; 127,3)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)			
Weiß/kaukasisch	67 (62,0)	64 (67,4)	131 (64,5)
Asiatisch	23 (21,3)	24 (25,3)	47 (23,2)
Andere	11 (10,2)	5 (5,3)	16 (7,9)
Fehlend	7 (6,5)	2 (2,1)	9 (4,4)
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)			
Amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas	5 (4,6)	1 (1,1)	6 (3,0)
Asiatisch	23 (21,3)	24 (25,3)	47 (23,2)
Schwarz/afro-amerikanisch	5 (4,6)	3 (3,2)	8 (3,9)
Weiß/kaukasisch	67 (62,0)	64 (67,4)	131 (64,5)
Mehrfach-zugehörig	1 (0,9)	1 (1,1)	2 (1,0)

Merkmal	Immunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)	Gesamt (N=203)
Fehlend	7 (6,5)	2 (2,1)	9 (4,4)
Ethnische Zugehörigkeit 3, n (%)			
Hispanisch/latino	16 (14,8)	16 (16,8)	32 (15,8)
Nicht hispanisch/latino	79 (73,1)	70 (73,7)	149 (73,4)
Nicht berichtet	12 (11,1)	9 (9,5)	21 (10,3)
Fehlend	1 (0,9)	0	1 (0,5)
Geografische Region 1, n (%)			
Asien	23 (21,3)	23 (24,2)	46 (22,7)
Europa	40 (37,0)	34 (35,8)	74 (36,5)
Nordamerika	17 (15,7)	12 (12,6)	29 (14,3)
Andere	28 (25,9)	26 (27,4)	54 (26,6)
Geografische Region 2, n (%)			
Ostasien	21 (19,4)	22 (23,2)	43 (21,2)
Nordamerika/Westeuropa	57 (52,8)	46 (48,4)	103 (50,7)
Andere	30 (27,8)	27 (28,4)	57 (28,1)
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika			
Dauer der Erkrankung (Monate)¹			
Mittelwert (SD)	80,4 (85,70)	85,4 (87,57)	82,8 (86,39)
Median (Min; Max)	36,5 (3,0; 407,6)	39,7 (4,8; 377,3)	38,4 (3,0; 407,6)
Q1; Q3	22,7; 117,8	21,4; 145,5	21,8; 128,0
Pathologie zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, n (%)			
Brustkrebs	18 (16,7)	18 (18,9)	36 (17,7)
Brustkrebs, duktales Karzinom	78 (72,2)	69 (72,6)	147 (72,4)
Brustkrebs, lobuläres Karzinom	9 (8,3)	7 (7,4)	16 (7,9)
Andere	3 (2,8)	1 (1,1)	4 (2,0)
Krankheitsstadium zum Zeitpunkt des Studieneintritts, n (%)			
I	0	0	0
II	0	0	0
IIIB	0	0	0
IIIC	0	1 (1,1)	1 (0,5)
IV	108 (100,0)	94 (98,9)	202 (99,5)
Histopathologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, n (%)			
G1	6 (5,6)	3 (3,2)	9 (4,4)

Merkmal	Immunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)	Gesamt (N=203)
G2	52 (48,1)	54 (56,8)	106 (52,2)
G3	28 (25,9)	23 (24,2)	51 (25,1)
GX	20 (18,5)	13 (13,7)	33 (16,3)
Fehlend	2 (1,9)	2 (2,1)	4 (2,0)
ECOG-Performance Status, n (%)			
0	70 (64,8)	62 (65,3)	132 (65,0)
1	38 (35,2)	33 (34,7)	71 (35,0)
Menopausenstatus zum Zeitpunkt des Studieneintritts, n (%)			
Postmenopausal	93 (86,1)	83 (87,4)	176 (86,7)
Prämenopausal	15 (13,9)	12 (12,6)	27 (13,3)
ESR1-Mutation, n (%)			
Nachgewiesen	108 (100,0)	95 (100,0)	203 (100,0)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)			
Positiv	108 (100,0)	95 (100,0)	203 (100,0)
HER2 Status per ASCO guidelines^a, n (%)			
Negativ	108 (100,0)	95 (100,0)	203 (100,0)
HER2 IHC Status^b, n (%)			
Negativ (IHC 0)	39 (36,1)	46 (48,4)	85 (41,9)
Niedrig (IHC 1+, IHC 2+/FISH-)	47 (43,5)	32 (33,7)	79 (38,9)
Unbekannt	2 (1,9)	1 (1,1)	3 (1,5)
Fehlend	20 (18,5)	16 (16,8)	36 (17,7)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)			
Negativ	22 (20,4)	14 (14,7)	36 (17,7)
Positiv	84 (77,8)	81 (85,3)	165 (81,3)
Unbekannt	1 (0,9)	0	1 (0,5)
Fehlend	1 (0,9)	0	1 (0,5)
PIK3CA-Mutation, n (%)			
Nachgewiesen	51 (47,2)	38 (40,0)	89 (43,8)
Nicht nachgewiesen	55 (50,9)	57 (60,0)	112 (55,2)
Fehlend	2 (1,9)	0	2 (1,0)
Krankheitsspezifische Charakterisierung			
Messbare Erkrankung, n (%)	88 (81,5)	72 (75,8)	160 (78,8)

Merkmal	Imlunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)	Gesamt (N=203)
Anzahl betroffener Organe, n (%)			
1	24 (22,2)	29 (30,5)	53 (26,1)
2	34 (31,5)	33 (34,7)	67 (33,0)
≥3	50 (46,3)	33 (34,7)	83 (40,9)
Viszerale Metastasen (CRF), n (%)	68 (63,0)	56 (58,9)	124 (61,1)
Leber, n (%)	45 (41,7)	39 (41,1)	84 (41,4)
Lunge, n (%)	25 (23,1)	21 (22,1)	46 (22,7)
Leber oder Lunge, n (%)	61 (56,5)	50 (52,6)	111 (54,7)
ZNS Metastasen, n (%)	5 (4,6)	2 (2,1)	7 (3,4)
Nur Knochenmetastasen, n (%)	19 (17,6)	25 (26,3)	44 (21,7)
Randomisierungskriterien			
Viszerale Metastasen (IWRS), n (%)	64 (59,3)	53 (55,8)	117 (57,6)
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS), n (%)	91 (84,3)	82 (86,3)	173 (85,2)
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF), n (%)	90 (83,3)	82 (86,3)	172 (84,7)
Ausgewählte endokrine Behandlung, n (%)			
Exemestan	3 (2,8)	1 (1,1)	4 (2,0)
Fulvestrant	105 (97,2)	94 (98,9)	199 (98,0)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ASCO: American Society of Clinical Oncology; CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CRF: Studiendokumentationsbogen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ESR1: Östrogenrezeptor-1; FISH: fluorescence in situ hybridization; HER2: Human epidermal growth factor receptor; IHC: immunohistochemistry; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem. ¹ Dauer vom Datum der Initialen Diagnose bis zur Aufnahme in die Studie. ^a Wie von den Prüfern berichtet. ^b Vom IHC Score abgeleitet, wenn berichtet. Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse. Quelle: [3]			

4.3.1.2.1.2 Disposition der Patientinnen

Tabelle 4-17: Disposition in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

Kategorie	Immunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)	Gesamt (N=53)
Studieneinschluss/Randomisiert, aber nie behandelt	0	0	0
Behandelt	30 (100,0)	23 (100,0)	53 (100,0)
Unter Behandlung ^a	3 (10,0)	1 (4,3)	4 (7,5)
Nicht mehr unter Behandlung ^a	27 (90,0)	22 (95,7)	49 (92,5)
Behandlung beendet	0	0	0
Gründe für Behandlungsabbruch			
Unerwünschtes Ereignis	1 (3,3)	0	1 (1,9)
Tod	3 (10,0)	1 (4,3)	4 (7,5)
Krankheitsprogression	22 (73,3)	20 (87,0)	42 (79,2)
Patientenwunsch	1 (3,3)	1 (4,3)	2 (3,8)
Beobachtungsphase nach Beendigung der Behandlung^{a b}			
Nein	4 (13,3)	1 (4,3)	5 (9,4)
Ja	23 (76,7)	21 (91,3)	44 (83,0)
Beobachtungsphase nach Beendigung der Behandlung laufend^{a b}	11 (36,7)	8 (34,8)	19 (35,8)
Nur für Beobachtung des Überlebens	3 (10,0)	3 (13,0)	6 (11,3)
Beobachtungen gemäß Studienprotokoll	8 (26,7)	5 (21,7)	13 (24,5)
Beobachtungsphase nach Beendigung der Behandlung beendet^{a b}	12 (40,0)	13 (56,5)	25 (47,2)
Gründe für den Abbruch der Beobachtungsphase nach Beendigung der Behandlung			
Tod	9 (30,0)	12 (52,2)	21 (39,6)
Patientenwunsch	3 (10,0)	1 (4,3)	4 (7,5)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. ^a Zum Zeitpunkt des Datenschnitts ^b Enthält Patientinnen, die nicht mehr unter Behandlung sind und Patientinnen, die randomisiert, aber nie behandelt wurden. Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse. Quelle: [3]			

Tabelle 4-18: Disposition in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie – Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

Kategorie	Immunestrant (N=108) n (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95) n (%)	Gesamt (N=203) n (%)
Studieneinschluss/Randomisiert, aber nie behandelt	1 (0,9)	1 (1,1)	2 (1,0)
Behandelt	107 (99,1)	94 (98,9)	201 (99,0)
Unter Behandlung^a	5 (4,6)	1 (1,1)	6 (3,0)
Nicht mehr unter Behandlung^a	102 (94,4)	93 (97,9)	195 (96,1)
Behandlung beendet	0	0	0
Gründe für Behandlungsabbruch			
Unerwünschtes Ereignis	3 (2,8)	0	3 (1,5)
Tod	1 (0,9)	1 (1,1)	2 (1,0)
Krankheitsprogression	98 (90,7)	85 (89,5)	183 (90,1)
Protokollverletzung	0	2 (2,1)	2 (1,0)
Patientenwunsch	0	5 (5,3)	5 (2,5)
Beobachtungsphase nach Beendigung der Behandlung^{a b}			
Nein	2 (1,9)	5 (5,3)	7 (3,4)
Ja	101 (93,5)	89 (93,7)	190 (93,6)
Beobachtungsphase nach Beendigung der Behandlung laufend^{a b}	52 (48,1)	38 (40,0)	90 (44,3)
Nur für Beobachtung des Überlebens	32 (29,6)	20 (21,1)	52 (25,6)
Beobachtungen gemäß Studienprotokoll	20 (18,5)	18 (18,9)	38 (18,7)
Beobachtungsphase nach Beendigung der Behandlung beendet^{a b}	49 (45,4)	51 (53,7)	100 (49,3)
Gründe für den Abbruch der Beobachtungsphase nach Beendigung der Behandlung			
Tod	36 (33,3)	46 (48,4)	82 (40,4)
Lost-to-Follow-up	3 (2,8)	0	3 (1,5)
Patientenwunsch	10 (9,3)	5 (5,3)	15 (7,4)

Kategorie	Imlunestrant (N=108) n (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95) n (%)	Gesamt (N=203) n (%)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. ^a Zum Zeitpunkt des Datenschnitts ^b Enthält Patientinnen, die nicht mehr unter Behandlung sind und Patientinnen, die randomisiert, aber nie behandelt wurden. Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse. Quelle: [3]			

4.3.1.2.1.3 Vorangegangene Therapien

Tabelle 4-19: Vorangegangene Therapien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit *ESR1* Mutation - ITT Population

Kategorie, n (%)	Imlunestrant (N=30) n (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23) n (%)	Gesamt (N=53) n (%)
Vorangegangene Krebstherapie			
Chirurgischer Eingriff	29 (96,7)	22 (95,7)	51 (96,2)
Strahlentherapie ^a	23 (76,7)	20 (87,0)	43 (81,1)
Systemische Therapie	30 (100,0)	23 (100,0)	53 (100,0)
Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie	21 (70,0)	15 (65,2)	36 (67,9)
Jegliche vorherige endokrine Therapie			
Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluß adjuvanter endokriner Therapie mit einem Aromatasehemmer (vorhergehende endokrine Therapie nur im adjuvanem Setting verabreicht wurde) für frühen Brustkrebs	29 (96,7)	23 (100,0)	52 (98,1)
Rezidiv über 12 Monate nach Abschluss adjuvanter endokriner Therapie für frühen Brustkrebs und nach Behandlung mit einem Aromatasehemmer ± CDK4/6i für fortgeschrittenen Brustkrebs (wenn vorhergehende endokrine Therapie sowohl im adjuvanen als auch im fortgeschrittenen oder Setting erfolgte)	0	0	0

Kategorie, n (%)	Immunestrant (N=30) n (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23) n (%)	Gesamt (N=53) n (%)
Rezidiv während der Behandlung mit Aromatasehemmer ± CDK4/6i für fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs (vorhergehende endokrine Therapie nur im metastasiertem Setting)	0	0	0
Art der endokrinen Vortherapie			
AI	25 (83,3)	17 (73,9)	42 (79,2)
Tamoxifen	1 (3,3)	0	1 (1,9)
AI und Tamoxifen	4 (13,3)	6 (26,1)	10 (18,9)
Endokrine Resistenz^b			
Primär	0	0	0
Sekundär	30 (100,0)	23 (100,0)	53 (100,0)
Erstbehandlung mit ET als Monotherapie	27 (90,0)	20 (87,0)	47 (88,7)
Erstbehandlung mit ET als Kombinationstherapie ET + CDK4/6i	3 (10,0)	3 (13,0)	6 (11,3)
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor in jeglichem Setting			
Adjuvant	3 (10,0)	3 (13,0)	6 (11,3)
Rezidiv während CDK4/6i Therapie	2 (6,7)	1 (4,3)	3 (5,7)
Rezidiv nach CDK4/6i Therapie	1 (3,3)	2 (8,7)	3 (5,7)
ABC	0	0	0
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ABC: lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs; AI: Aromatasehemmer; CDK4/6i: Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor; ESMO: European Society for Medical Oncology; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ET: Endokrine Therapie; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse ^a Patientinnen mit ausgefüllter Indikation (kurativ/ palliativ). ^b abgeleitet nach ESMO Kriterien [70] für Patienten mit vorhergegangener endokriner Therapie. Quelle: [3]			

Tabelle 4-20: Vorangegangene Therapien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im

lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

Kategorie, n (%)	Imlunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)	Gesamt (N=203)
Vorangegangene Krebstherapie			
Chirurgischer Eingriff	60 (55,6)	54 (56,8)	114 (56,2)
Strahlentherapie ^a	49 (45,4)	55 (57,9)	104 (51,2)
Systemische Therapie	108 (100,0)	95 (100,0)	203 (100,0)
Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie	21 (19,4)	25 (26,3)	46 (22,7)
Jegliche vorherige endokrine Therapie			
Rezidiv während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluß adjuvanter endokriner Therapie mit einem Aromatasehemmer (vorhergehende endokrine Therapie nur im adjuvanten Setting verabreicht wurde) für frühen Brustkrebs	0	0	0
Rezidiv über 12 Monate nach Abschluss adjuvanter endokriner Therapie für frühen Brustkrebs und nach Behandlung mit einem Aromatasehemmer ± CDK4/6i für fortgeschrittenen Brustkrebs (wenn vorhergehende endokrine Therapie sowohl im adjuvanten als auch im fortgeschrittenen oder Setting erfolgte)	30 (27,8)	32 (33,7)	62 (30,5)
Rezidiv während der Behandlung mit Aromatasehemmer ± CDK4/6i für fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs (vorhergehende endokrine Therapie nur im metastasiertem Setting)	71 (65,7)	59 (62,1)	130 (64,0)
Art der endokrinen Vorthherapie			
AI	81 (75,0)	68 (71,6)	149 (73,4)
Tamoxifen	0	0	0
AI und Tamoxifen	27 (25,0)	27 (28,4)	54 (26,6)
Endokrine Resistenz ^b			
Primär	0	0	0
Sekundär	108 (100,0)	95 (100,0)	203 (100,0)
Erstbehandlung mit ET als Monotherapie	46 (42,6)	44 (46,3)	90 (44,3)
Erstbehandlung mit ET als Kombinationstherapie ET + CDK4/6i	62 (57,4)	51 (53,7)	113 (55,7)
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor in jeglichem Setting			
Adjuvant	0	0	0
ABC	90 (83,3)	82 (86,3)	172 (84,7)

Kategorie, n (%)	Imlunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)	Gesamt (N=203)
Dauer <12 Monate	14 (13,0)	16 (16,8)	30 (14,8)
0-6 Monate	2 (1,9)	4 (4,2)	6 (3,0)
6-12 Monate	12 (11,1)	12 (12,6)	24 (11,8)
Dauer ≥12 Monate	76 (70,4)	66 (69,5)	142 (70,0)
12-18 Monate	18 (16,7)	11 (11,6)	29 (14,3)
≥18 Monate	58 (53,7)	55 (57,9)	113 (55,7)
Art der CDK4/6i-Vorbehandlung			
Palbociclib	63 (58,3)	58 (61,1)	121 (59,6)
Ribociclib	22 (20,4)	22 (23,2)	44 (21,7)
Abemaciclib	5 (4,6)	2 (2,1)	7 (3,4)
Fehlend	18 (16,7)	13 (13,7)	31 (15,3)
Dauer der Vorbehandlung mit CDK4/6i in Monaten, Median (Min; Max)			
Palbociclib	23,3 (0,7; 85,1)	24,0 (4,4; 83,1)	23,9 (0,7; 85,1)
Ribociclib	27,8 (7,4; 67,5)	21,4 (1,0; 58,0)	25,4 (1,0; 67,5)
Abemaciclib	10,7 (8,3; 21,4)	14,4 (10,8; 17,9)	10,8 (8,3; 21,4)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ABC: lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs; AI: Aromatasehemmer; CDK4/6i: Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor; ESMO: European Society for Medical Oncology; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ET: Endokrine Therapie; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse ^a Patientinnen mit ausgefüllter Indikation (kurativ/ palliativ). ^b abgeleitet nach ESMO Kriterien [70] für Patienten mit vorhergegangener endokriner Therapie. Quelle: [3]			

4.3.1.2.1.4 Begleitmedikation

Tabelle 4-21: Begleitmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

Kategorie	Immunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)	Gesamt (N=53)
Patientinnen mit ≥ 1 Begleitbehandlung	28 (93,3)	23 (100,0)	51 (96,2)
Analgetika	19 (63,3)	15 (65,2)	34 (64,2)
Opioide	11 (36,7)	8 (34,8)	19 (35,8)
Nicht-Opioide	17 (56,7)	15 (65,2)	32 (60,4)
Knochenverändernde Wirkstoffe	12 (40,0)	9 (39,1)	21 (39,6)
Antimikrobielle Medikamente	8 (26,7)	11 (47,8)	19 (35,8)
Antiemetika und Medikamente gegen Übelkeit	4 (13,3)	7 (30,4)	11 (20,8)
Antidiarrhoika	3 (10,0)	1 (4,3)	4 (7,5)
GnRH/LHRH	1 (3,3)	1 (4,3)	2 (3,8)
G-CSF/GM-CSF	1 (3,3)	0	1 (1,9)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; ITT: Intention-to-Treat Population; LHRH: luteinisierendes Hormon-freisetzendes Hormon; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse. Sortierung nach absteigender Häufigkeit. Quelle: [3]			

Tabelle 4-22: Begleitmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

Kategorie	Immunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)	Gesamt (N=203)
Patientinnen mit ≥ 1 Begleitbehandlung	102 (94,4)	91 (95,8)	193 (95,1)
Analgetika	69 (63,9)	59 (62,1)	128 (63,1)
Opioide	46 (42,6)	37 (38,9)	83 (40,9)
Nicht-Opioide	61 (56,5)	53 (55,8)	114 (56,2)

Kategorie	Imlunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)	Gesamt (N=203)
Knochenverändernde Wirkstoffe	60 (55,6)	56 (58,9)	116 (57,1)
Antimikrobielle Medikamente	32 (29,6)	19 (20,0)	51 (25,1)
GnRH/LHRH	17 (15,7)	15 (15,8)	32 (15,8)
Antidiarrhoika	13 (12,0)	8 (8,4)	21 (10,3)
Antiemetika und Medikamente gegen Übelkeit	10 (9,3)	9 (9,5)	19 (9,4)
G-CSF/GM-CSF	3 (2,8)	1 (1,1)	4 (2,0)
Erythropoetische Wirkstoffe	0	2 (2,1)	2 (1,0)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; ITT: Intention-to-Treat Population; LHRH: luteinisierendes Hormon-freisetzendes Hormon; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse. Sortierung nach absteigender Häufigkeit. Quelle: [3]			

4.3.1.2.1.5 Exposition und Behandlungsdauer

Tabelle 4-23: Exposition und Behandlungsdauer (Wochen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - Safety Population

Kategorie	Imlunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)	
	Imlunestrant	Fulvestrant	Exemestan
Anzahl Patientinnen die eine Prüfmedikation erhalten haben, n (%)	30 (100,0)	18 (78,3)	5 (21,7)
Anzahl erhaltener Behandlungszyklen pro Patientin			
Median (Min; Max)	9,0 (1,0; 23,0)	7,5 (1,0; 19,0)	7,0 (3,0; 20,0)
Mittelwert (SD)	10,1 (6,60)	6,9 (4,35)	8,4 (6,69)
Q1; Q3	5,0; 15,0	3,0; 9,0	5,0; 7,0
Dauer der Behandlung (Wochen)			
Median (Min; Max)	35,1 (3,7; 90,3)	30,4 (4,0; 76,3)	24,9 (10,9; 78,3)
Mittelwert (SD)	40,1 (26,42)	27,8 (17,42)	31,3 (26,89)

Kategorie	Imlunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)	
	Imlunestrant	Fulvestrant	Exemestan
Q1; Q3	17,4; 60,9	12,0; 36,0	17,7; 25,0
Kumulative Dosis (mg)			
Median (Min; Max)	86800 (12000; 252800)	4250 (1000; 10000)	4500 (1875; 14000)
Mittelwert (SD)	105140 (70471,8)	3972 (2172,5)	5645 (4811,7)
Q1; Q3	40600; 162600	2000; 5000	3100; 4750
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. Quelle: [3]			

Tabelle 4-24: Exposition und Behandlungsdauer (Wochen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - Safety Population

Kategorie	Imlunestrant (N=107)	Fulvestrant/ Exemestan (N=94)	
	Imlunestrant	Fulvestrant	Exemestan
Anzahl Patientinnen die eine Prüfmedikation erhalten haben, n (%)	107 (100,0)	93 (98,9)	1 (1,1)
Anzahl erhaltener Behandlungszyklen pro Patientin			
Median (Min; Max)	5,0 (1,0; 35,0)	4,0 (1,0; 37,0)	1,0 (1,0; 1,0)
Mittelwert (SD)	8,5 (7,83)	5,7 (4,97)	1,0 (-)
Q1; Q3	2,0; 12,0	3,0; 7,0	1,0; 1,0
Dauer der Behandlung (Wochen)			
Median (Min; Max)	21,0 (1,4; 136,1)	16,0 (4,0; 151,9)	5,6 (5,6; 5,6)
Mittelwert (SD)	33,5 (31,53)	22,8 (20,30)	5,6 (-)
Q1; Q3	8,7; 48,1	11,9; 28,7	5,6; 5,6
Kumulative Dosis (mg)			
Median (Min; Max)	57400 (3600; 370400)	2500 (1000; 19000)	375 (375; 375)
Mittelwert (SD)	91383 (84364,8)	3328 (2486,4)	375 (-)
Q1; Q3	23200; 134000	2000; 4000	375; 375

Kategorie	Imlunestrant (N=107)	Fulvestrant/ Exemestan (N=94)	
	Imlunestrant	Fulvestrant	Exemestan
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. Quelle: [3]			

4.3.1.2.1.6 Beobachtungsdauer pro Endpunkt

Tabelle 4-25: Beobachtungsdauer pro Endpunkt (Monaten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

Endpunkt Merkmal	Imlunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)
Gesamtüberleben		
Median [95% KI]	21,22 [16,56; 25,59]	24,25 [18,07; 28,02]
Q1; Q3	16,56; 32,13	22,34; 28,02
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)		
Median [95% KI]	19,35 [13,86; NE]	16,59 [16,59; NE]
Q1; Q3	13,86; NE	16,59; NE
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie		
Median [95% KI]	17,35 [14,52; 21,22]	18,07 [15,77; 23,10]
Q1; Q3	14,52; 21,59	15,77; 23,10
Progression der Knochenmetastasen		
Median [95% KI]	11,14 [4,34; 13,80]	7,16 [3,68; 7,39]
Q1; Q3	3,71; 13,86	3,68; 8,67
Zeit bis zur Progression im ZNS		
Median [95% KI]	7,90 [4,34; 13,50]	5,68 [2,00; 7,33]
Q1; Q3	3,71; 13,73	1,97; 7,39

Endpunkt Merkmal	Imlunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)
Datenschmitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Der Endzeitpunkt für Gesamtüberleben ist entweder das Todesdatum oder das letzte bekannte Datum, das für den Patienten erfasst wurde. Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Progression der Knochenmetastasen und Zeit bis zur Progression im ZNS sind nach KM Methode mit inverser Zensierung berechnet. Quelle: [3]		

Tabelle 4-26: Beobachtungsdauer pro Endpunkt (Monaten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation – PRO-auswertbare Population (ITT)

Endpunkt Merkmal	Imlunestrant (N=28)	Fulvestrant/ Exemestan (N=22)
EORTC QLQ-C30 Fragebogen		
Median (Min; Max)	8,95 (0,03; 20,27)	5,60 (1,87; 16,66)
Q1; Q3	2,94; 14,23	3,06; 8,31
EORTC IL19 – Körperliche Funktion		
Median (Min; Max)	8,95 (0,03; 16,62)	6,05 (0,95; 17,58)
Q1; Q3	3,48; 14,00	3,06; 8,38
EQ-5D VAS		
Median (Min; Max)	10,45 (0,03; 20,27)	5,60 (1,87; 16,66)
Q1; Q3	3,48; 14,46	3,06; 8,31
Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf		
Median (Min; Max)	8,95 (0,03; 21,19)	6,03 (1,87; 17,58)
Q1; Q3	4,06; 14,23	3,06; 8,38
PGI-S Fragebogen		
Median (Min; Max)	10,45 (0,95; 21,19)	6,05 (1,87; 17,58)
Q1; Q3	3,48; 14,46	3,06; 8,38

Endpunkt Merkmal	Imlunestrant (N=28)	Fulvestrant/ Exemestan (N=22)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PRO: Patient-reported Outcome; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala. Die Beobachtungsdauer wird bis zum Zeitpunkt der letzten Erhebung deskriptiv beschrieben. Quelle: [3]		

Tabelle 4-27: Beobachtungsdauer pro Endpunkt (Monaten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - Safety Population

Endpunkt Merkmal	Imlunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)
PRO-CTCAE		
Median (Min; Max)	10,41 (1,64; 17,28)	5,90 (1,87; 17,97)
Q1; Q3	5,06; 14,46	3,25; 8,64
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min; Max)	9,23 (1,84; 21,65)	6,70 (1,41; 18,69)
Q1; Q3	4,67; 14,62	3,45; 9,03
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ESR1: Östrogenrezeptor-1; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PRO: Patient-reported Outcome; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse wird vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus (Ende der TEAE Beobachtungsphase, Tod, Lost to follow up, Datum des Datenschnitts), die Beobachtungsdauer für PRO-CTCAE bis zum Zeitpunkt der letzten Erhebung, deskriptiv beschrieben. Quelle: [3]		

Tabelle 4-28: Beobachtungsdauer pro Endpunkt (Monaten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

Endpunkt Merkmal	Imlunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)
Gesamtüberleben		
Median [95% KI]	23,56 [20,93; 26,02]	23,13 [19,42; 27,93]

Endpunkt Merkmal	Imlunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)
Q1; Q3	17,84; 29,57	17,77; 32,16
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)		
Median [95% KI]	30,29 [19,38; NE]	NE [9,43; NE]
Q1; Q3	19,38; 30,29	9,43; NE
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie		
Median [95% KI]	20,67 [16,82; 22,05]	20,90 [17,45; 23,13]
Q1; Q3	15,24; 26,25	13,01; 25,20
Progression der Knochenmetastasen		
Median [95% KI]	5,75 [3,78; 9,30]	3,81 [3,68; 5,52]
Q1; Q3	2,00; 19,29	1,87; 9,23
Zeit bis zur Progression im ZNS		
Median [95% KI]	4,90 [3,68; 5,59]	3,71 [3,25; 3,84]
Q1; Q3	1,87; 10,97	1,87; 7,13
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Der Endzeitpunkt für Gesamtüberleben ist entweder das Todesdatum oder das letzte bekannte Datum, das für den Patienten erfasst wurde. Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Progression der Knochenmetastasen und Zeit bis zur Progression im ZNS sind nach KM Methode mit inverser Zensierung berechnet. Quelle: [3]		

Tabelle 4-29: Beobachtungsdauer pro Endpunkt (Monaten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation – PRO-auswertbare Population (ITT)

Endpunkt Merkmal	Imlunestrant (N=104)	Fulvestrant/ Exemestan (N=90)
EORTC QLQ-C30 Fragebogen		
Median (Min; Max)	4,70 (0,03; 31,28)	3,71 (0,03; 33,15)
Q1; Q3	1,91; 11,07	2,00; 6,54
EORTC IL19 – Körperliche Funktion		
Median (Min; Max)	4,76 (0,03; 31,28)	3,81 (0,03; 34,07)
Q1; Q3	2,76; 10,28	2,79; 6,54
EQ-5D VAS		

Endpunkt Merkmal	Imlunestrant (N=104)	Fulvestrant/ Exemestan (N=90)
Median (Min; Max)	4,70 (0,03; 31,28)	3,71 (0,03; 33,15)
Q1; Q3	1,91; 11,07	2,04; 6,54
Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf		
Median (Min; Max)	4,83 (0,03; 31,28)	3,79 (0,03; 34,07)
Q1; Q3	2,43; 11,07	2,76; 6,55
PGI-S Fragebogen		
Median (Min; Max)	4,70 (0,03; 31,28)	3,81 (0,03; 34,07)
Q1; Q3	2,43; 11,07	2,73; 6,57
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PRO: Patient-reported Outcome; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala. Die Beobachtungsdauer wird bis zum Zeitpunkt der letzten Erhebung deskriptiv beschrieben. Quelle: [3]		

Tabelle 4-30: Beobachtungsdauer pro Endpunkt (Monaten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - Safety Population

Endpunkt Merkmal	Imlunestrant (N=107)	Fulvestrant/ Exemestan (N=94)
PRO-CTCAE		
Median (Min; Max)	4,96 (0,26; 31,77)	4,07 (0,03; 34,53)
Q1; Q3	2,73; 11,07	2,73; 6,93
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min; Max)	5,75 (1,22; 31,77)	4,63 (0,95; 34,73)
Q1; Q3	3,02; 11,76	2,96; 7,16
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ESR1: Östrogenrezeptor-1; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PRO: Patient-reported Outcome; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse wird vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus (Ende der TEAE Beobachtungsphase, Tod, Lost to follow up, Datum des Datenschnitts), die Beobachtungsdauer für PRO-CTCAE bis zum Zeitpunkt der letzten Erhebung, deskriptiv beschrieben. Quelle: [3]		

4.3.1.2.1.7 Folgetherapien

Tabelle 4-31: Übersicht der generellen Folgetherapien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

	Imlunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)	Gesamt (N=53)
Patientinnen mit einer Folgetherapie, n (%)	18 (60,0)	18 (78,3)	36 (67,9)
Systemische Therapie, n (%)	18 (60,0)	18 (78,3)	36 (67,9)
ADC	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (1,9)
Trastuzumab Deruxtecan	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (1,9)
CDK4/6 Inhibitor	11 (36,7)	12 (52,2)	23 (43,4)
Abemaciclib	8 (26,7)	3 (13,0)	11 (20,8)
Palbociclib	3 (10,0)	8 (34,8)	11 (20,8)
Ribociclib	0 (0,0)	2 (8,7)	2 (3,8)
Chemotherapie	7 (23,3)	9 (39,1)	16 (30,2)
Capecitabin	4 (13,3)	4 (17,4)	8 (15,1)
Cisplatin	0 (0,0)	2 (8,7)	2 (3,8)
Docetaxel	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,9)
Eribulin	0 (0,0)	3 (13,0)	3 (5,7)
Gemcitabin	0 (0,0)	3 (13,0)	3 (5,7)
Ixabepilon	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (1,9)
Paclitaxel	3 (10,0)	3 (13,0)	6 (11,3)
Vinorelbin	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,9)
Endokrine Therapie	15 (50,0)	14 (60,9)	29 (54,7)
Anastrozol	2 (6,7)	1 (4,3)	3 (5,7)
Exemestan	5 (16,7)	4 (17,4)	9 (17,0)
Fulvestrant	6 (20,0)	6 (26,1)	12 (22,6)
Letrozol	2 (6,7)	4 (17,4)	6 (11,3)
Andere systemische Therapie	2 (6,7)	2 (8,7)	4 (7,5)
Bevacizumab	2 (6,7)	1 (4,3)	3 (5,7)
Prüfmedikation	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,9)
Zoledronic Acid	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (1,9)
Andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	2 (8,7)	2 (3,8)
Everolimus	0 (0,0)	2 (8,7)	2 (3,8)

	Imlunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)	Gesamt (N=53)
Operativer Eingriff, n (%)	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,9)
Strahlentherapie, n (%)	3 (10,0)	1 (4,3)	4 (7,5)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Quelle: [3]			

Tabelle 4-32: Übersicht der ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

	Imlunestrant (N=30) n (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23) n (%)	Gesamt (N=53) n (%)
Patientinnen mit einer Folgetherapie, n (%)	18 (60,0)	18 (78,3)	36 (67,9)
CDK4/6 Inhibitor	9 (30,0)	10 (43,5)	19 (35,8)
Abemaciclib	6 (20,0)	2 (8,7)	8 (15,1)
Palbociclib	3 (10,0)	6 (26,1)	9 (17,0)
Ribociclib	0 (0,0)	2 (8,7)	2 (3,8)
Chemotherapie	5 (16,7)	4 (17,4)	9 (17,0)
Capecitabin	3 (10,0)	3 (13,0)	6 (11,3)
Cisplatin	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (1,9)
Docetaxel	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,9)
Gemcitabin	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (1,9)
Paclitaxel	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,9)
Endokrine Therapie	12 (40,0)	12 (52,2)	24 (45,3)
Anastrozol	2 (6,7)	1 (4,3)	3 (5,7)
Exemestan	4 (13,3)	3 (13,0)	7 (13,2)
Fulvestrant	5 (16,7)	4 (17,4)	9 (17,0)
Letrozol	1 (3,3)	4 (17,4)	5 (9,4)
Andere systemische Therapie	1 (3,3)	1 (4,3)	2 (3,8)
Bevacizumab	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,9)
Zoledronic Acid	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (1,9)
Andere zielgerichtete Therapie	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (1,9)

	Imlunestrant (N=30) n (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23) n (%)	Gesamt (N=53) n (%)
Everolimus	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (1,9)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit ESR1-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Quelle: [3]			

Tabelle 4-33: Übersicht der generellen Folgetherapien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

	Imlunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)	Gesamt (N=203)
Patientinnen mit einer Folgetherapie, n (%)	86 (79,6)	78 (82,1)	164 (80,8)
Systemische Therapie, n (%)	84 (77,8)	76 (80,0)	160 (78,8)
ADC	12 (11,1)	12 (12,6)	24 (11,8)
Sacituzumab Govitecan	3 (2,8)	3 (3,2)	6 (3,0)
Trastuzumab Deruxtecan	10 (9,3)	10 (10,5)	20 (9,9)
AKT Inhibitor	3 (2,8)	2 (2,1)	5 (2,5)
Capivasertib	3 (2,8)	2 (2,1)	5 (2,5)
CDK4/6 Inhibitor	10 (9,3)	6 (6,3)	16 (7,9)
Abemaciclib	4 (3,7)	3 (3,2)	7 (3,4)
Palbociclib	3 (2,8)	2 (2,1)	5 (2,5)
Ribociclib	4 (3,7)	3 (3,2)	7 (3,4)
Chemotherapie	61 (56,5)	63 (66,3)	124 (61,1)
Capecitabin	40 (37,0)	42 (44,2)	82 (40,4)
Carboplatin	3 (2,8)	0 (0,0)	3 (1,5)
Cisplatin	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,0)
Cyclophosphamid	8 (7,4)	7 (7,4)	15 (7,4)
Cytarabine	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Docetaxel	1 (0,9)	2 (2,1)	3 (1,5)
Doxorubicin	7 (6,5)	9 (9,5)	16 (7,9)

	Imlunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)	Gesamt (N=203)
Epirubicin	3 (2,8)	2 (2,1)	5 (2,5)
Eribulin	7 (6,5)	8 (8,4)	15 (7,4)
Fluorouracil	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gemcitabin	4 (3,7)	2 (2,1)	6 (3,0)
Paclitaxel	34 (31,5)	32 (33,7)	66 (32,5)
Vinorelbin	4 (3,7)	3 (3,2)	7 (3,4)
Endokrine Therapie	44 (40,7)	29 (30,5)	73 (36,0)
Anastrozol	2 (1,9)	1 (1,1)	3 (1,5)
Elacestrant	3 (2,8)	2 (2,1)	5 (2,5)
Exemestan	19 (17,6)	14 (14,7)	33 (16,3)
Fulvestrant	20 (18,5)	8 (8,4)	28 (13,8)
Giredestrant	0 (0,0)	2 (2,1)	2 (1,0)
Letrozol	1 (0,9)	3 (3,2)	4 (2,0)
Megestrol	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Tamoxifen	4 (3,7)	4 (4,2)	8 (3,9)
Immuntherapie	1 (0,9)	2 (2,1)	3 (1,5)
Atezolizumab	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Pembrolizumab	1 (0,9)	1 (1,1)	2 (1,0)
PI3K Inhibitor	3 (2,8)	2 (2,1)	5 (2,5)
Alpelisib	2 (1,9)	1 (1,1)	3 (1,5)
Inavolisib	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Loxo 783	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Andere systemische Therapie	17 (15,7)	20 (21,1)	37 (18,2)
Aloe Vera; Calamine; Paraffin, Liquid	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Bevacizumab	5 (4,6)	5 (5,3)	10 (4,9)
Carboplatin; Gemcitabine	0 (0,0)	2 (2,1)	2 (1,0)
Cisplatin; Gemcitabine	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Combinations Of Antineoplastic Agents	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,0)
Cyclophosphamide; Doxorubicin	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Cyclophosphamide; Methotrexate	0 (0,0)	2 (2,1)	2 (1,0)
Db 1303	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Denosumab	3 (2,8)	1 (1,1)	4 (2,0)

	Imlunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)	Gesamt (N=203)
Everolimus; Exemestane	2 (1,9)	3 (3,2)	5 (2,5)
Gemcitabine; Paclitaxel	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Gemcitabine; Vinorelbine	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Gimeracil; Oteracil; Tegafur	2 (1,9)	2 (2,1)	4 (2,0)
Hydrocortisone	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Investigational Antineoplastic Drugs	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Prüfmedikation	1 (0,9)	1 (1,1)	2 (1,0)
Letrozole; Palbociclib	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Methotrexate	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Palonosetron	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Pertuzumab; Trastuzumab	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Radiotherapy	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Saruparib	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Simvastatin	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Tiragolumab	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Trastuzumab	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Zoledronic Acid	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Andere zielgerichtete Therapie	20 (18,5)	11 (11,6)	31 (15,3)
Everolimus	20 (18,5)	10 (10,5)	30 (14,8)
Rly 4008	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Operativer Eingriff, n (%)	7 (6,5)	6 (6,3)	13 (6,4)
Strahlentherapie, n (%)	20 (18,5)	12 (12,6)	32 (15,8)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; AKT: Protein Kinase B; CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Quelle: [3]			

Tabelle 4-34: Übersicht der ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner

Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit ESR1 Mutation - ITT Population

	Imlunestrant (N=108) n (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95) n (%)	Gesamt (N=203) n (%)
Patientinnen mit einer Folgetherapie, n (%)	84 (77,8)	76 (80,0)	160 (78,8)
ADC	3 (2,8)	2 (2,1)	5 (2,5)
Sacituzumab Govitecan	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Trastuzumab Deruxtecan	2 (1,9)	2 (2,1)	4 (2,0)
AKT Inhibitor	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Capivasertib	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
CDK4/6 Inhibitor	2 (1,9)	3 (3,2)	5 (2,5)
Abemaciclib	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Palbociclib	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Ribociclib	2 (1,9)	1 (1,1)	3 (1,5)
Chemotherapie	43 (39,8)	48 (50,5)	91 (44,8)
Capecitabin	22 (20,4)	26 (27,4)	48 (23,6)
Carboplatin	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Cisplatin	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Cyclophosphamid	4 (3,7)	0 (0,0)	4 (2,0)
Docetaxel	1 (0,9)	2 (2,1)	3 (1,5)
Doxorubicin	2 (1,9)	1 (1,1)	3 (1,5)
Epirubicin	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Eribulin	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,0)
Gemcitabin	1 (0,9)	1 (1,1)	2 (1,0)
Paclitaxel	14 (13,0)	19 (20,0)	33 (16,3)
Vinorelbin	1 (0,9)	1 (1,1)	2 (1,0)
Endokrine Therapie	30 (27,8)	19 (20,0)	49 (24,1)
Elacestrant	1 (0,9)	1 (1,1)	2 (1,0)
Exemestan	13 (12,0)	6 (6,3)	19 (9,4)
Fulvestrant	13 (12,0)	6 (6,3)	19 (9,4)
Giredestrant	0 (0,0)	2 (2,1)	2 (1,0)
Letrozol	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Tamoxifen	3 (2,8)	3 (3,2)	6 (3,0)
Immuntherapie	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Pembrolizumab	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)

	Immunestrant (N=108) n (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95) n (%)	Gesamt (N=203) n (%)
PI3K Inhibitor	2 (1,9)	2 (2,1)	4 (2,0)
Alpelisib	1 (0,9)	1 (1,1)	2 (1,0)
Inavolisib	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Loxo 783	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Andere systemische Therapie	8 (7,4)	9 (9,5)	17 (8,4)
Bevacizumab	0 (0,0)	3 (3,2)	3 (1,5)
Combinations Of Antineoplastic Agents	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Db 1303	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Denosumab	2 (1,9)	1 (1,1)	3 (1,5)
Everolimus; Exemestane	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,0)
Gimeracil; Oteracil; Tegafur	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Prüfmedikation	1 (0,9)	1 (1,1)	2 (1,0)
Letrozole; Palbociclib	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Pertuzumab; Trastuzumab	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Saruparib	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Simvastatin	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Zoledronic Acid	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Andere zielgerichtete Therapie	14 (13,0)	6 (6,3)	20 (9,9)
Everolimus	14 (13,0)	5 (5,3)	19 (9,4)
Rly 4008	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,5)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit ESR1-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; AKT: Protein Kinase B; CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen in der entsprechenden Kategorie; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Quelle: [3]			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

4.3.1.2.1.8 Studienbeschreibung

Bei der EMBER-3-Studie handelt es sich um die pivotale Phase-III-Studie für Imlunestrant, allein oder in Kombination mit Abemaciclib, bei Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach vorangegangener endokriner Therapie (Aromatasehemmer allein, oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor). Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene, 3-armige Studie, mit den folgenden Vergleichen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den drei Therapie-Armen A, B und C:

- Imlunestrant Monotherapie (Arm A) vs. Therapie nach Wahl des Prüfarztes (Fulvestrant oder Exemestan) (Arm B) – ITT-Population
- Imlunestrant Monotherapie (Arm A) vs. Therapie nach Wahl des Prüfarztes (Fulvestrant oder Exemestan) (Arm B) – ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation)
- Imlunestrant in Kombination mit Abemaciclib (Arm C) vs. Imlunestrant Monotherapie (Arm A) – ITT-Population

Die Studie untergliedert sich in eine 28-tägige Screeningphase, eine Behandlungsphase (bis Progress oder Toxizität), einem Kurzzeit-Follow-up (ca. 30 Tage) und einem Langzeit-Follow-up hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Gemäß Studienprotokoll konnten Patienten in einem Alter von ≥ 18 Jahren eingeschlossen werden, die mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem (nicht geeignet für Resektion mit kurativer Intention) oder metastasiertem Brustkrebs diagnostiziert wurden. Die Patienten mussten zudem eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- rezidiert während oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer (neo-)adjuvanten Therapie mit einem Aromatasehemmer, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor, ohne Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung
- rezidiert >12 Monate nach Beendigung einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (endokrine Therapie, Tamoxifen, oder Aromatasehemmer), mit anschließender Progression während oder nach einer endokrinen Erstlinientherapie mit einem Aromatasehemmer, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor
- de-novo metastasierte Erkrankung mit anschließender Progression während oder nach einer endokrinen Erstlinientherapie mit einem Aromatasehemmer, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor

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

Frauen mussten einen postmenopausalen Status aufweisen, entweder aufgrund von operativ herbeigeführter / natürlicher Menopause oder aufgrund von medikamentöser Ovarialsuppression durch die Gabe eines GnRH-Agonisten. Männer mussten eine Hormonsuppression mit einem GnRH-Agonisten durchführen. Zudem mussten die Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn aufweisen. Patienten mit symptomatischen oder unbehandelten Hirnmetastasen wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Patienten werden im Verhältnis 1:1:1 den folgenden drei Behandlungsarmen randomisiert zugeordnet:

- Arm A: Imlunestrant 400 mg oral, einmal täglich, an Tag 1 bis Tag 28 eines 28-tägigen Zyklus.
- Arm B: Therapie nach Wahl des Prüfarztes, bestehend aus entweder Fulvestrant oder Exemestan:
 - Fulvestrant 500 mg, zwei intramuskuläre Injektionen von jeweils 250 mg, an Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus und anschließend jeweils an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus ODER
 - Exemestan 25 mg oral, einmal täglich, an Tag 1 bis Tag 28 eines 28-tägigen Zyklus.
- Arm C: Imlunestrant 400 mg oral, einmal täglich, an Tag 1 bis Tag 28 eines 28-tägigen Zyklus kombiniert mit Abemaciclib 150 mg oral, zweimal täglich, an Tag 1 bis Tag 28 eines 28-tägigen Zyklus.

Die Therapien in den drei Behandlungsarmen wurden jeweils bis zum Progress oder intolerabler Toxizität fortzusetzen.

Der Arm C wurde nach Beginn der Studie durch das Amendment a hinzugefügt. Bis zur Genehmigung des Amendments wurde die Randomisierung der Patienten in die Arme A und B im Verhältnis 1:1 fortgesetzt. Mit der Genehmigung des Amendments wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 (A:B:C) randomisiert, bis die Zielrekrutierung entweder für Arm B (n=250) oder Arm C (n=180) erreicht war. Ab diesem Zeitpunkt erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 1:1 in Arm A und entweder Arm B oder Arm C, je nachdem, welcher Arm (B oder C) die angestrebte Patientenzahl zuvor nicht erreicht hat.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein), Vorhandensein von viszerale (Lungen-, Leber-, Gehirn-, Pleura- und Peritonealbeteiligung) Metastasen (ja vs. nein) und Region (Ostasien vs. Nordamerika/Westeuropa vs. andere).

Abbildung 4-2 gibt schematisch das Design der EMBER-3 Studie wieder.

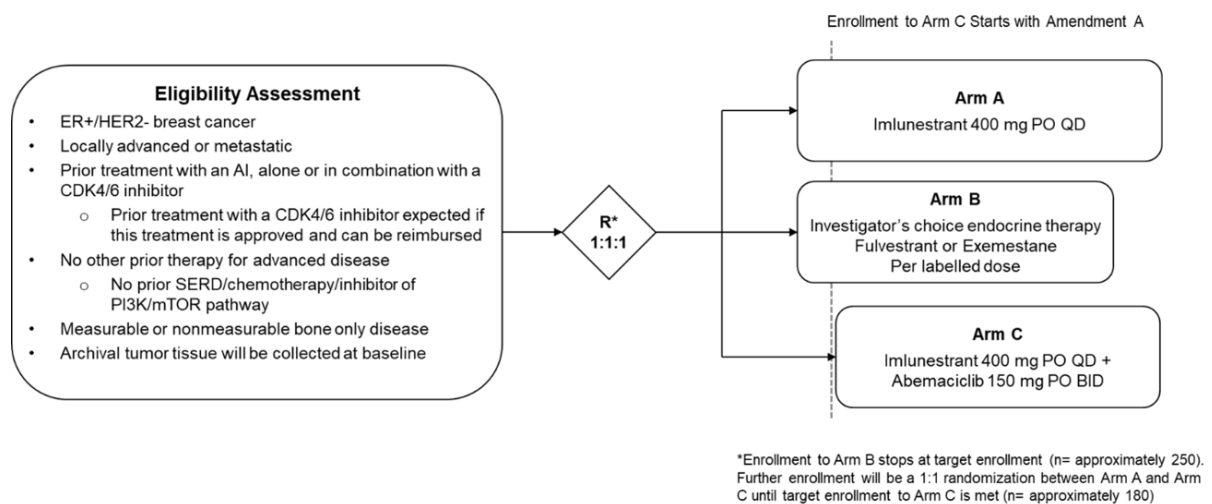


Abbildung 4-2: EMBER-3 Studiendesign

Abkürzungen: AI: Aromatasehemmer; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ctDNA: Circulating tumor DNA; ER+: Östrogenrezeptor positiv; FPV: Erste Patientenvisite; HER2-: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2 negativ; mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; n: Anzahl der Patienten; PI3K: Phosphoinositide 3-Kinase; PO: peroral; QD: einmal täglich; R: Randomisierung; SERD: Selektiver Östrogenrezeptor Degradier

Primärer Endpunkt der EMBER-3-Studie war das progressionsfreie Überleben. Wichtige sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens, klinische Nutzenrate, Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung der Schmerzen sowie Sicherheitsendpunkte. Weitere explorative Endpunkte waren u.a. die Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zum ECOG-PS ≥ 2 , Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Chemotherapiefreies Überleben und Zeit von der Randomisierung bis Krankheitsprogress unter der Folgetherapie oder Tod, Inzidenz des Auftretens von Diarrhö nach PRO-CTCAE, Veränderung im PGI-S

gegenüber Baseline sowie Endpunkte zur Funktionalität und Lebensqualität (erhoben mittels EORTC IL19 und EORTC QLQ-C30).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Zum finalen Datenschnitt des primären Endpunktes (24. Juni 2024) betrug die mediane Behandlungsdauer für die Safety-Population in Arm A 6 Zyklen Imlunestrant und in Arm B 5 Zyklen Fulvestrant bzw. 7 Zyklen Exemestan. Die mediane Beobachtungsdauer (Follow-up-Zeit) für den Endpunkt progressionsfreies Überleben betrug für die ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) im Imlunestrant-Arm 16,7 Monate und im Kontrollarm 13,8 Monate. Für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) betrug die mediane Dauer des Follow-up 16,4 Monate (Imlunestrant-Arm) im Vergleich zu 17,4 Monate (Kontrollarm) [2].

Zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten Datenschnitts vom 30. Januar 2025 betrug mediane Beobachtungsdauer (Follow-up-Zeit) für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für die ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) im Imlunestrant-Arm 25,0 Monate und im Kontrollarm 16,6 Monate. Für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) betrug die mediane Dauer des Follow-up 22,2 Monate (Imlunestrant-Arm) im Vergleich zu 24,3 Monate (Kontrollarm) [2].

Datenschnitte

Für die Studie EMBER-3 ist der finale Datenschnitt für den primären Endpunkt (progressionsfreies Überleben) am 24. Juni 2024 erfolgt. Dieser Datenschnitt erfolgte ereignisgetrieben und war gleichzeitig geplant als die erste Interimsanalyse des Gesamtüberlebens. Zusätzlich waren zwei weitere ereignisgetriebene Interimsanalysen und eine finale Analyse des Gesamtüberlebens geplant. Zur besseren Überwachung des Effektes im Gesamtüberleben für die Kombinationstherapie von Imlunestrant + Abemaciclib (Arm C vs. Arm A) wurde die ereignisgetriebene zweite Interimsanalyse des Gesamtüberlebens umdefiniert als zeitgetriebene Interimsanalyse. Demnach wurde ein Datenschnitt am 30. Januar 2025 sechs Monate nach dem finalen Datenschnitt des progressionsfreien Überlebens durchgeführt. Alle nachfolgenden Interimsanalysen sowie auch die finale Analyse wurden wieder ereignisgetrieben geplant (siehe Tabelle 4-1). Im späteren Verlauf der vorliegenden Nutzenbewertung wurde ein weiterer Datenschnitt am 18. August 2025 durchgeführt. Diese beiden Datenschnitte vom 18. August 2025 und vom 24. Juni 2024 werden zur Vollständigkeit im Anhang 4-I bzw. Anhang 4-H dargestellt. Da die Reife der Daten des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt vom 30. Januar 2025 bereits gegeben ist, wird dieser als relevanter Datenschnitt des vorliegenden Dossiers zur Beschreibung des Zusatznutzens dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie EMBER-3 wurde international in 22 Ländern an 195 Studienzentren durchgeführt. Aus der hier im Dossier dargestellten ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) stammen 45,7% der Patientinnen aus dem Imlunestrant-Arm bzw. 45,8% aus dem Kontrollarm aus Europa und Nordamerika. Dadurch weisen die Ergebnisse der Studie EMBER-3 eine hohe Aussagekraft, auch für den deutschen Versorgungskontext, auf.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Imlunestrant herangezogenen Studie EMBER-3 auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns grundsätzlich durch eine vergleichbare Patientenpopulation gegeben. Aus den Baseline-Charakteristika ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die eingeschlossene Patientenpopulation wesentlich von der Population *ESR1*-mutierter Brustkrebspatientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im aktuellen deutschen Versorgungskontext abweicht.

Mit einer Altersspanne von 28-85 Jahren bzw. 33-85 Jahren (Imlunestrant-Arm vs. Kontrollarm) und einem medianen Alter von 61 Jahre bzw. 59,5 Jahre (Imlunestrant-Arm vs. Kontrollarm) sind die in die Studie EMBER-3 eingeschlossenen Patientinnen auch altersdemografisch im Einklang mit dem medianen Erkrankungsalter von 65 Jahren innerhalb der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland [71].

Obwohl die Studienpopulation der Studie EMBER-3 ausschließlich Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 und 1 umfasste, handelte es sich hierbei um Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, die zu einem großen Teil viele prognostisch ungünstige Faktoren aufwiesen: Insgesamt befanden sich zum Zeitpunkt des Studieneintritts 97,1% der Patientinnen aus dem Imlunestrant-Arm und 99,2% der Patientinnen aus dem Kontrollarm im Krankheitsstadium IV. Bei 42% bzw. 37,3% der Patientinnen (Imlunestrant-Arm vs. Kontrollarm) waren mindestens drei Organe von Metastasen betroffen. 60,9% bzw. 56,8% der Patientinnen (Imlunestrant-Arm vs. Kontrollarm) wiesen viszerale Metastasen auf. Das steht in großer Übereinstimmung mit den entsprechenden Zahlen (viszerale Metastasen bei 59,4% der Patienten), sowohl einer prospektiven Kohortenstudie in einem repräsentativen deutschen Register (Tumour Registry Breast Cancer [TMK]) [15] als auch einer aktuellen internationalen retrospektiven Erhebung von Daten europäischer Patientinnen (einschließlich Deutschland) (viszerale Metastasen bei 66,37% der Patienten, im Median zwei betroffene Lokalisationen [Spannweite 0-5]) [72].

Diese Merkmale können als prognostische Faktoren herangezogen werden [73] und zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population ausschließlich um Patientinnen im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium handelte.

Die Zusammensetzung der Studienpopulation entspricht hinsichtlich des erkrankungsspezifischen Zustandes der Patientinnen weitgehend denjenigen für die durchschnittliche Patientenpopulation in Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet in der aktuellen Literatur zu findenden Angaben [15; 71; 72]. Eine Übertragbarkeit der Studie EMBER-3 auf den deutschen Versorgungskontext kann somit in Bezug auf die Patientenpopulation als gegeben betrachtet werden.

Gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien ist bei einem metastasierten Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs eine systemische endokrin-basierte Therapie ggf. in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor indiziert und sollte einer Chemotherapie vorgezogen werden [17; 35]. Demnach wurden die Patientinnen in der Studie EMBER-3 entsprechend den aktuellen nationalen und internationalen Behandlungsstandards therapiert, so dass auch in dieser Hinsicht die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

In der Studie EMBER-3 haben alle Patientinnen eine vorhergehende endokrin-basierte Therapie bestehend aus Aromatasehemmern ggf. in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren erhalten. Die Studienintervention bestand für alle Patientinnen aus Imlunestrant oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestehend aus Fulvestrant oder Exemestan. Bei Patientinnen mit einer vorherigen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium wurde dabei ein Wechsel der endokrinen Therapielinie berücksichtigt. Dieses Vorgehen entspricht der Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie [17].

Die in der Studie EMBER-3 erfolgte Behandlung der Brustkrebspatientinnen entspricht demnach dem aktuellen deutschen Behandlungsstandard. Die Resultate der Studie sind somit auch in Bezug auf die Behandlung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EMBER-3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-35 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert anhand eines computergestützten interaktiven Web Response Systems (IWRS). Dadurch wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Patienten und das behandelnde Personal nicht verblindet. Daher wird das Verzerrungspotenzial der EMBER-3-Studie insgesamt als hoch eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität							Gesundheits-bezogene Lebensqualität		Un-erwünschte Ereignisse
		Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Zeit bis zur Progression im ZNS	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	mBPI-sf (stärkster Schmerz)	EQ-5D VAS	PGI-S	EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	EORTC IL19
EMBER-3	Ja	Ja							Ja		Ja

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; mBPI-sf: modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse

- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum

Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt

wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
EMBER-3	Das Gesamtüberleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und definiert als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Das Gesamtüberleben wurde über die Dauer der Studienbehandlung und zum Follow-up nach Studienabbruch erhoben. Während des Langzeit-Follow-ups wurde der Endpunkt etwa alle 12 Wochen (± 14 Tage) erhoben. <u>Statistische Methodik:</u> Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben oder Lost-to-follow-up waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass die Patientin noch am Leben war. <u>Sensitivitätsanalyse:</u> Es wurde eine stratifizierte Sensitivitätsanalyse berechnet. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsvariablen Vorhandensein von viszerale Metastasen (IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren (IWRS) und Region sowie Behandlung als Kovariable geschätzt. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet. <i>Folgende Analysen werden im Hauptteil von Modul 4 dargestellt:</i> - Zeit bis zum Tod (unstratifizierte Hauptanalyse) - Zeit bis zum Tod (stratifizierte Sensitivitätsanalyse)

Studie	Operationalisierung
	<u>Population:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation). Die Ergebnisse werden separat für Teilpopulation a1 und b1 dargestellt.
Abkürzungen: CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ESR1: Östrogenrezeptor 1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMBER-3	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-38 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert anhand eines computergestützten interaktiven Web Response Systems (IWRS). Dadurch wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Patienten und das behandelnde Personal nicht verblindet. Daher wird das Verzerrungspotenzial der EMBER-3-Studie insgesamt als hoch eingestuft.

Todesfälle sind grundsätzlich objektive Ereignisse, die nicht durch subjektive Einflussfaktoren verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert²
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit¹ [95% KI]	
Gesamtüberleben	12/30 (40,0)	25,4 [21,98; NE]	13/23 (56,5)	22,7 [15,77; NE]	0,71 [0,32; 1,56] 0,390
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

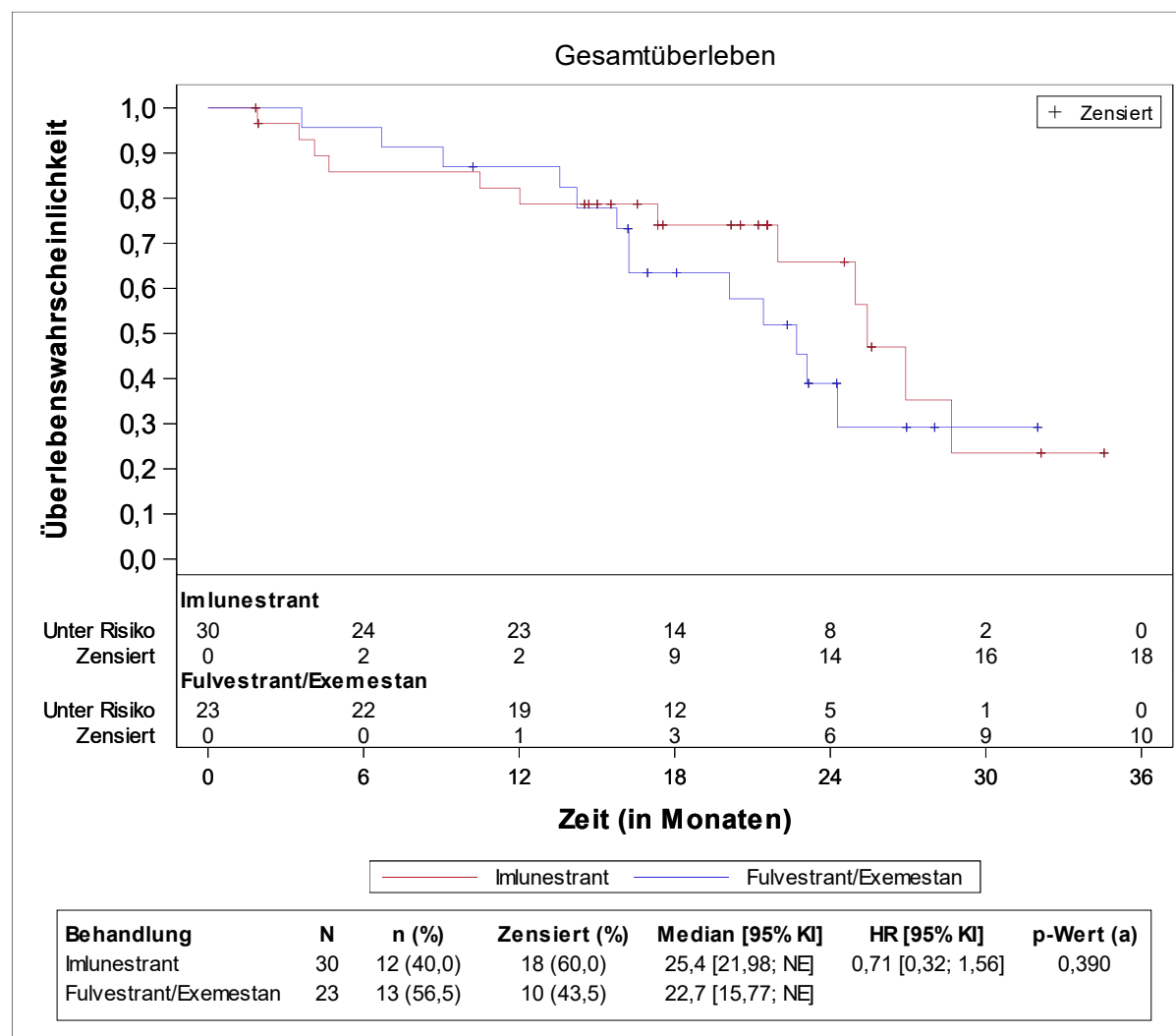


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod – in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium – Sensitivitätsanalyse

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	
Gesamtüberleben - stratifizierte Analyse	12/30 (40,0)	25,4 [21,98; NE]	13/23 (56,5)	22,7 [15,77; NE]	0,57 [0,23; 1,43] 0,233
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten; 2: Aus stratifiziertem Log-rank-Test mit den Stratifizierungsvariablen Vorhandensein von viszerale Metastasen (IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK 4/6 Inhibitoren (IWRS) und Region Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit den Stratifizierungsvariablen Vorhandensein von viszerale Metastasen (IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK 4/6 Inhibitoren (IWRS) und Region sowie Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für das Gesamtüberleben zwar kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch ist ein positiver Trend zugunsten von Imlunestrant zu erkennen. Die stratifizierte Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	
Gesamtüberleben	37/108 (34,3)	34,4 [24,84; NE]	47/95 (49,5)	23,2 [18,17; 29,14]	0,59 [0,38; 0,91] 0,015
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

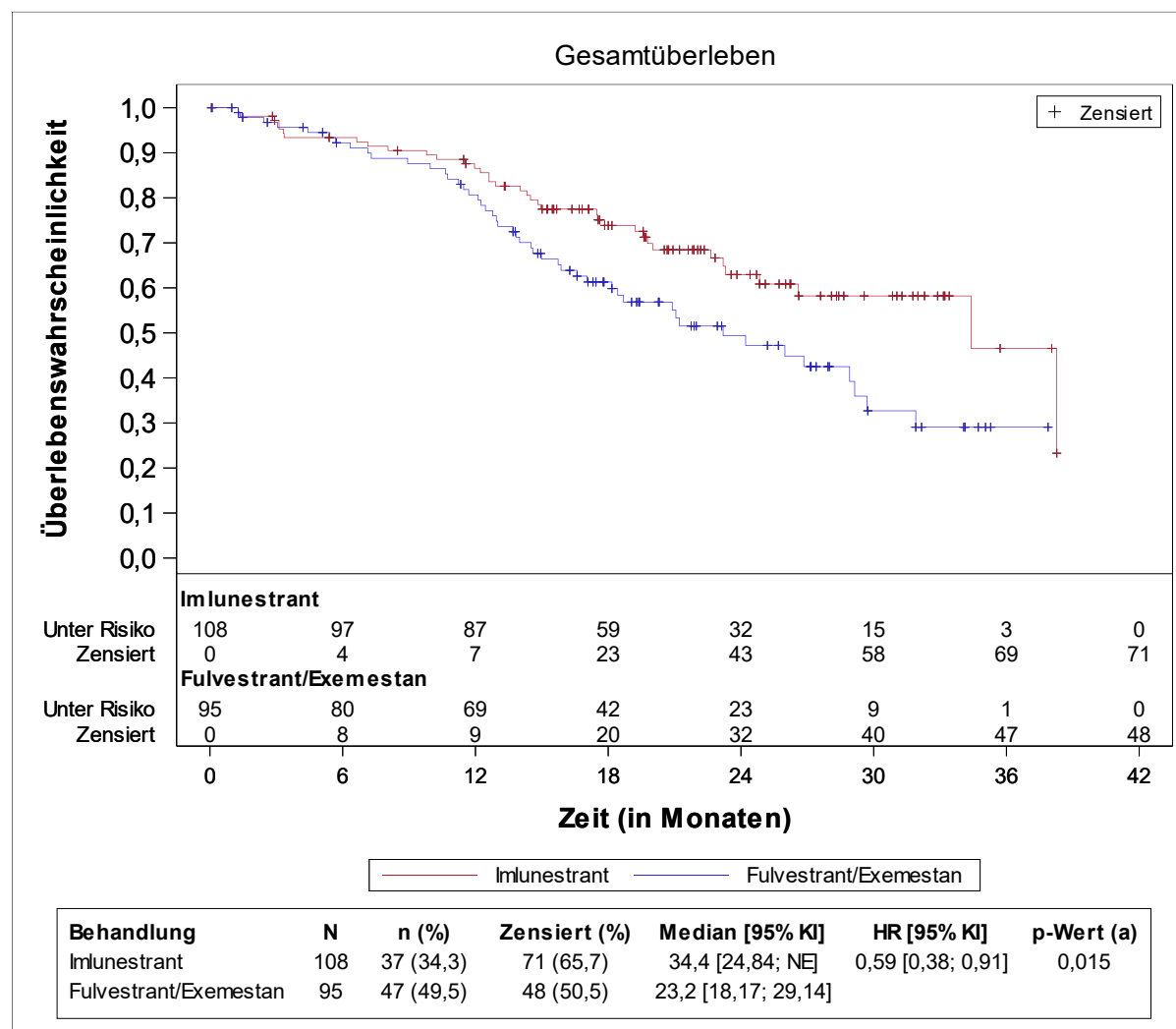


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium – Sensitivitätsanalyse

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	
Gesamtüberleben - stratifizierte Analyse	37/108 (34,3)	34,4 [24,84; NE]	47/95 (49,5)	23,2 [18,17; 29,14]	0,54 [0,34; 0,85] 0,006
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten; 2: Aus stratifiziertem Log-rank-Test mit den Stratifizierungsvariablen Vorhandensein von viszerale Metastasen (IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK 4/6 Inhibitoren (IWRS) und Region Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit den Stratifizierungsvariablen Vorhandensein von viszerale Metastasen (IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK 4/6 Inhibitoren (IWRS) und Region sowie Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant. Das Risiko zu versterben, verringerte sich im Imlunestrant-Arm um 41% bei einem Medianen Überleben von 34,4 Monaten unter Imlunestrant im Vergleich zu 23,2 Monaten unter Fulvestrant/Exemestan. Die stratifizierte Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
EMBER-3	Das durch den Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie EMBER-3. Der Endpunkt wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod aus jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, anhand radiologischer Bildgebung, basierend auf den RECIST-Kriterien v.1.1. Die Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod (PFS2) wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression (definiert als objektive radiologische Krankheitsprogression in der nächsten Behandlungslinie) oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintrat. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Bewertung der Endpunkte PFS und PFS2 erfolgte zu Baseline und dann in den folgenden Intervallen relativ zu Tag 1 des ersten Zyklus: alle 8 Wochen (± 4 Tage) in den ersten 12 Monaten und anschließend alle 12 Wochen (± 4 Tage). <u>Statistische Methodik:</u> Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Der präsentierte p-Wert wurde zweiseitig berechnet. Die zu Baseline verwendete Methode zur Tumorbeurteilung wird während der gesamten Studie konsequent angewendet. Tumorbeurteilungsbilder aller randomisierten Patienten werden während der gesamten Studie gesammelt und gespeichert, um eine verblindete, unabhängige und zentrale Überprüfung der Patientenscans zu ermöglichen. Für Patientinnen mit nicht messbarer, nur den Knochen betreffender Erkrankung wurde objektive Progression gewertet, falls: - mindestens eine neue Läsion (in oder außerhalb des Knochens) oder - eindeutige Progression existierender Knochenläsionen auftrat. Gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) sollte der Befund einer neuen Läsion eindeutig sein und nicht auf Befunde zurückzuführen sein, von denen angenommen wird, dass sie etwas anderes als einen Tumor darstellen (z. B. könnten einige "neue" Knochenläsionen einfach Heilung oder Aufklappen vorbestehender Läsionen sein). Pathologische Frakturen, neue Kompressionsfrakturen oder Komplikationen von Knochenmetastasen wurden nicht als Krankheitsprogression gewertet, sofern nicht eines der genannten Kriterien erfüllt war. Für die Analysen vom PFS werden die Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten und keine Krankheitsprogression aufwiesen, zum letzten bekannten Datum der progressionsfreien Beurteilung zensiert. Für die Analysen von PFS2 wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben waren und bei denen keine zweite objektive Krankheitsprogression bekannt war, zum

Studie	Operationalisierung
	letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren und keine zweite objektive Krankheitsprogression aufwiesen. <u>Sensitivitätsanalyse:</u> Es wurde eine stratifizierte Sensitivitätsanalyse für PFS (gemäß Prüfarzt) durchgeführt. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsvariablen Vorhandensein von viszerale Metastasen (IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren (IWRS) und Region sowie Behandlung als Kovariable geschätzt. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet. Als Sensitivitätsanalyse wird zusätzlich das progressionsfreie Überleben gemäß BIRC erhoben. Das progressionsfreie Überleben gemäß BIRC wird auf die gleiche Weise definiert wie der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens und auch die statistischen Analysen erfolgen anhand der oben genannten Methodik. Für die BIRC-Analyse werden Bildgebungsdaten von allen randomisierten Patienten gemäß RECIST-Version 1.1 gesammelt und überprüft. Das durch das BIRC bewertete progressionsfreie Überleben zielt darauf ab, die Zuverlässigkeit des Behandlungseffekts basierend auf dem vom Prüfarzt bewerteten progressionsfreien Überleben zu evaluieren. <i>Folgende Analysen werden im Hauptteil von Modul 4 dargestellt:</i> - Zeit bis zur Progression (gemäß Prüfarzt) (unstratifizierte Hauptanalyse) - Zeit bis zur Progression (gemäß Prüfarzt) (stratifizierte Sensitivitätsanalyse) <i>Folgende Analysen werden im Anhang 4-G dargestellt:</i> - Zeit bis zur Progression (gemäß BIRC) - Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod <u>Population:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation). Die Ergebnisse werden separat für Teilpopulation a1 und b1 dargestellt.
Abkürzungen: BIRC: Verblindetes Review-Komitee; CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ESR1: Östrogenrezeptor 1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; IWRS: Interactive Web Response System	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMBER-3	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-44 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Entsprechend erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)	23/30 (76,7)	11,1 [4,67; 13,50]	21/23 (91,3)	5,7 [2,00; 7,33]	0,51 [0,28; 0,95] 0,031
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

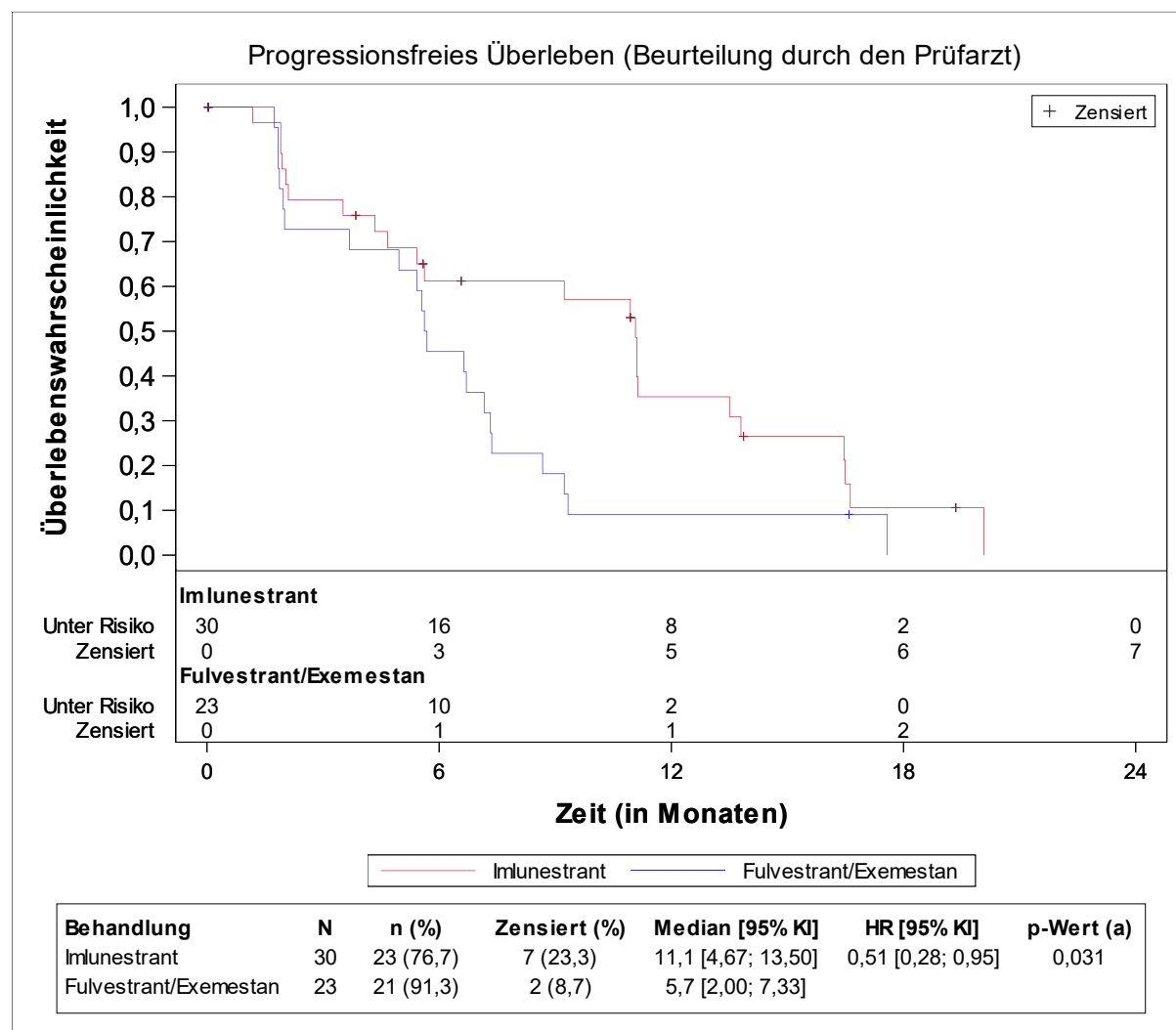


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Tabelle 4-46: Ergebnisse Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium – Sensitivitätsanalyse

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) - stratifizierte Analyse	23/30 (76,7)	11,1 [4,67; 13,50]	21/23 (91,3)	5,7 [2,00; 7,33]	0,42 [0,19; 0,90] 0,021
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten; 2: Aus stratifiziertem Log-rank-Test mit den Stratifizierungsvariablen Vorhandensein von viszerale Metastasen (IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK 4/6 Inhibitoren (IWRS) und Region Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit den Stratifizierungsvariablen Vorhandensein von viszerale Metastasen (IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK 4/6 Inhibitoren (IWRS) und Region sowie Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer deutlich verlängerten Zeit bis zur Progression oder Tod im Imlunestrant-Arm im Vergleich zur Therapie mit Fulvestrant/Exemestan. Die mediane Zeit bis zur Progression oder Tod beträgt zum Datenschnitt unter Imlunestrant 11,1 Monate und unter Fulvestrant/Exemestan 5,7 Monate. Das Risiko einer Progression war um 49% reduziert. Die stratifizierte Sensitivitätsanalyse zum PFS gemäß Prüfarzt bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Auch die Analyse zum PFS (gemäß BIRC) sowie zum Endpunkt Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod zeigen vergleichbare statistisch signifikante Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)	96/108 (88,9)	5,5 [3,68; 5,65]	82/95 (86,3)	3,7 [3,58; 5,22]	0,64 [0,47; 0,88] 0,005
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

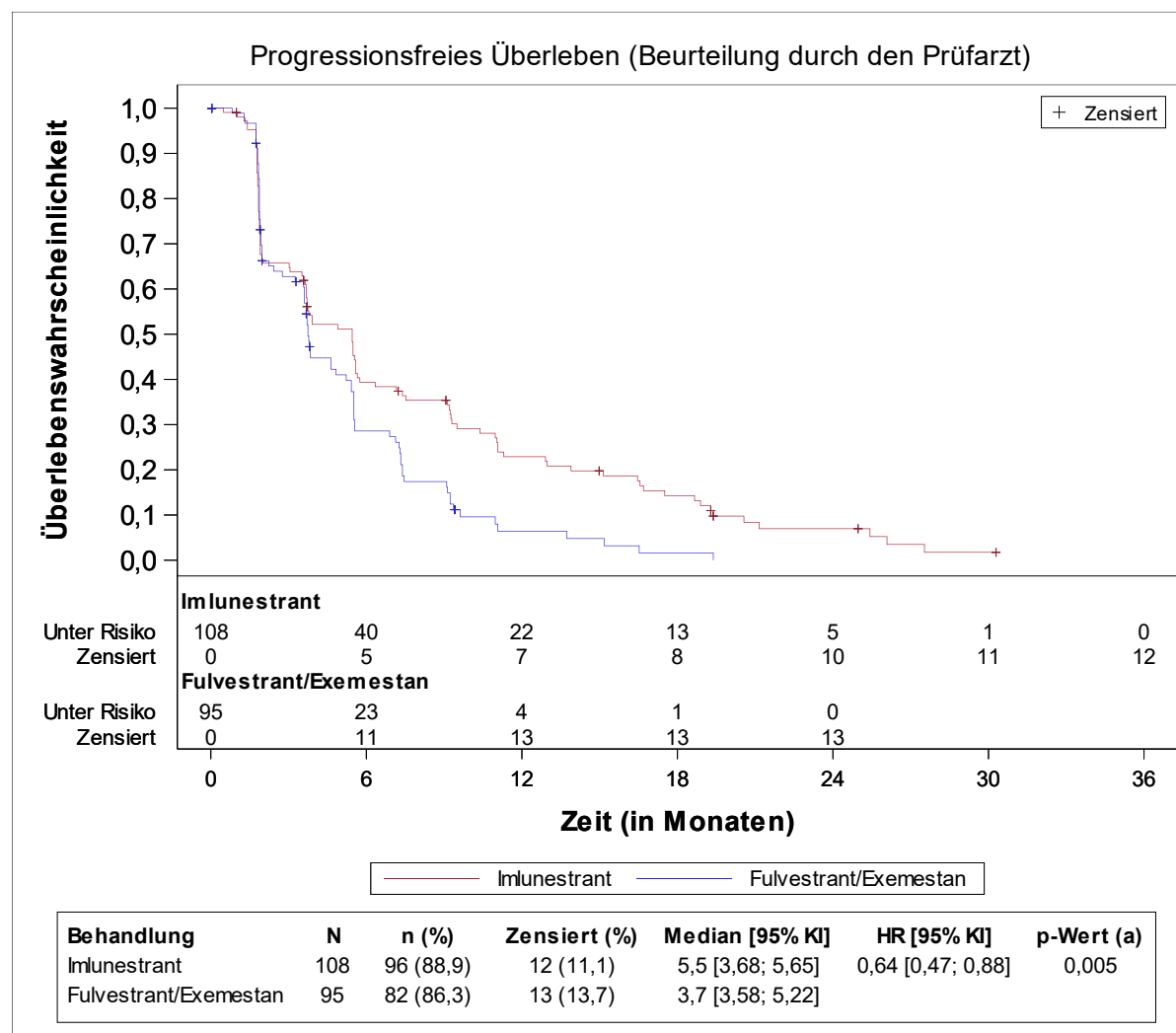


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Zeit bis zum Tod – in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium – Sensitivitätsanalyse

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Überlebenszeit ¹ [95% KI]	
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) - stratifizierte Analyse	96/108 (88,9)	5,5 [3,68; 5,65]	82/95 (86,3)	3,7 [3,58; 5,22]	0,68 [0,49; 0,94] 0,018
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten; 2: Aus stratifiziertem Log-rank-Test mit den Stratifizierungsvariablen Vorhandensein von viszerale Metastasen (IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK 4/6 Inhibitoren (IWRS) und Region Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit den Stratifizierungsvariablen Vorhandensein von viszerale Metastasen (IWRS), vorangegangener Behandlung mit CDK 4/6 Inhibitoren (IWRS) und Region sowie Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) mit einer deutlich verlängerten Zeit bis zur Progression oder Tod im Imlunestrant-Arm im Vergleich zur Therapie mit Fulvestrant/Exemestan. Die mediane Zeit bis zur Progression oder Tod betrug unter Imlunestrant 5,5 Monate und unter Fulvestrant/Exemestan 3,7 Monate. Das Risiko für einen Progress war um 36% reduziert. Die stratifizierte Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen

Studie	Operationalisierung
EMBER-3	Die Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Entwicklung neuer Knochenmetastasen oder einer eindeutigen Progression der aktuellen Knochenläsionen. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand von Knochenszintigraphie, die wiederholt wurde, wenn ein vollständiges Ansprechen bei der Zielerkrankung festgestellt oder eine Progression im Knochen vermutet wurde. Bei Patienten mit neuen Läsionen, die durch die Knochenszintigraphie nach Baseline identifiziert wurden, wurde eine gezielte Beurteilung durch Röntgen, CT-Scan mit Knochenfenstern oder MRT durchgeführt, um die Befunde zu bestätigen. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Bewertung wurde zu Baseline und dann relativ zu Tag 1 des ersten Zyklus alle 24 Wochen (± 4 Tage) durchgeführt, bis zur radiologischen Krankheitsprogression, zum Tod, zum Beginn einer neuen Krebstherapie oder bis zum Abschluss der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Messung zu Baseline konnte bis zu 45 Tage vor Tag 1 des ersten Zyklus durchgeführt werden. <u>Statistische Methodik:</u> Die Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen wurde für jeden Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst und zwischen den beiden Armen mit dem Log-Rank-Test verglichen. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Der präsentierte p-Wert wurde zweiseitig berechnet. Patienten ohne bekannten Progress der Knochenmetastasen wurden zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Tumor-Beurteilung zensiert. <i>Folgende Analysen werden im Hauptteil von Modul 4 dargestellt:</i> - Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen <u>Population:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation). Die Ergebnisse werden separat für Teilpopulation a1 und b1 dargestellt. Abkürzungen: CT: Computertomographie; ESR1: Östrogenrezeptor 1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMBER-3	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-50 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Entsprechend erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen wurde demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Progress der Knochenmetastasen	7/30 (23,3)	20,1 [10,94; NE]	4/23 (17,4)	NE [NE; NE]	0,82 [0,22; 3,02] 0,768
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

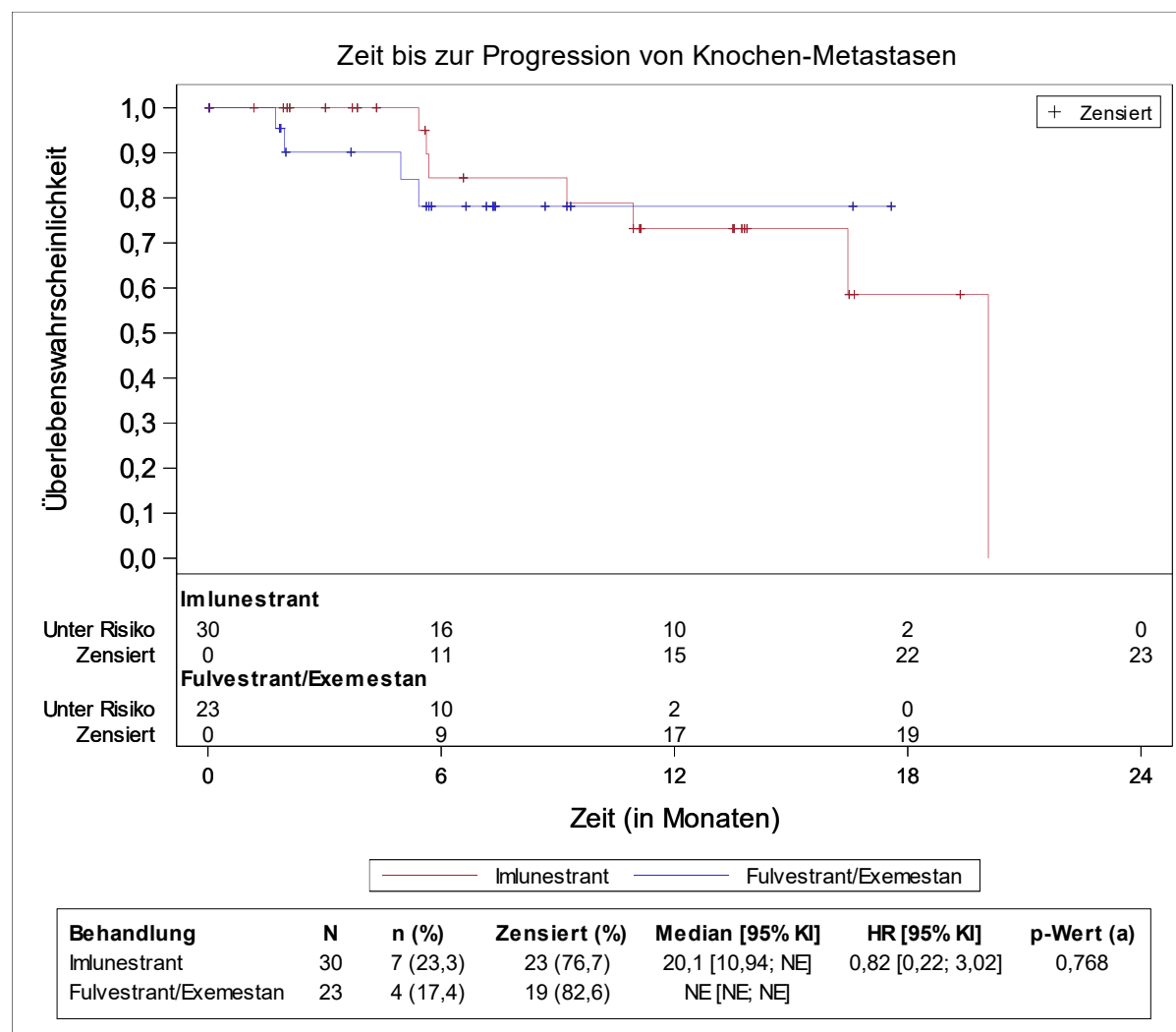


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen – in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für den Endpunkt Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Imlunestrant und Fulvestrant/Exemestan.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Progress der Knochenmetastasen	32/108 (29,6)	16,7 [11,07; 26,09]	27/95 (28,4)	9,2 [7,13; 19,52]	0,63 [0,37; 1,07] 0,083
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

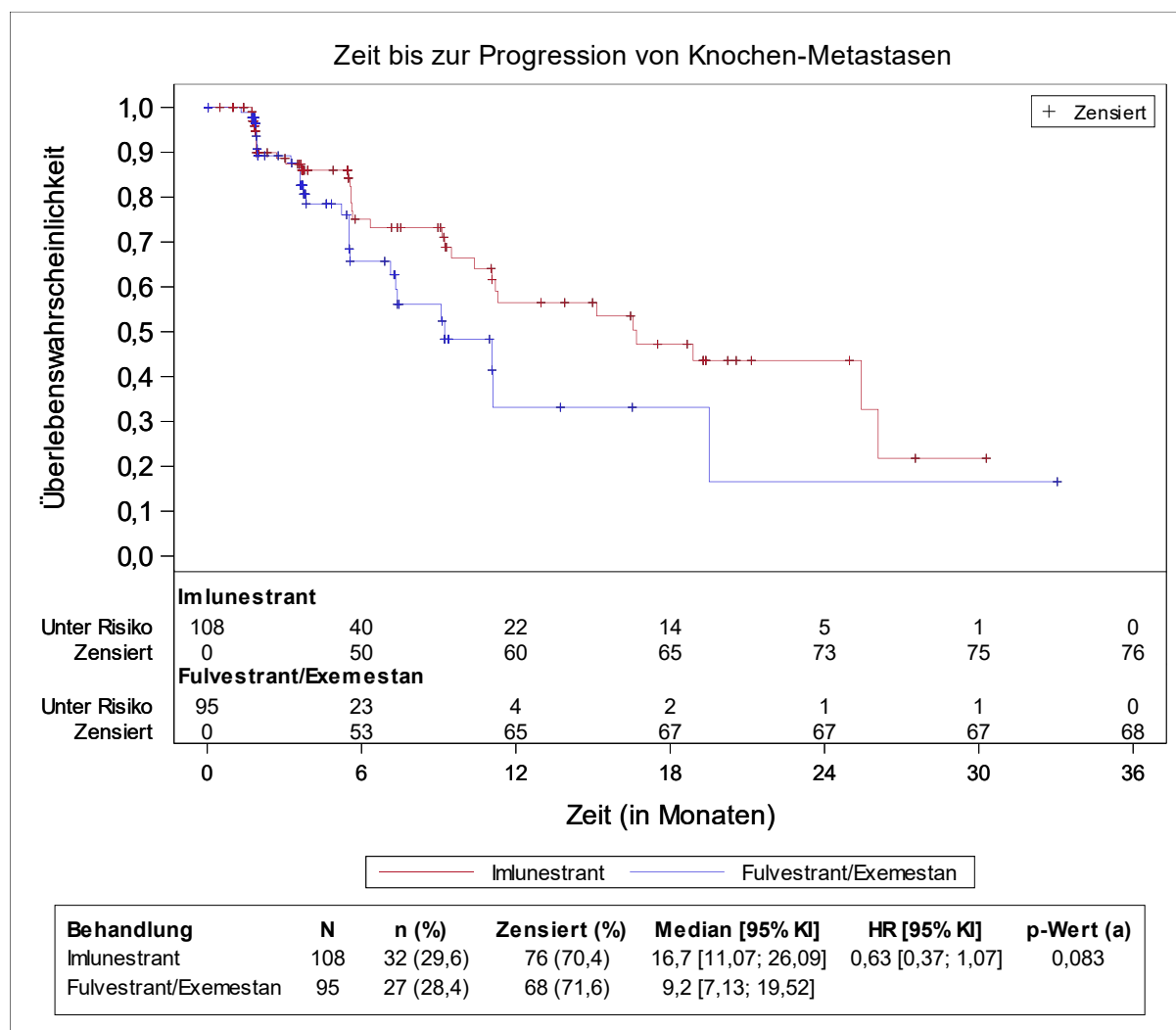


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen – in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für den Endpunkt Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Imlunestrant und Fulvestrant/Exemestan.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
EMBER-3	Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Chemotherapie nach Absetzen der Studienbehandlung (Imlunestrant und Kontrollarm). <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde über die Dauer der Studienbehandlung und zum Follow-up nach Studienabbruch erhoben. Während des Langzeit-Follow-ups wurde der Endpunkt ca. alle 12 Wochen (± 14 Tage) erhoben. <u>Statistische Methodik:</u> Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde für jeden Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst und zwischen den beiden Armen mit dem Log-Rank-Test verglichen. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Der präsentierte p-Wert wurde zweiseitig berechnet. Patienten, die vor Beginn der Chemotherapie verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. <i>Folgende Analysen werden im Hauptteil von Modul 4 dargestellt:</i> - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie <u>Population:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation). Die Ergebnisse werden separat pro Teilpopulation a1 und b1 dargestellt.
Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor 1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMBER-3	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-54 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Entsprechend erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	7/30 (23,3)	NE [14,69; NE]	9/23 (39,1)	22,4 [9,46; NE]	0,61 [0,23; 1,65] 0,326
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

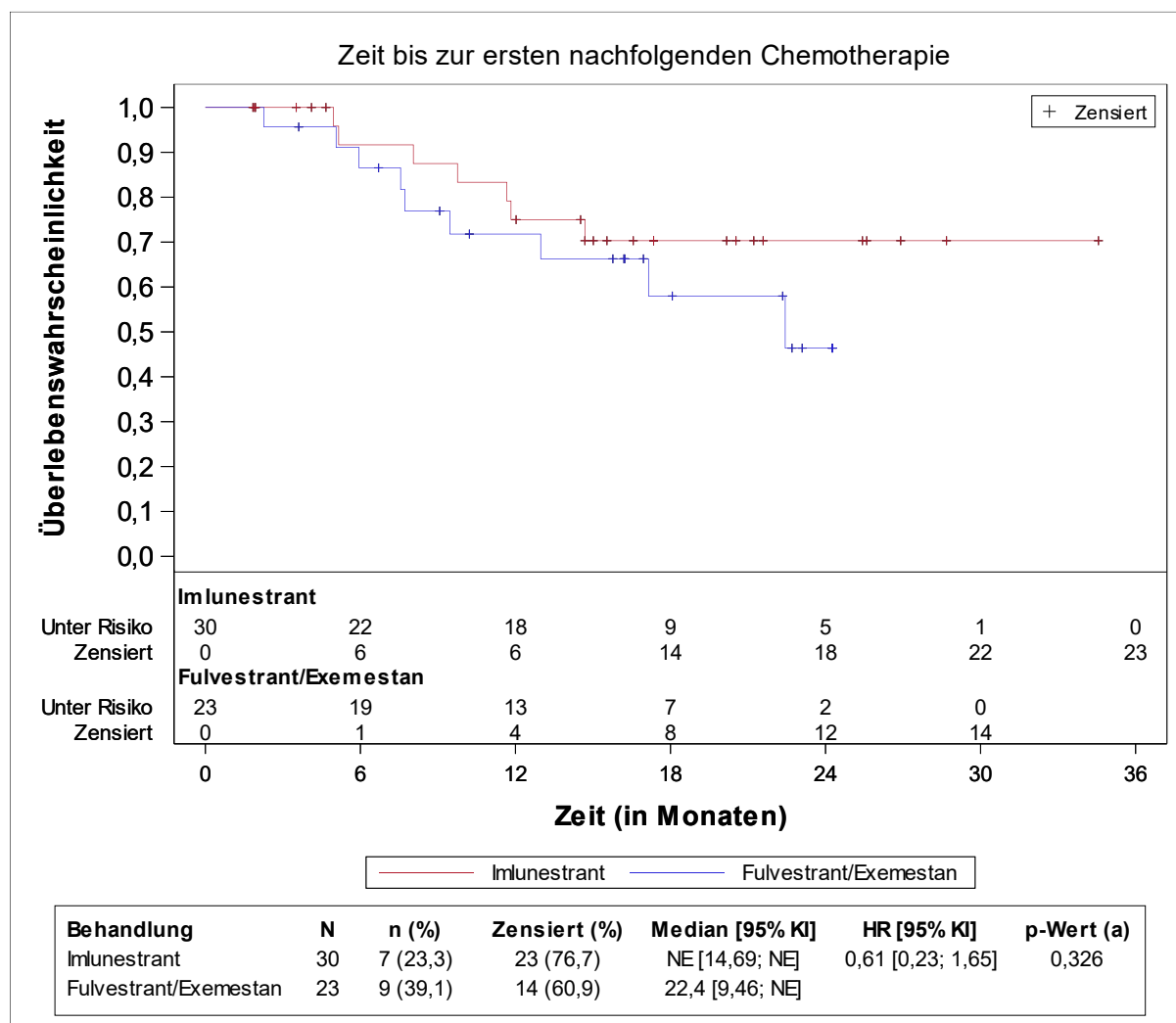


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Imlunestrant und Fulvestrant/Exemestan.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	60/108 (55,6)	13,0 [8,18; 17,12]	63/95 (66,3)	7,7 [5,68; 11,60]	0,69 [0,48; 0,98] 0,036
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

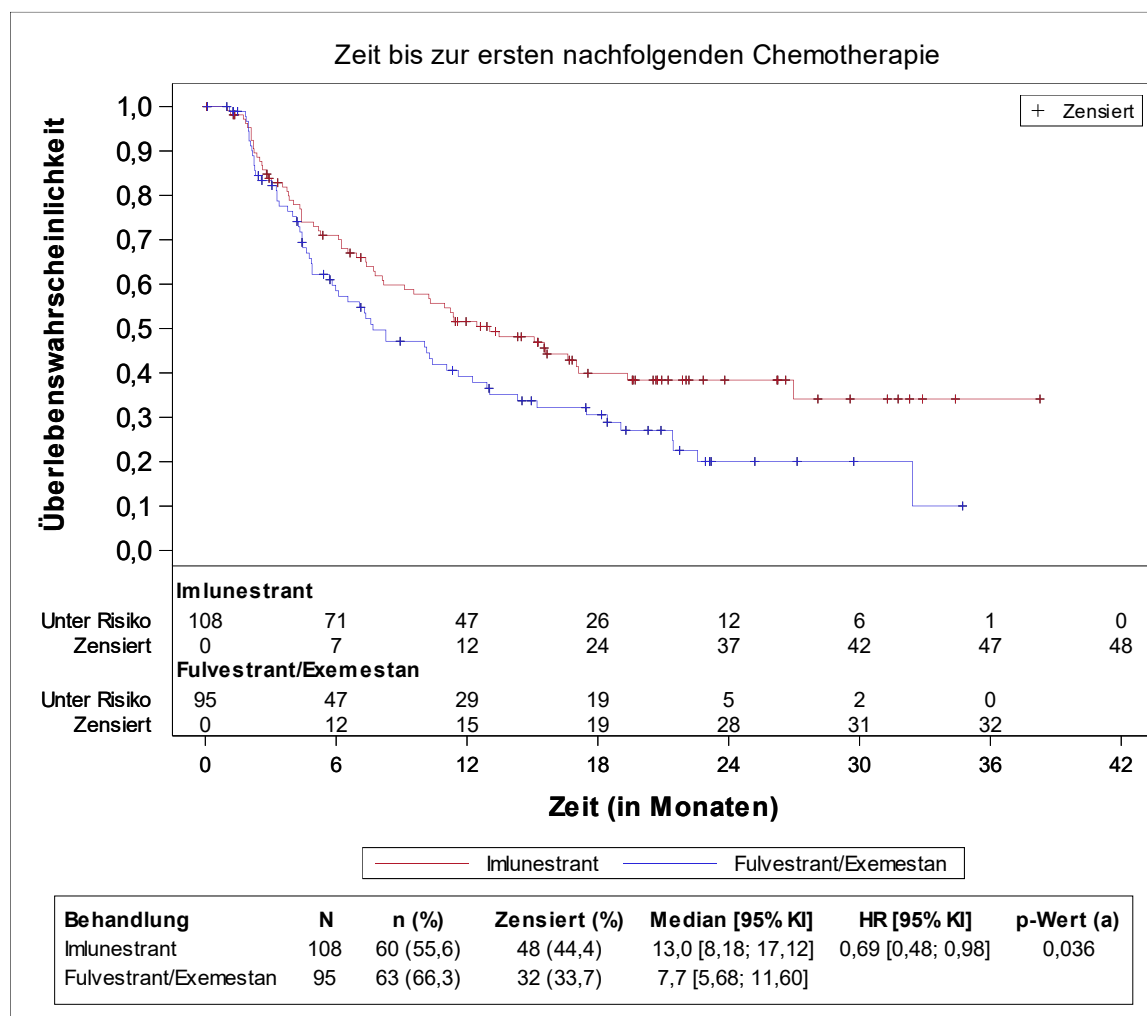


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant. Das Risiko einer nachfolgenden Chemotherapie war unter Imlunestrant um 31% reduziert.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Zeit bis zur Progression im ZNS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Zeit bis zur Progression im ZNS

Studie	Operationalisierung
EMBER-3	Der Endpunkt Zeit bis zur Progression im zentralen Nervensystem (ZNS) wurde post hoc erhoben. Eine Bildgebung des Gehirns erfolgte zu Baseline für alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen. Für Patienten ohne vorherige Gehirnmetastasen war dazu entweder eine CT oder eine MRT des Gehirns erforderlich. Für Patienten ohne Gehirnmetastasen, wie durch die Baseline-Bewertungen bestätigt, war während der Studie keine Bildgebung erforderlich, und die Studienzentren konnten den lokalen/institutionellen Versorgungsstandards folgen. Für Patienten mit behandelten Gehirnmetastasen war eine kontrastverstärkte Gehirn-MRT bevorzugt; wenn jedoch ein Kontrastmittel für die MRT kontraindiziert ist, waren MRT (ohne Kontrast) oder Gehirn-CT (empfohlen mit Kontrast) akzeptabel. Für Patienten mit vorherigen Gehirnmetastasen wurde eine Bildgebung parallel zu den RECIST-Erhebungszeitpunkten wiederholt. <u>Statistische Methoden</u> Die Inzidenzraten mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen nach sechs Monaten und zwölf Monaten wurden für alle Patienten in der Studie mit Krankheitsprogression im ZNS entweder als neue ZNS-Rezidive oder als Progression der Baseline-ZNS-Läsionen durch Bildgebung geschätzt. Kumulative Inzidenzfunktionen wurden verwendet, um die ursachenadjustierten Inzidenzraten unter Berücksichtigung von konkurrierenden Risikoereignissen (d.h. Nicht-ZNS-Progression und Tod) und ursachenspezifischen Hazard-Ratios (mit 95% KI) zu schätzen. <i>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</i> - Zeit bis zur Progression im ZNS - Zeit bis zum ersten Ereignis mit PFS Zensierung (Kumulative Inzidenz Rate) <u>Population:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation). Die Ergebnisse werden separat pro Teilpopulation a1 und b1 dargestellt. Abkürzungen: CT: Computertomographie; ESR1: Östrogenrezeptor 1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ZNS: Zentrales Nervensystem

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Progression im ZNS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMBER-3	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-58 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Entsprechend erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Zeit bis zur Progression im ZNS wurde demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Progression im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Progression im ZNS	0/30 (0,0)	NE [NE; NE]	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]	NE

Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem.

1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt.

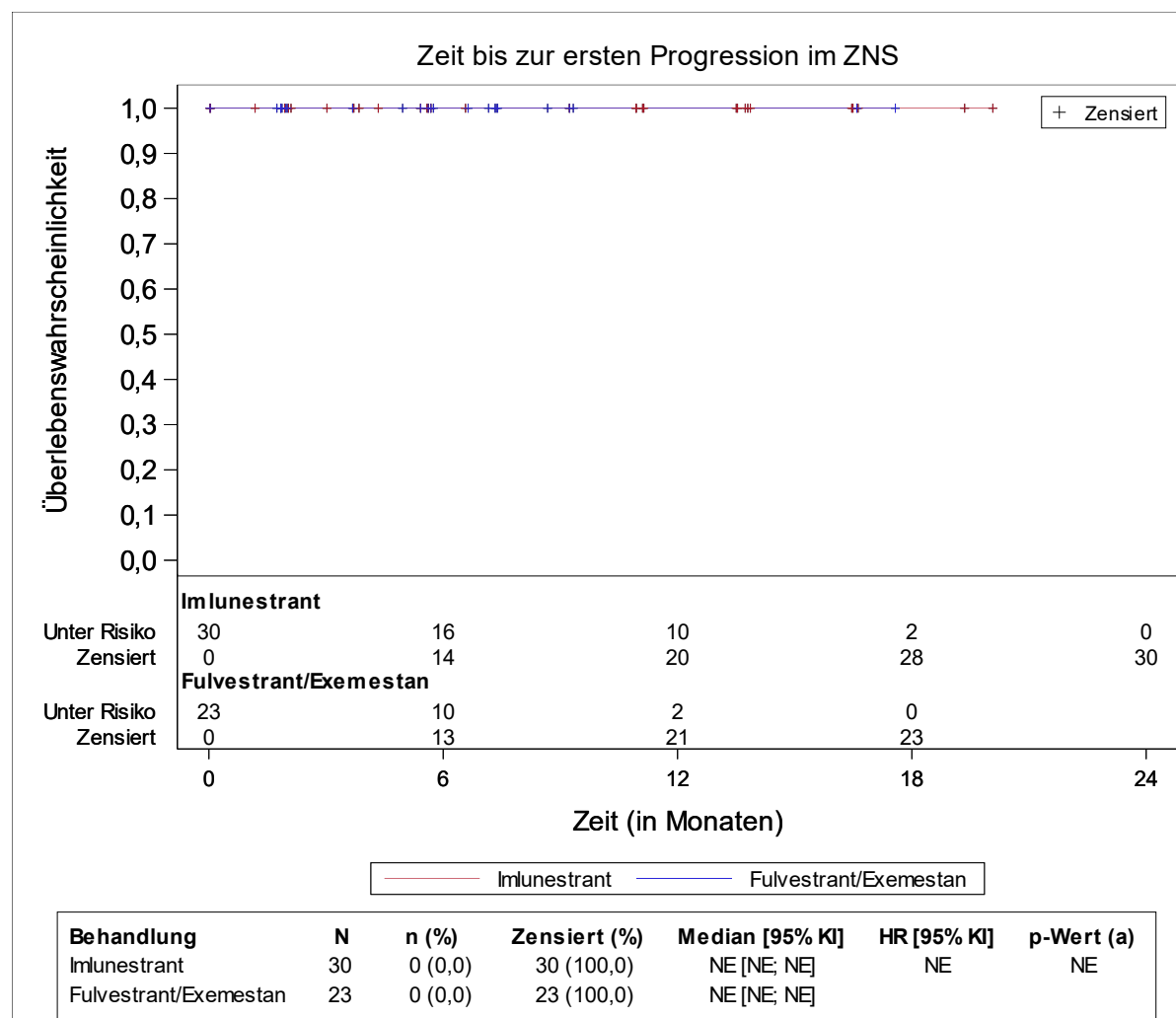


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für Progression im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Progression im ZNS – Zeit bis zum ersten Ereignis mit PFS-Zensurierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

	Imlunestrant (N=30)	Fulvestrant/ Exemestan (N=23)
Kumulative Inzidenz Rate [95% KI]		
Monat 6	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Monat 12	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Monat 18	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Monat 24	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Ursachenspezifische HR [95% KI] p-Wert ¹		1,00 [1,00; 1,00] NE
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem. 1: Aus dem unstratifizierten Gray's-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Der Gray's-Test beruht auf kumulativen Inzidenzfunktionen mit Progression im ZNS als Ereignis, Tod ohne krankheitsbedingte Verschlechterung sowie Verschlechterungen, die nicht dem ZNS zugeschrieben wurden, als konkurrierende Ereignisse, und keine Dokumentierung einer Progression im ZNS als Zensurierung. Keine Ereignisse für die gewählte Teilpopulation.		

In der Teilpopulation a1 traten in beiden Studienarmen keine Progressionen im ZNS auf.

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Progression im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Progression im ZNS	3/108 (2,8)	NE [20,57; NE]	7/95 (7,4)	NE [9,63; NE]	0,23 [0,06; 0,96] 0,030
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					



Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für Progression im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Progression im ZNS – Zeit bis zum ersten Ereignis mit PFS-Zensurierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

	Imlunestrant (N=108)	Fulvestrant/ Exemestan (N=95)
Kumulative Inzidenz Rate [95% KI]		
Monat 6	0,02 [0,00; 0,06]	0,06 [0,02; 0,12]
Monat 12	0,02 [0,00; 0,06]	0,08 [0,04; 0,16]
Monat 18	0,02 [0,00; 0,06]	0,08 [0,04; 0,16]
Monat 24	0,03 [0,01; 0,09]	NE [NE; NE]
Ursachenspezifische HR [95% KI] p-Wert ¹		0,19 [0,04; 0,92] 0,046
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem. 1: Aus dem unstratifizierten Gray's-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Der Gray's-Test beruht auf kumulativen Inzidenzfunktionen mit Progression im ZNS als Ereignis, Tod ohne krankheitsbedingte Verschlechterung sowie Verschlechterungen, die nicht dem ZNS zugeschrieben wurden, als konkurrierende Ereignisse, und keine Dokumentierung einer Progression im ZNS als Zensurierung. Quelle: [3]		

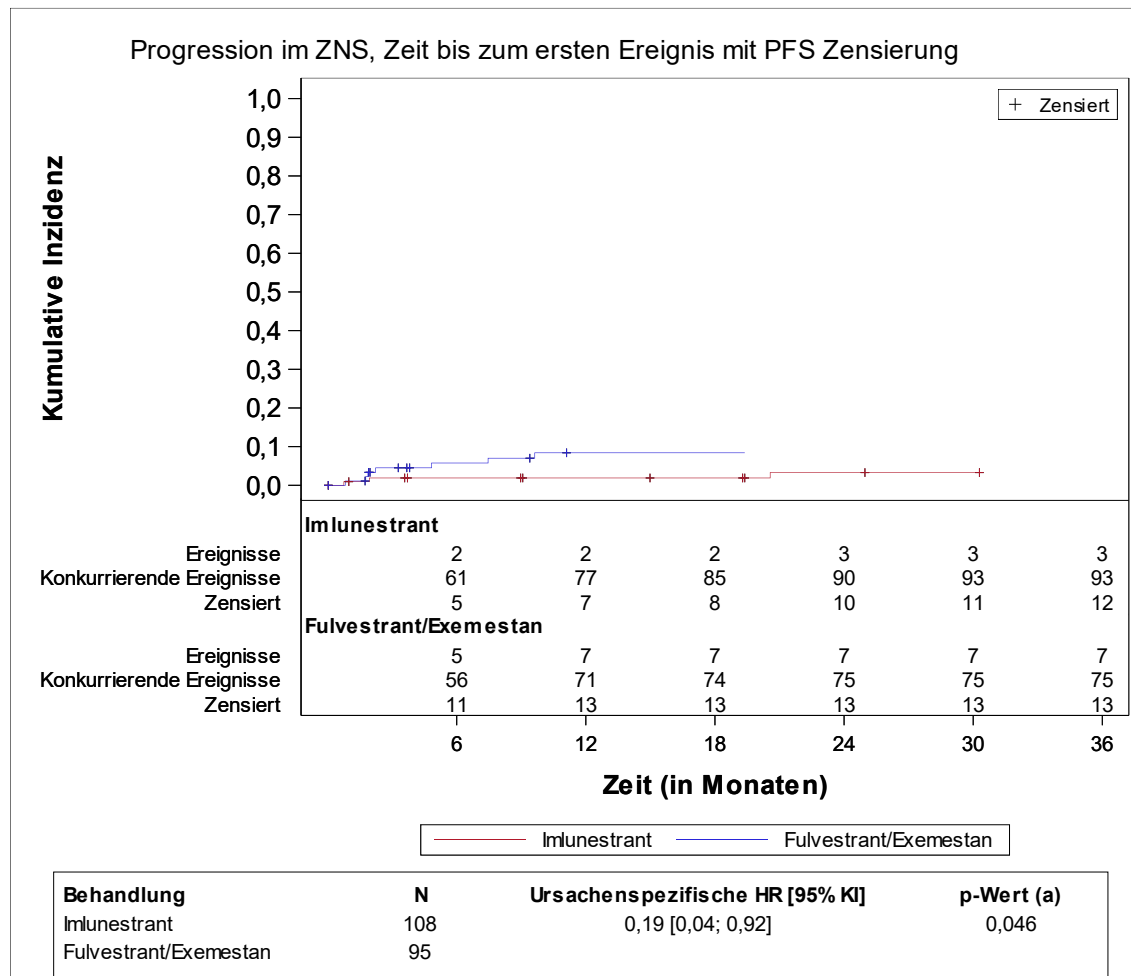


Abbildung 4-13: Kumulative Inzidenz für Progression im ZNS, Zeit bis zum ersten Ereignis mit PFS Zensierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

In der Teilpopulation b1 zeigt sich in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für den Endpunkt Progression im ZNS ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant. Das Risiko einer Progression im ZNS war unter Imlunestrant um 77% reduziert.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Symptomatik

4.3.1.3.1.6.1 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
EMBER-3	Bei dem EORTC QLQ-C30 Version 3.0 handelt es sich um einen validierten Selbstbewertungsfragebogen bestehend aus 30 Items, der aus Multi-Item- und Single-Item-Skalen besteht. Der Fragebogen umfasst eine Skala für den globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität, fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und fünf Einzelitems. Für die Bewertung der Symptomatik werden die Symptomskalen und die Einzelitems herangezogen. Symptomskalen: - Fatigue - Übelkeit und Erbrechen - Schmerzen Einzelitems: - Dyspnoe - Schlaflosigkeit - Appetitlosigkeit - Verstopfung - Diarrhö - Finanzielle Schwierigkeiten Die Daten wurden gemäß dem EORTC QLQ-C30 Scoring-Manual ausgewertet. Alle Skalen und Einzelitems wurden linear auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei ein hoher Wert auf einer Symptomskala oder einem Einzelitem ein hohes Maß an Symptomen darstellt. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Der EORTC QLQ-C30 wurde an Tag 1 des ersten Zyklus vor Verabreichung der Studienmedikation und anschließend alle 8 Wochen sowie zum Kurzzeit-Follow-up erhoben. <u>Statistische Methodik:</u> Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet. Für jede Skala wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung keine Verschlechterung hatten, wurden zum Zeitpunkt letzten Bewertung dieser Skala zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<i>Folgende Analysen werden im Hauptteil von Modul 4 dargestellt:</i> - Rücklaufquoten für alle oben genannten Skalen des EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für alle oben genannten Skalen des EORTC QLQ-C30 <i>Folgende Analysen werden im Anhang 4-G dargestellt:</i> - Veränderung gegenüber Baseline für alle oben genannten Skalen des EORTC QLQ-C30 unter Berücksichtigung der Visiten, an denen mindestens 25% der Patientinnen jedes Behandlungsarms Werte für Veränderung gegenüber Baseline haben - Zusammenfassende Statistik (deskriptiv) für alle oben genannten Skalen des EORTC QLQ-C30 <u>Population:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der PRO-auswertbaren Population (ITT) (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation). Die Ergebnisse werden separat pro Teilpopulation a1 und b1 dargestellt.
Abkürzungen: EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor 1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMBER-3	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die

entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-64 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Entsprechend erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 wurde demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-65: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Visite	Imlunestrant (N=28) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=22) n/N (%)
Zyklus 1 ¹	23/28 (82,1)	19/22 (86,4)
Zyklus 3	21/25 (84,0)	19/20 (95,0)
Zyklus 5	18/21 (85,7)	13/16 (81,3)
Zyklus 7	15/18 (83,3)	11/13 (84,6)
Zyklus 9	12/14 (85,7)	7/8 (87,5)
Zyklus 11	12/14 (85,7)	2/3 (66,7)
Zyklus 13	9/12 (75,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 15	5/10 (50,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 17	4/5 (80,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 19	1/4 (25,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 21	0/2 (0,0)	0/0
Zyklus 23	0/1 (0,0)	0/0

Visite	Imlunestrant (N=28) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=22) n/N (%)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - -Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Anzahl der Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. ¹: Bei einigen Patientinnen wurde der Fragebogen erst nach Behandlungsbeginn ausgefüllt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten. Die Short-Term Follow-up Visite ist nicht berücksichtigt. Quelle: [3]		

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 überstiegen in der Behandlungsphase in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Ab Zyklus 15 lagen die Rücklaufquoten zum Teil unterhalb dieser Grenze im Imlunestrant-Arm, jedoch waren die Patientinnenzahlen ab diesem Zyklus bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen von wenigen Fragebögen zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Im Fulvestrant/Exemestan-Arm lag die Rücklaufquote mit Ausnahme von Zyklus 11 konstant bei $>70\%$. Ab Zyklus 21 gab es in beiden Behandlungsarmen keine Rückläufer mehr.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Appetitlosigkeit	6/28 (21,4)	NE [7,39; NE]	10/22 (45,5)	3,7 [1,94; NE]	0,38 [0,14; 1,09] 0,062
Diarrhö	11/28 (39,3)	9,2 [3,48; NE]	12/22 (54,5)	5,6 [1,91; 7,39]	0,61 [0,26; 1,42] 0,246
Dyspnoe	11/28 (39,3)	3,7 [1,94; NE]	8/22 (36,4)	3,8 [1,94; NE]	1,16 [0,46; 2,89] 0,797
Fatigue	12/28 (42,9)	5,6 [1,94; 16,62]	13/22 (59,1)	1,9 [1,91; 5,62]	0,46 [0,19; 1,08] 0,068
Finanzielle Schwierigkeiten	12/28 (42,9)	7,4 [3,48; 14,46]	8/22 (36,4)	11,1 [1,94; NE]	1,03 [0,40; 2,63] 0,959

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Verstopfung	11/28 (39,3)	11,1 [1,91; NE]	8/22 (36,4)	11,1 [1,94; NE]	0,91 [0,34; 2,46] 0,826
Schlaflosigkeit	9/28 (32,1)	14,5 [3,71; NE]	9/22 (40,9)	5,6 [1,94; NE]	0,62 [0,24; 1,62] 0,324
Übelkeit und Erbrechen	6/28 (21,4)	NE [3,71; NE]	12/22 (54,5)	3,1 [1,94; 7,39]	0,33 [0,12; 0,90] 0,019
Schmerz	12/28 (42,9)	5,6 [1,94; NE]	12/22 (54,5)	3,8 [1,94; 7,43]	0,64 [0,27; 1,48] 0,281
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

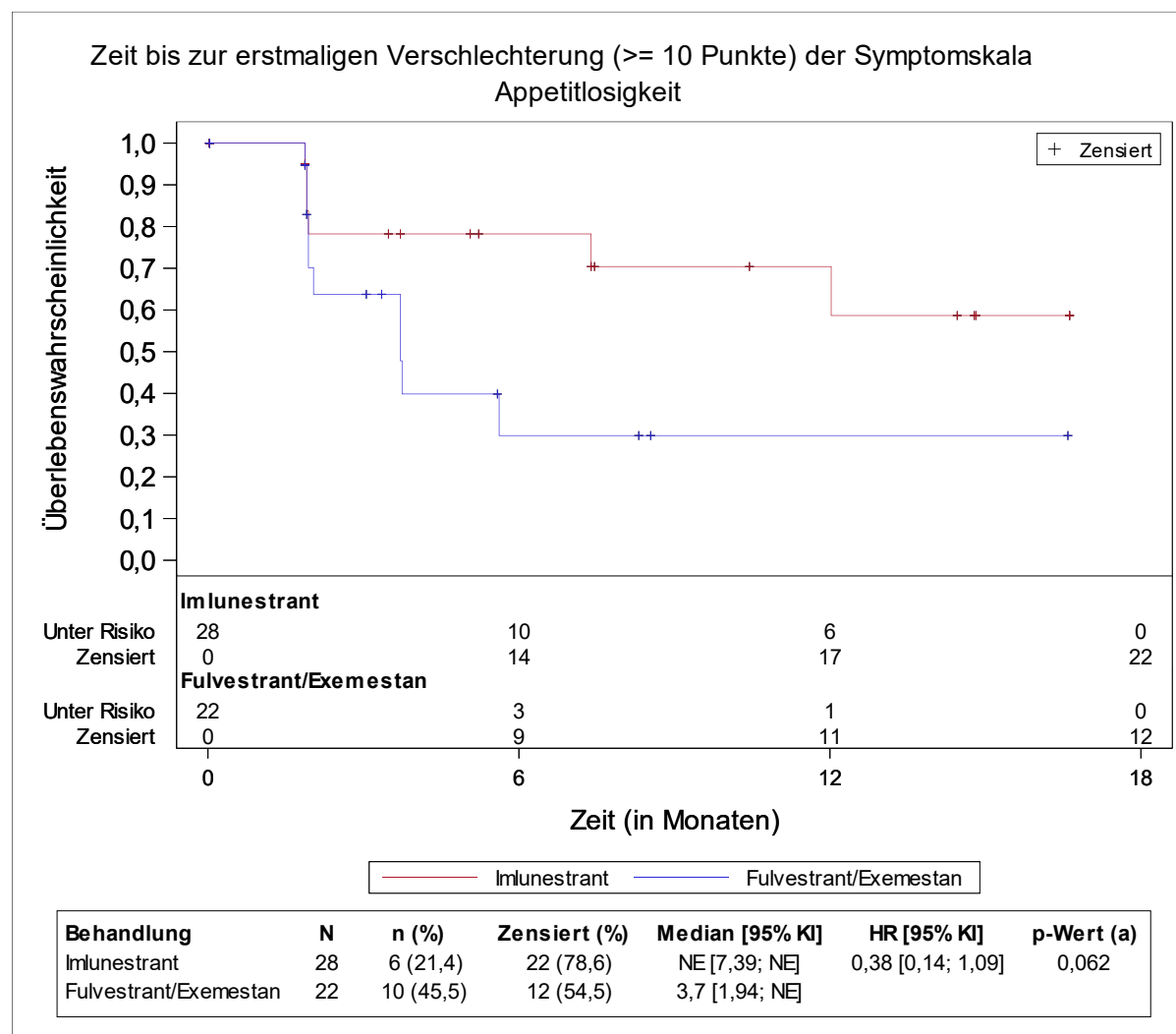


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Appetitlosigkeit), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

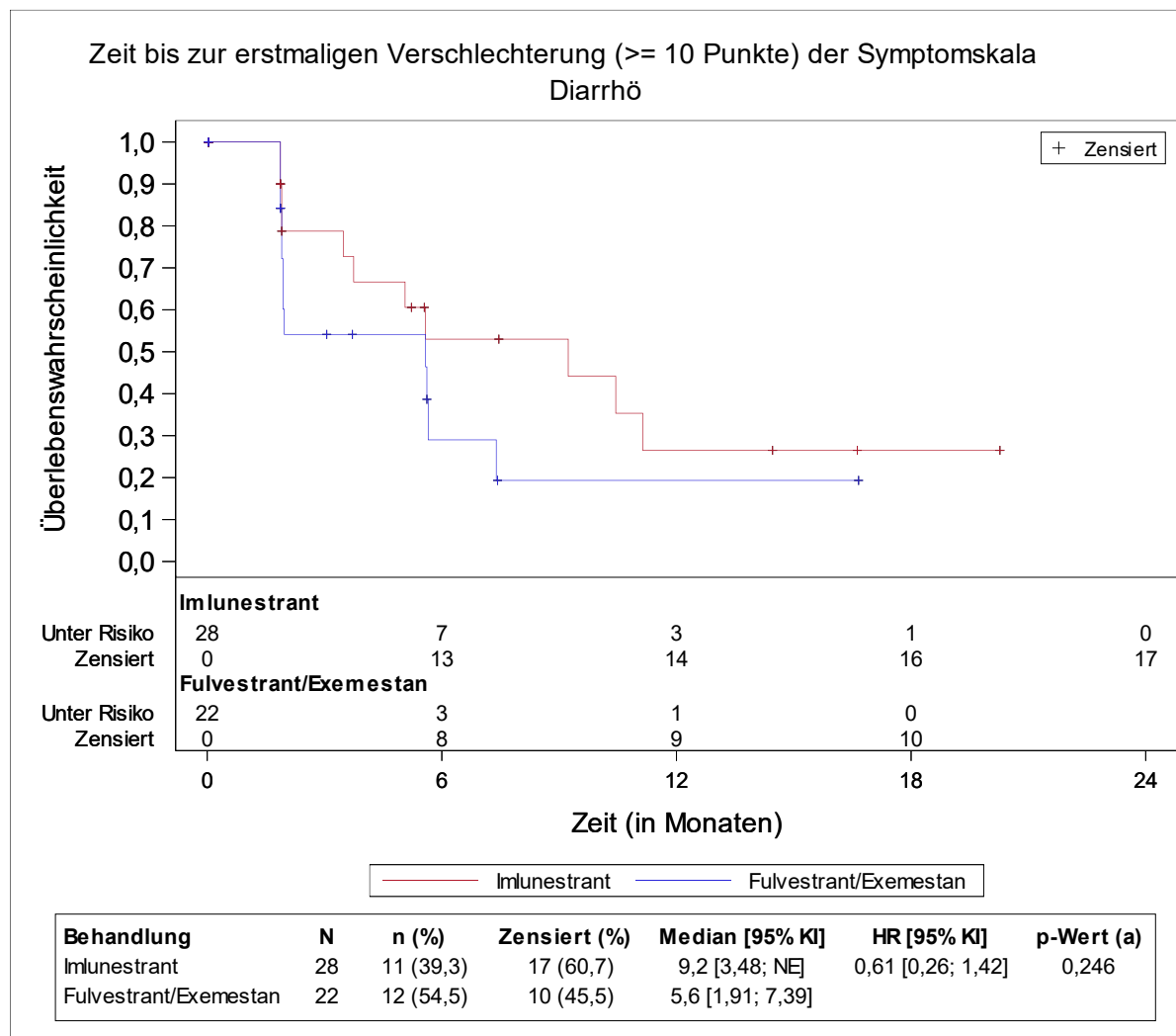


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Diarrhö), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

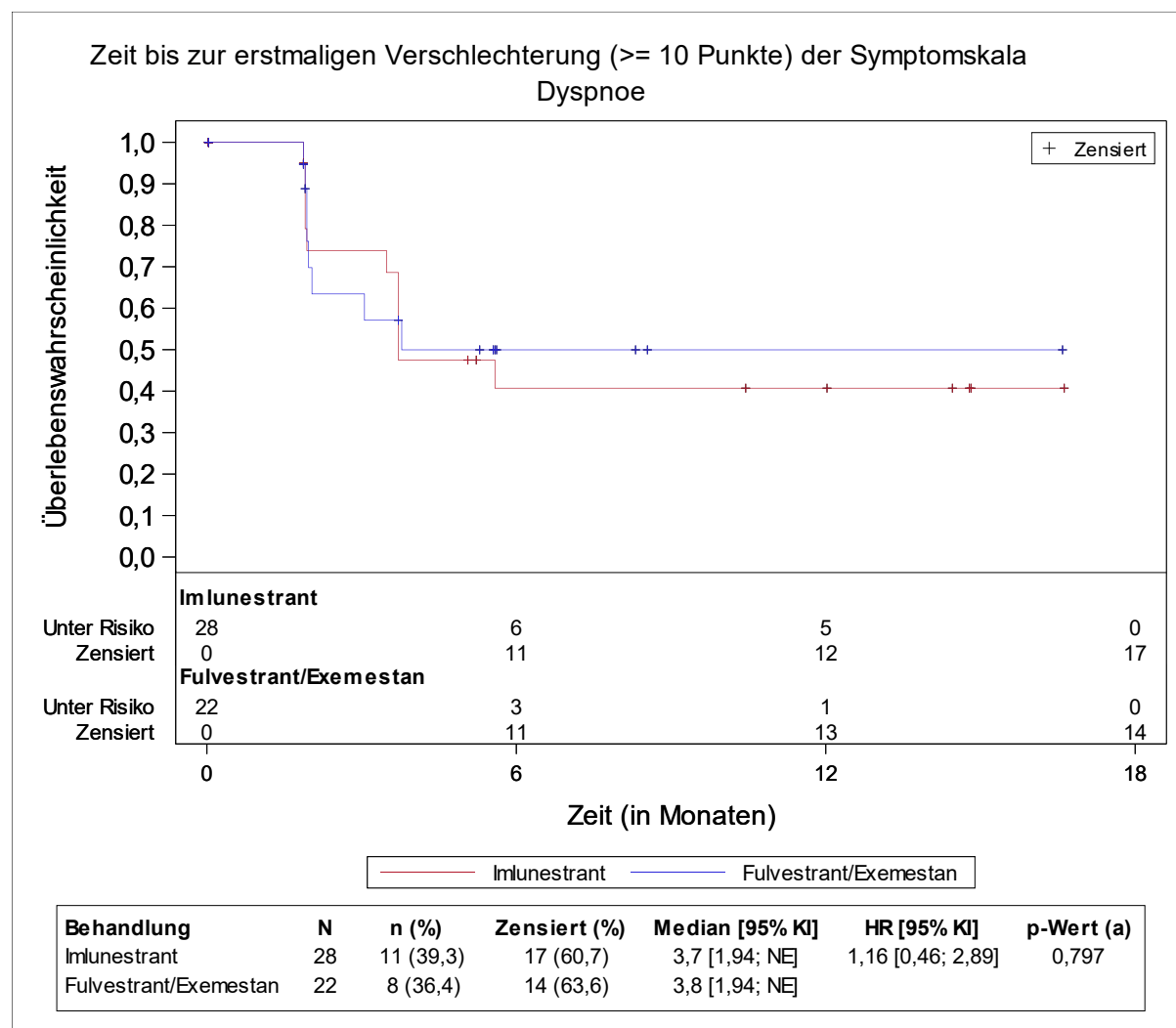


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

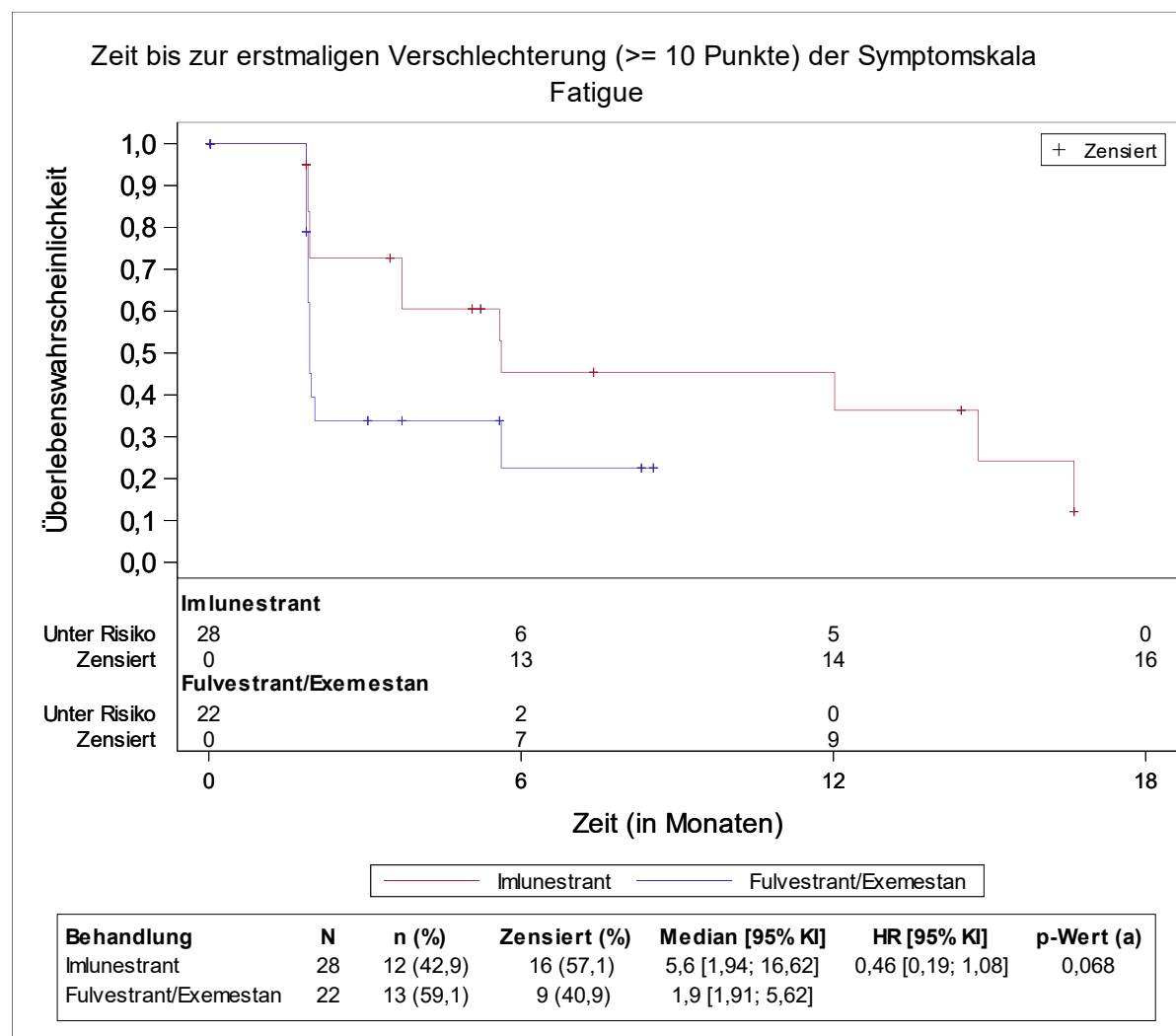


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Fatigue), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

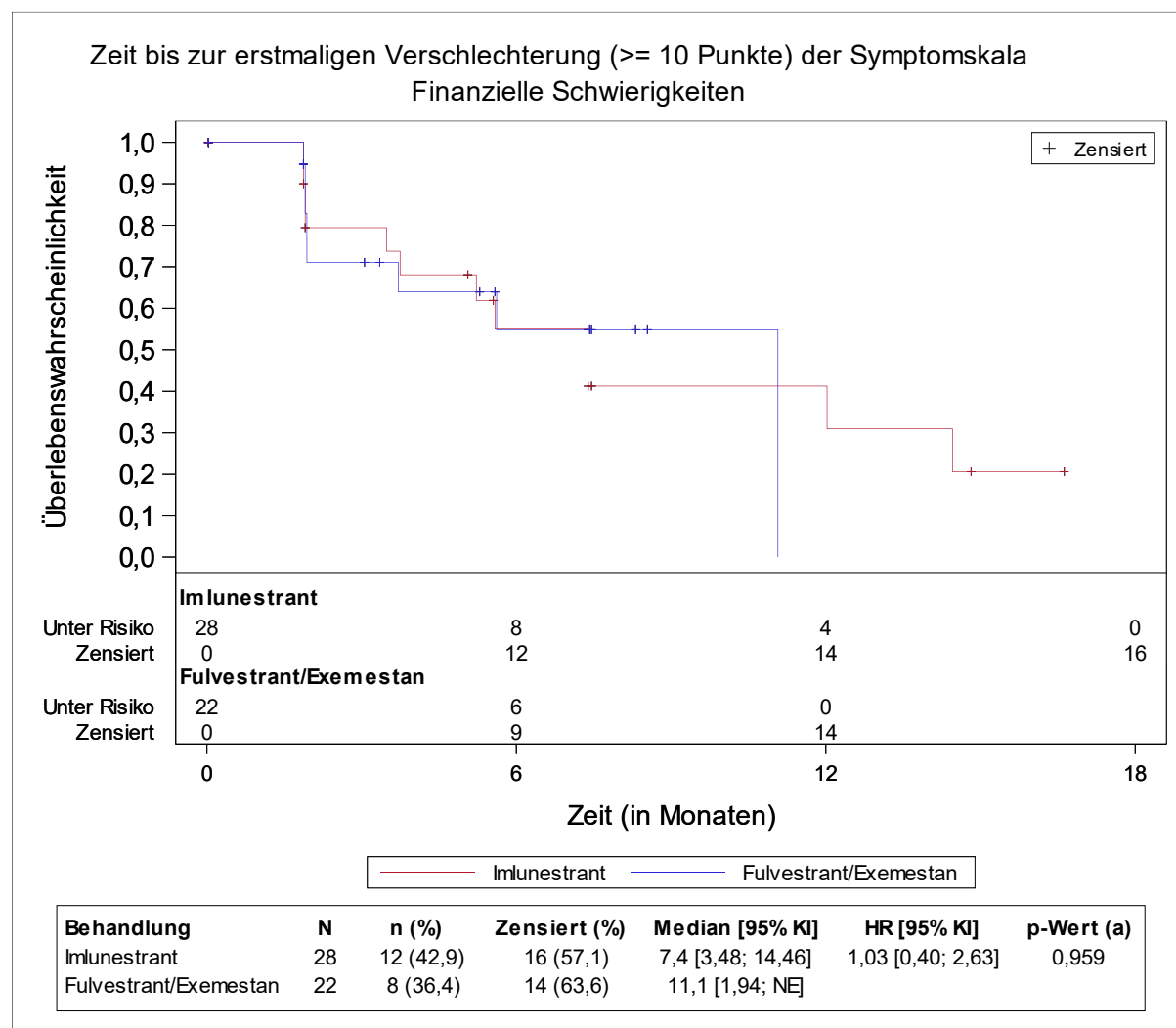


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

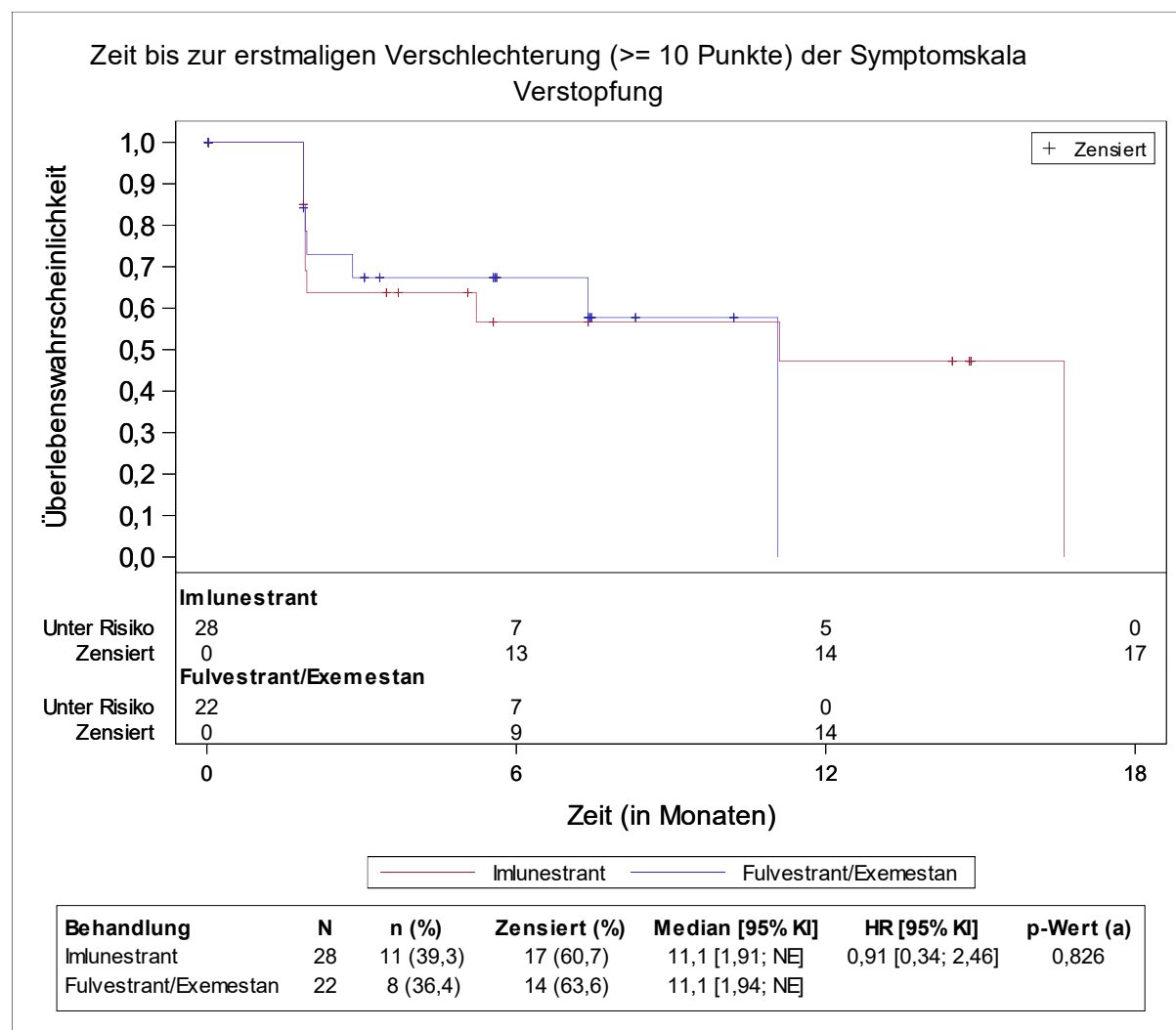


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Verstopfung), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

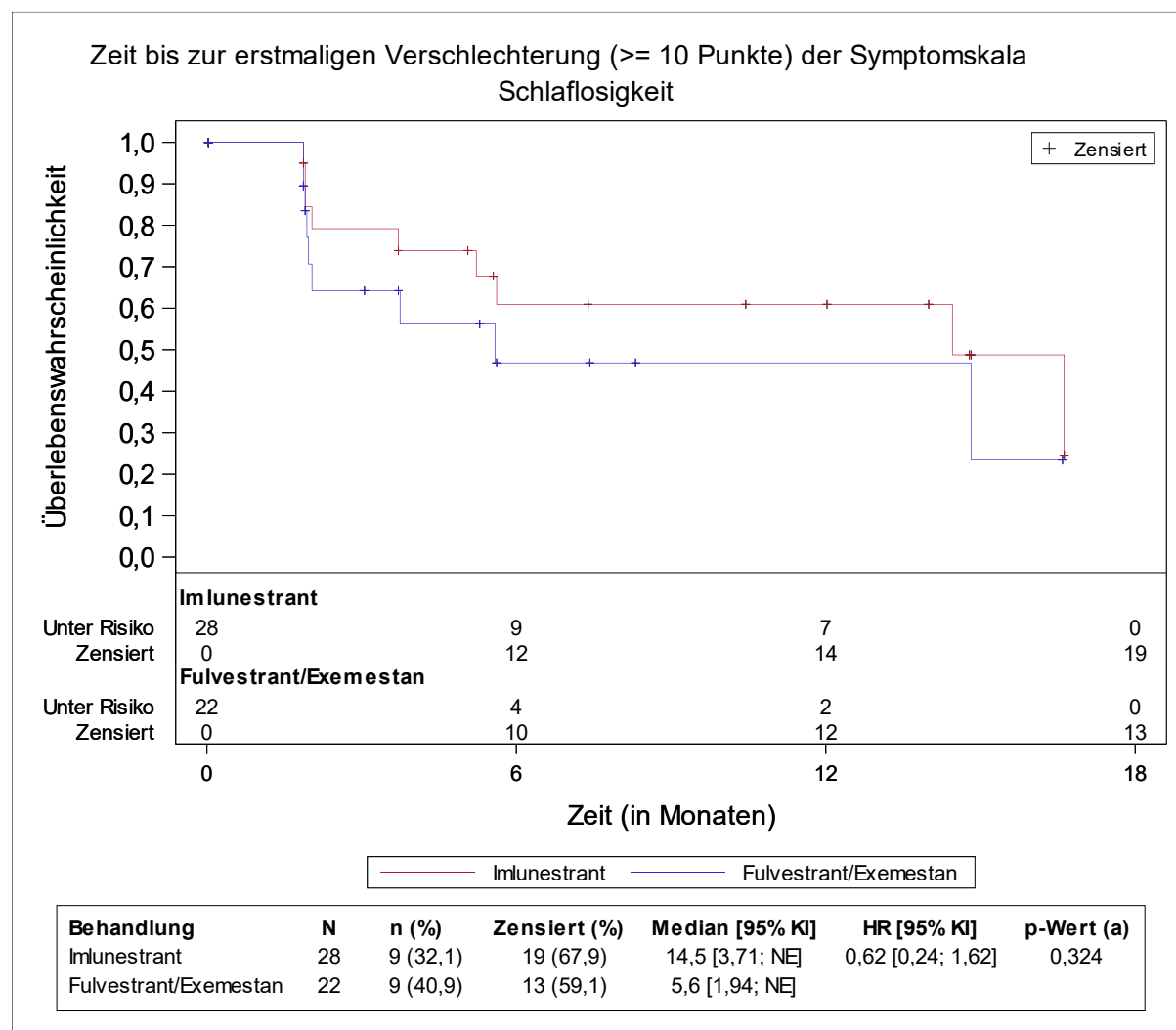


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

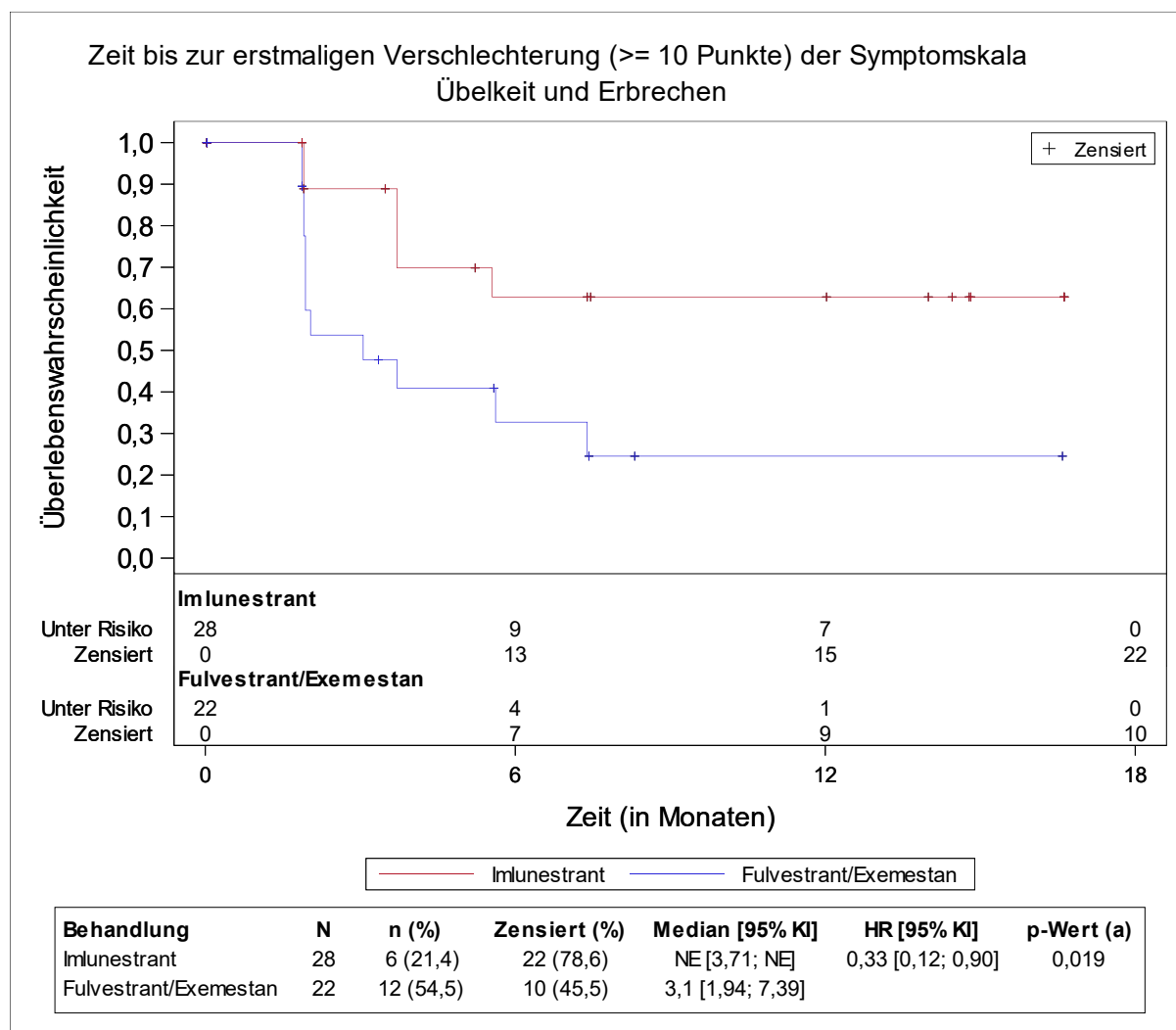


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

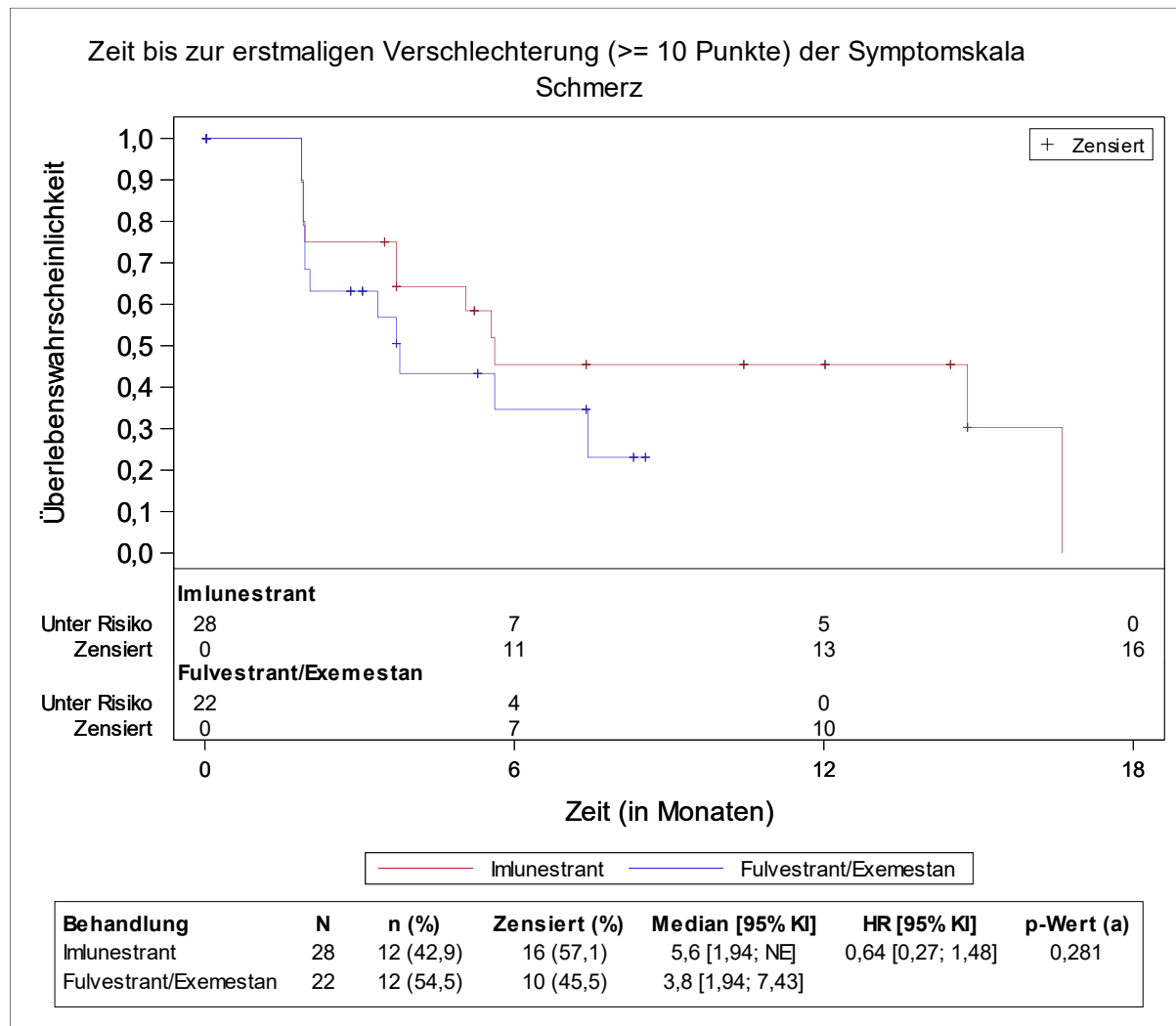


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schmerz), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich in der PRO-auswertbaren Population (ITT) (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) in der Skala „Übelkeit und Erbrechen“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant. Das Risiko einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala verringerte sich unter Imlunestrant um 67%. Alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

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

Tabelle 4-67: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Visite	Immunestrant (N=104) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=90) n/N (%)
Zyklus 1 ¹	92/104 (88,5)	77/90 (85,6)
Zyklus 3	72/84 (85,7)	65/74 (87,8)
Zyklus 5	52/60 (86,7)	38/44 (86,4)
Zyklus 7	34/45 (75,6)	22/26 (84,6)
Zyklus 9	27/38 (71,1)	13/16 (81,3)
Zyklus 11	26/32 (81,3)	8/12 (66,7)
Zyklus 13	18/23 (78,3)	3/4 (75,0)
Zyklus 15	18/21 (85,7)	3/4 (75,0)
Zyklus 17	17/20 (85,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 19	11/16 (68,8)	3/3 (100,0)
Zyklus 21	8/14 (57,1)	2/2 (100,0)
Zyklus 23	6/8 (75,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 25	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 27	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 29	3/4 (75,0)	0/1 (0,0)
Zyklus 31	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 33	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 35	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 37	0/0	1/1 (100,0)

Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.
 Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Anzahl der Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
¹: Bei einigen Patientinnen wurde der Fragebogen erst nach Behandlungsbeginn ausgefüllt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten.
 Die Short-Term Follow-up Visite ist nicht berücksichtigt.
 Quelle: [3]

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 überstiegen in der Behandlungsphase in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Zu Zyklus 21 und Zyklus 31 im Imlunestrant-Arm lagen zwar unterhalb der Akzeptanzschwelle, jedoch waren die Patientinnenzahlen ab diesem Zyklus bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen von wenigen Fragebögen zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Im Fulvestrant/Exemestan-Arm lag die Rücklaufquote mit Ausnahme von Zyklus 11 und Zyklus 29 konstant bei $>70\%$.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Appetitlosigkeit	27/104 (26,0)	14,8 [7,43; NE]	26/90 (28,9)	6,0 [3,81; 10,41]	0,59 [0,34; 1,04] 0,065
Diarrhö	27/104 (26,0)	14,8 [5,75; NE]	22/90 (24,4)	NE [5,55; NE]	0,80 [0,45; 1,43] 0,454
Dyspnoe	25/104 (24,0)	NE [7,43; NE]	18/90 (20,0)	10,4 [5,55; NE]	1,11 [0,60; 2,05] 0,749
Fatigue	45/104 (43,3)	5,6 [2,07; 9,30]	35/90 (38,9)	3,9 [3,71; 7,33]	1,00 [0,64; 1,56] 0,939
Finanzielle Schwierigkeiten	19/104 (18,3)	NE [11,33; NE]	20/90 (22,2)	10,4 [5,55; NE]	0,69 [0,36; 1,31] 0,233
Verstopfung	31/104 (29,8)	11,1 [7,16; NE]	17/90 (18,9)	10,2 [5,59; NE]	1,29 [0,70; 2,35] 0,411
Schlaflosigkeit	25/104 (24,0)	22,0 [11,10; NE]	25/90 (27,8)	7,4 [4,47; NE]	0,65 [0,36; 1,16] 0,139
Übelkeit und Erbrechen	36/104 (34,6)	9,3 [3,88; 17,81]	20/90 (22,2)	NE [6,57; NE]	1,42 [0,81; 2,47] 0,225
Schmerz	34/104 (32,7)	8,3 [5,59; NE]	39/90 (43,3)	3,8 [2,10; 5,55]	0,55 [0,34; 0,89] 0,012

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; <i>ESR1</i> : Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

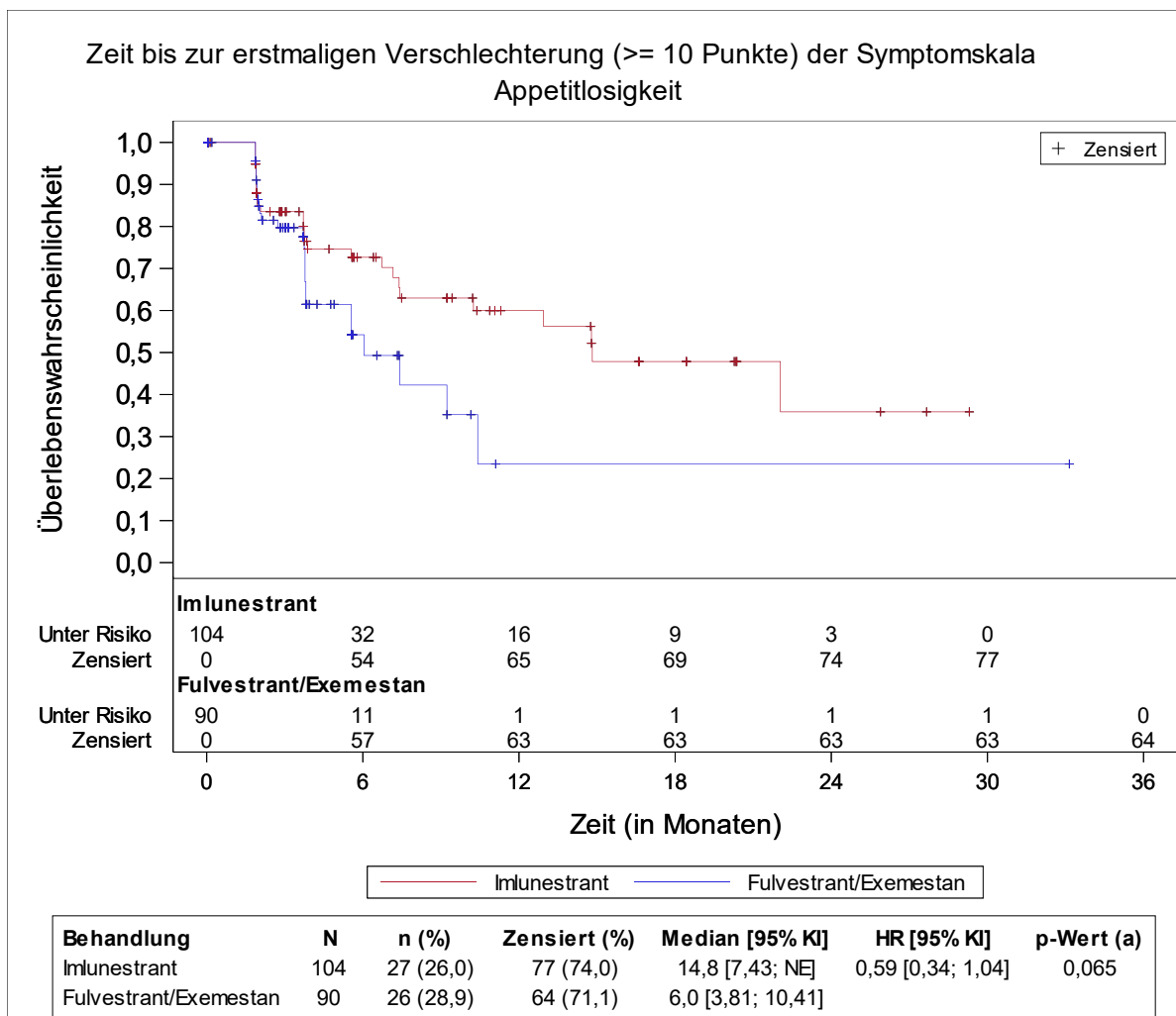


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Appetitlosigkeit), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

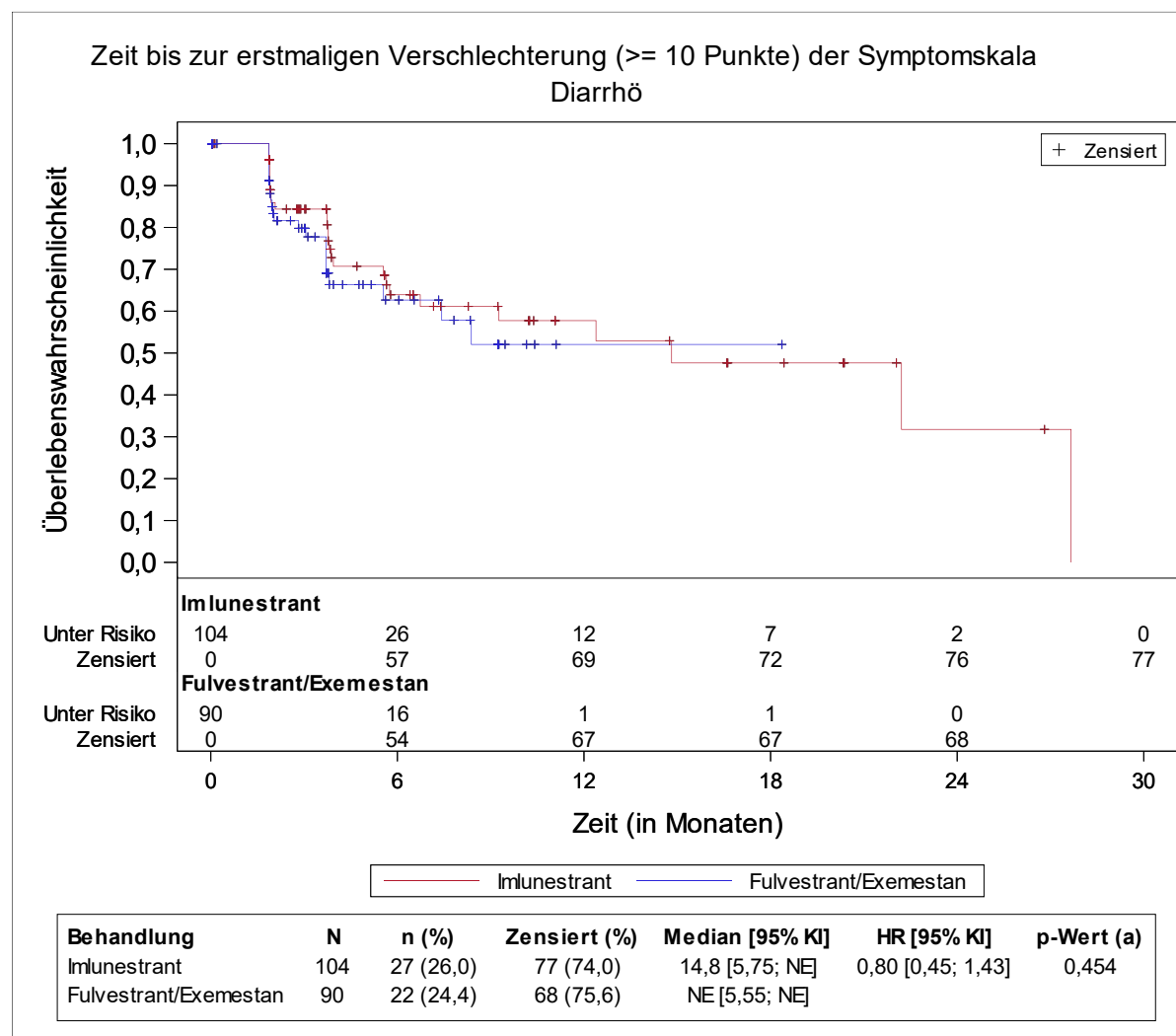


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Diarrhö), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

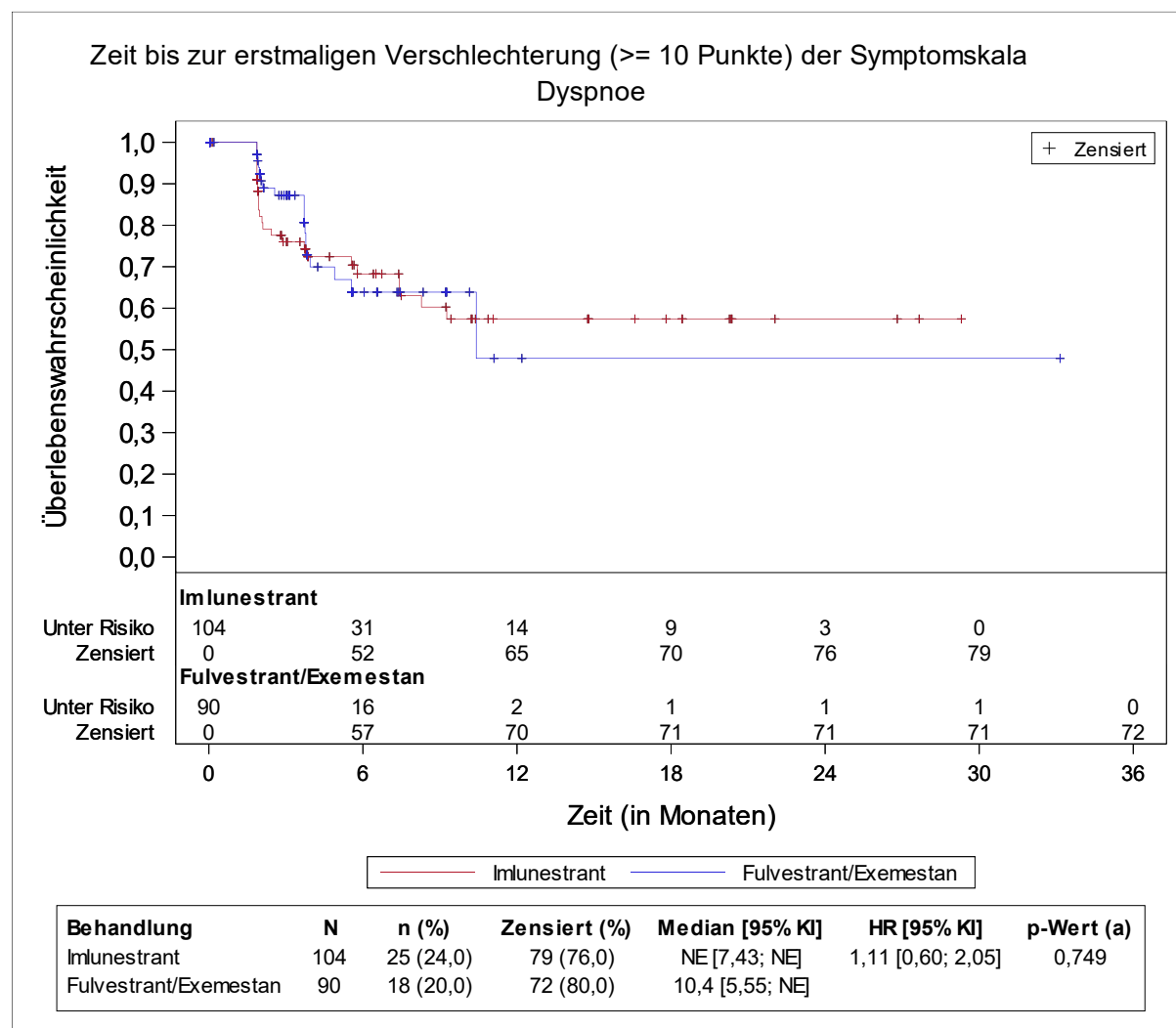


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

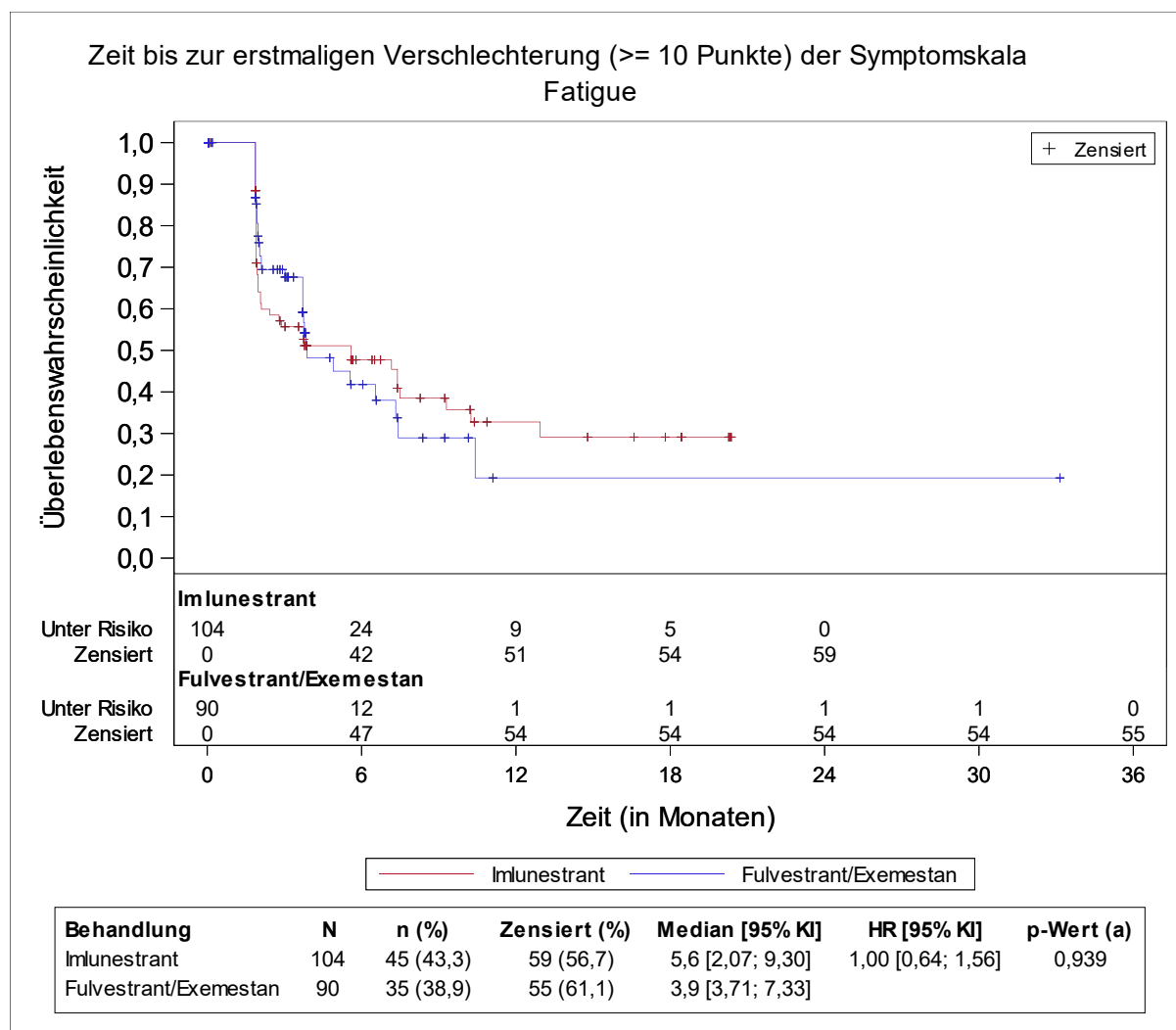


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Fatigue), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

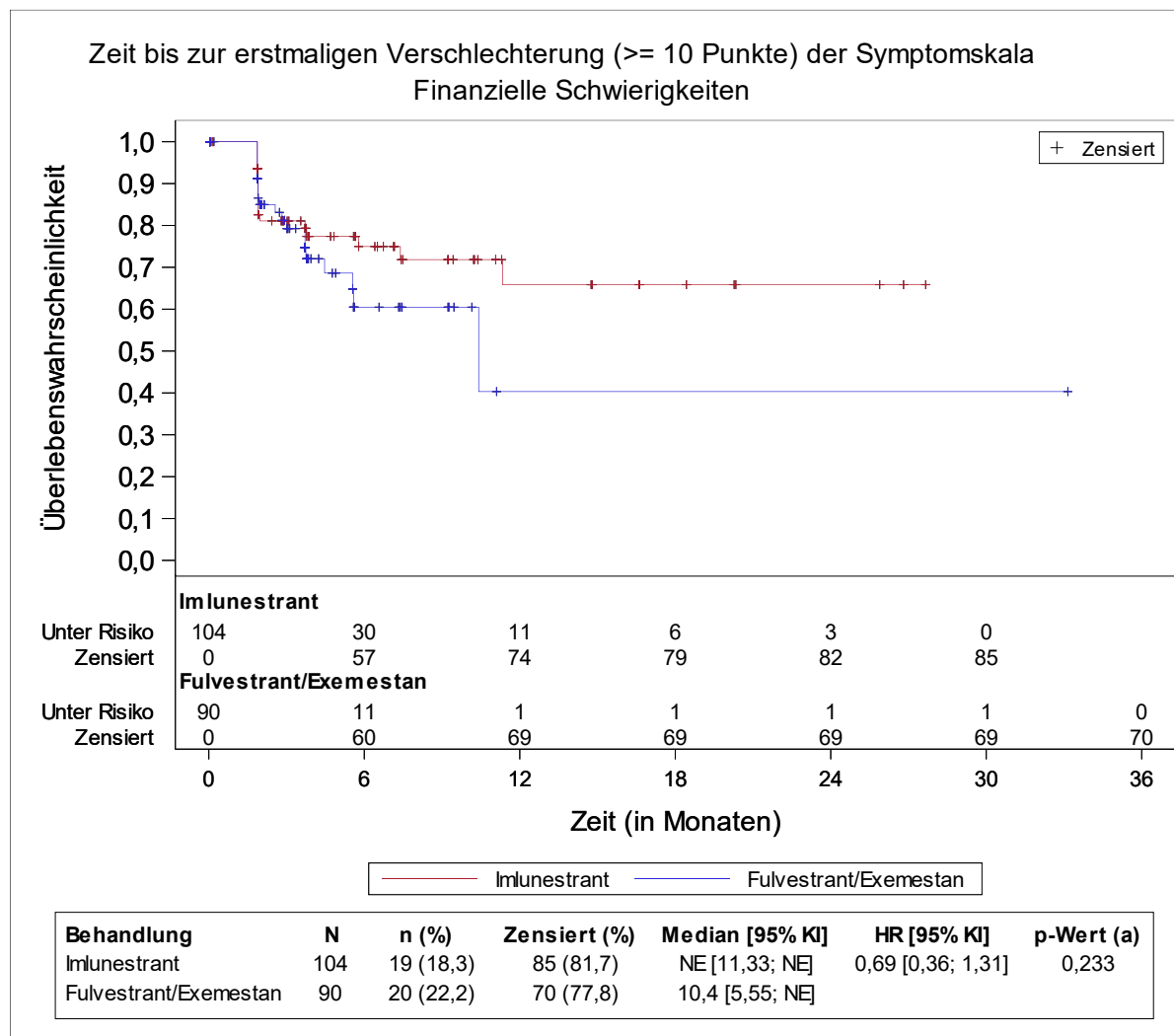


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

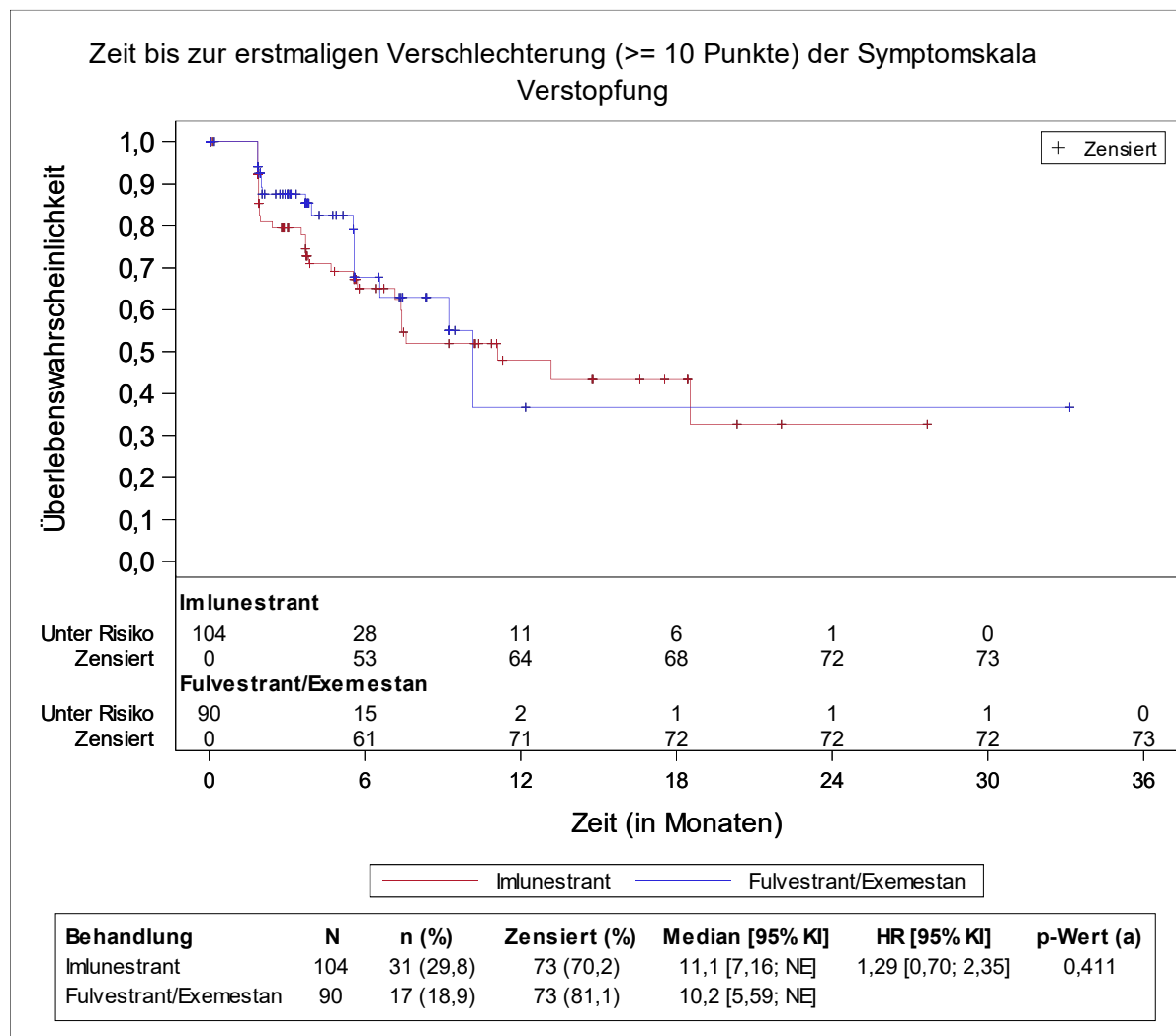


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Verstopfung), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

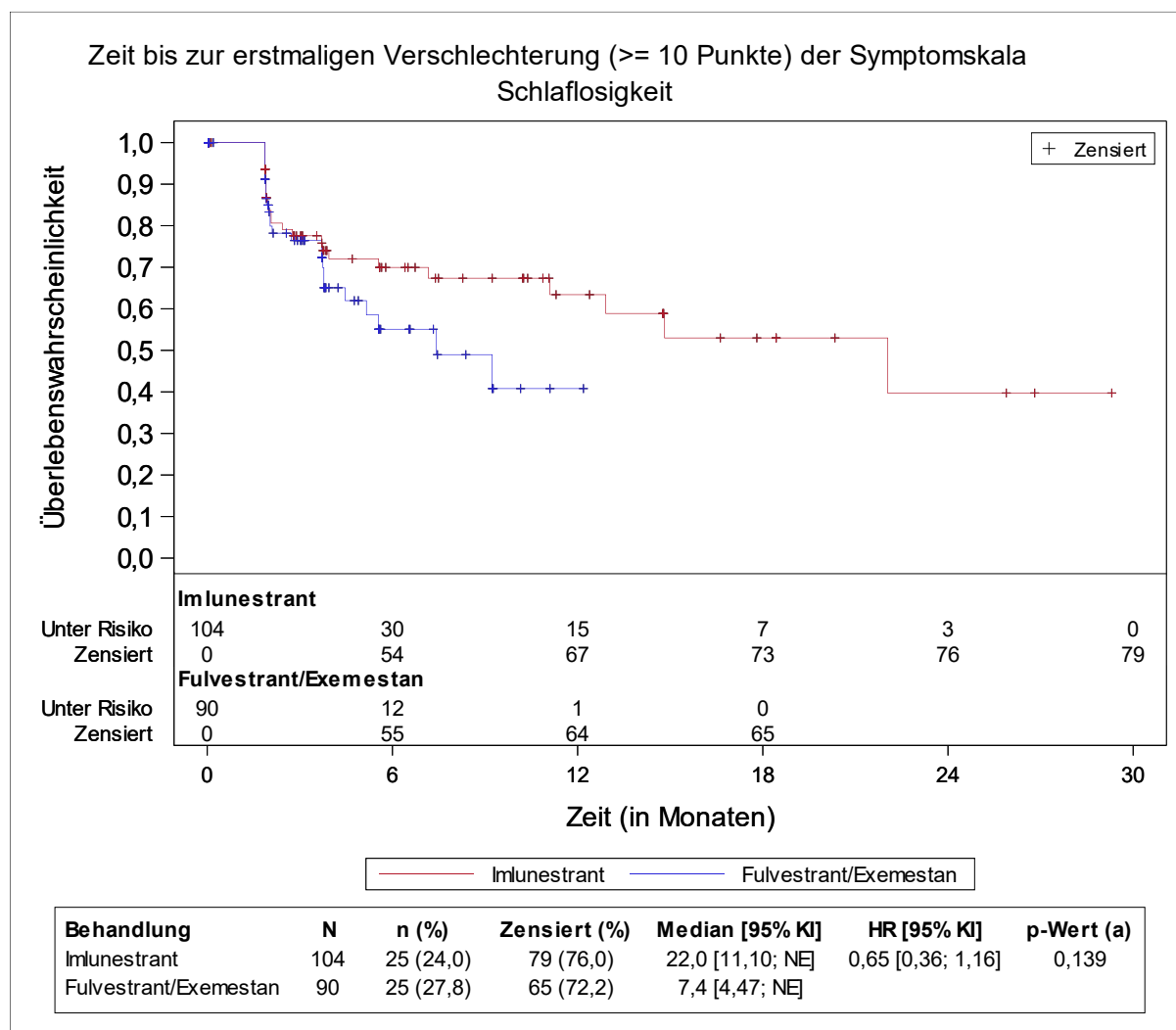


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

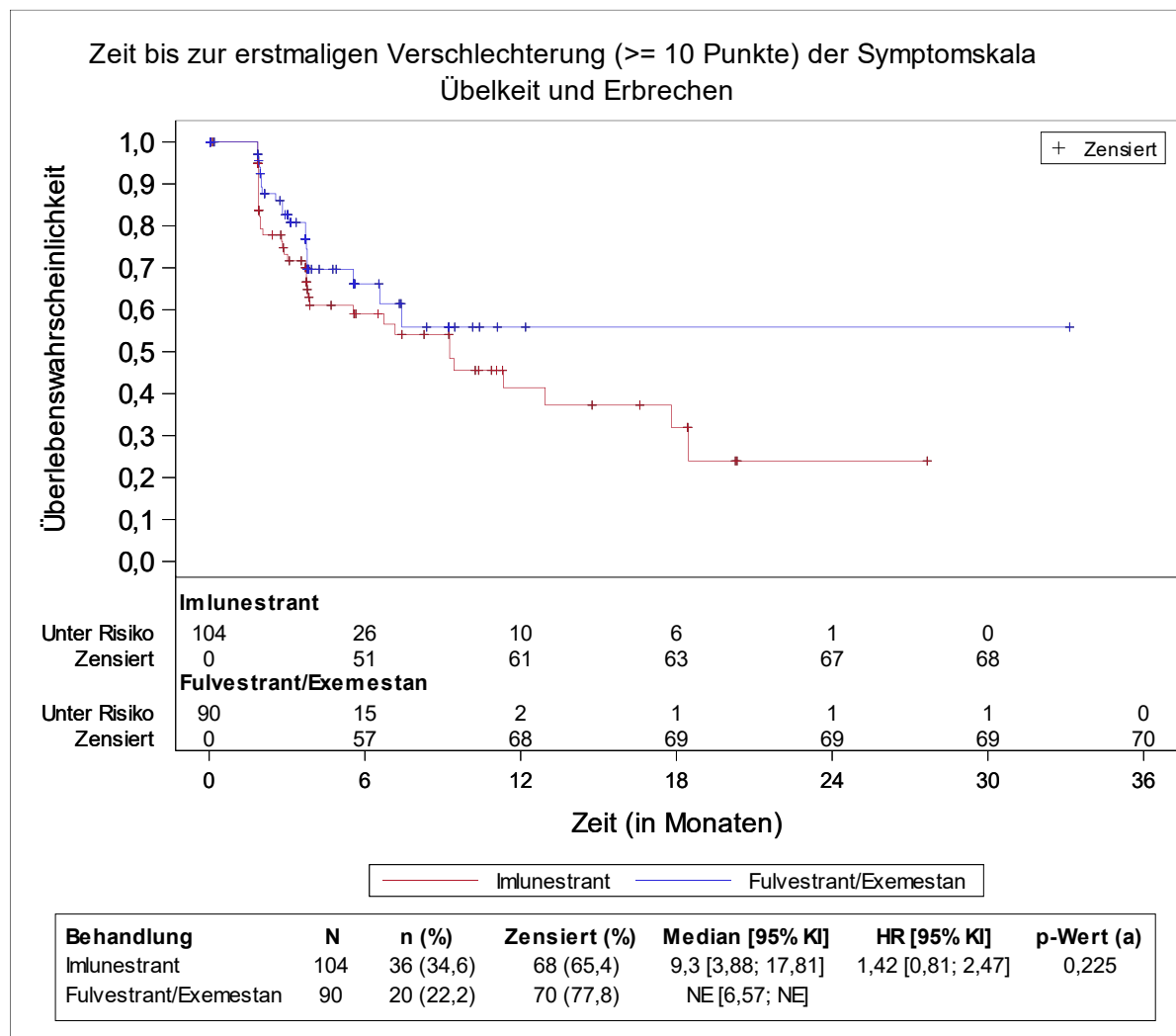


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

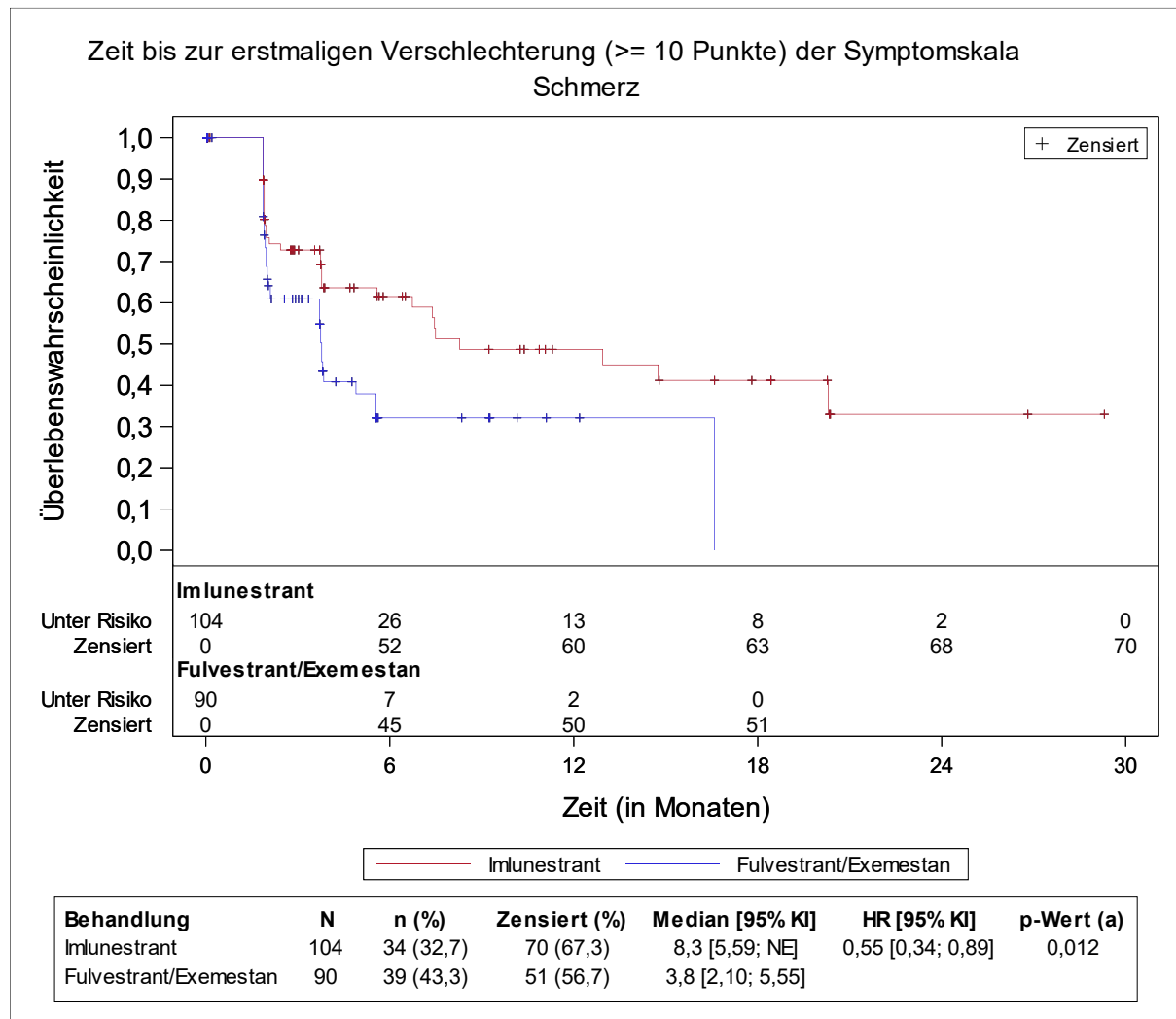


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schmerz), Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich in der PRO-auswertbaren Population (ITT) (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) in der Skala „Schmerz“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant. Das Risiko einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala verringerte sich unter Imlunestrant um 45%. Alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6.2 Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-69: Operationalisierung vom Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz)

Studie	Operationalisierung
EMBER-3	Bei dem Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) handelt es sich um das Item 3 des BPI-sf, welches die Schmerzintensität des stärksten Schmerzes bezogen auf die letzten 24 Stunden misst. Die Antworten werden mithilfe einer 11-Punkte-NRS erfasst, die von 0 (kein Schmerz) und bis 10 (stärkste vollstellbare Schmerzen) reicht. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Der Endpunkt mBPI-sf (stärkster Schmerz) wurde an Tag 1 von Zyklus 1 und anschließend alle 4 Wochen sowie zum Kurzzeit-Follow-up erhoben. <u>Statistische Methodik</u> Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet. <i>Folgende Analysen werden im Hauptteil von Modul 4 dargestellt:</i> - Rücklaufquoten für mBPI-sf (stärkster Schmerz) - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung im mBPI-sf (stärkster Schmerz) um ≥ 2 Punkte <i>Folgende Analysen werden im Anhang 4-G dargestellt:</i> - Veränderung gegenüber Baseline für mBPI-sf (stärkster Schmerz) unter Berücksichtigung der Visiten, an denen mindestens 25% der Patientinnen jedes Behandlungsarms Werte für Veränderung gegenüber Baseline haben - Zusammenfassende Statistik (deskriptiv) <u>Population:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der PRO-auswertbaren Population (ITT) (Patientinnen mit ESR1-Mutation). Die Ergebnisse werden separat pro Teilpopulation a1 und b1 dargestellt.
Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor 1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz; NRS: Numerische Bewertungsskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Kurzscherzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMBER-3	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: mBPI-sf: modifizierte Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-70 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Entsprechend erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Kurzscherzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) wurde demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten des Kurzschmerzfragebogens mBPI-sf (stärkster Schmerz) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Visite	Imlunestrant (N=28) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=22) n/N (%)
Zyklus 1 ¹	23/28 (82,1)	19/22 (86,4)
Zyklus 2	23/27 (85,2)	20/22 (90,9)
Zyklus 3	21/25 (84,0)	19/20 (95,0)
Zyklus 4	19/23 (82,6)	13/16 (81,3)
Zyklus 5	18/21 (85,7)	12/16 (75,0)
Zyklus 6	17/18 (94,4)	13/15 (86,7)
Zyklus 7	16/18 (88,9)	11/13 (84,6)
Zyklus 8	13/16 (81,3)	9/10 (90,0)
Zyklus 9	13/14 (92,9)	7/8 (87,5)
Zyklus 10	13/14 (92,9)	4/5 (80,0)
Zyklus 11	13/14 (92,9)	2/3 (66,7)
Zyklus 12	11/13 (84,6)	2/2 (100,0)
Zyklus 13	10/12 (83,3)	2/2 (100,0)
Zyklus 14	7/10 (70,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 15	6/10 (60,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 16	5/6 (83,3)	2/2 (100,0)
Zyklus 17	4/5 (80,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 18	3/4 (75,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 19	1/4 (25,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 20	0/2 (0,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 21	0/2 (0,0)	0/0
Zyklus 22	0/2 (0,0)	0/0
Zyklus 23	0/1 (0,0)	0/0

Visite	Imlunestrant (N=28) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=22) n/N (%)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Anzahl der Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. ¹: Bei einigen Patientinnen wurde der Fragebogen erst nach Behandlungsbeginn ausgefüllt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten. Die Short-Term Follow-up Visite ist nicht berücksichtigt. Quelle: [3]		

Die Rücklaufquoten des Kurzschmerzfragebogens mBPI-sf (stärkster Schmerz) überstiegen in der Behandlungsphase in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Ab Zyklus 15 lagen die Rücklaufquoten zum Teil unterhalb dieser Grenze im Imlunestrant-Arm, jedoch waren die Patientinnenzahlen ab diesem Zyklus bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen von wenigen Fragebögen zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Im Fulvestrant/Exemestan-Arm lag die Rücklaufquote mit Ausnahme von Zyklus 11 konstant bei $>70\%$. Ab Zyklus 21 gab es in beiden Behandlungsarmen keine Rückläufer mehr.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Kurzschmerzfragebogen: stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden	9/28 (32,1)	15,7 [2,79; NE]	7/22 (31,8)	NE [3,71; NE]	0,96 [0,35; 2,66] 0,952
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

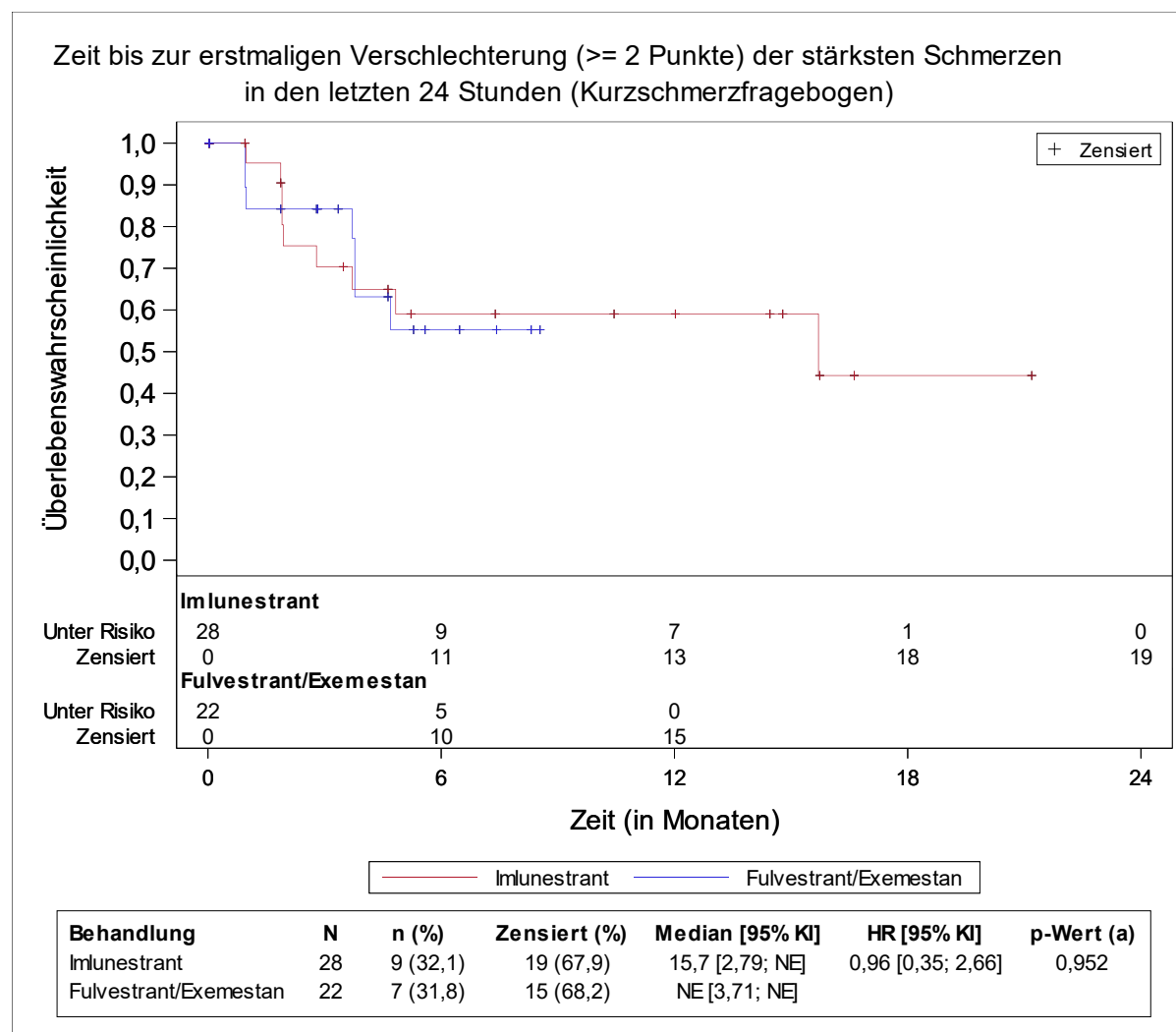


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich in der PRO-auswertbaren Population (ITT) (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für den Endpunkt Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Imlunestrant und Fulvestrant/Exemestan.

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

Tabelle 4-73: Rücklaufquoten des Kurzschermerzfragebogens mBPI-sf (stärkster Schmerz) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Visite	Imlunestrant (N=104) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=90) n/N (%)
Zyklus 1 ¹	93/104 (89,4)	78/90 (86,7)
Zyklus 2	92/101 (91,1)	79/89 (88,8)
Zyklus 3	73/84 (86,9)	65/74 (87,8)
Zyklus 4	60/67 (89,6)	46/54 (85,2)
Zyklus 5	53/60 (88,3)	38/44 (86,4)
Zyklus 6	45/54 (83,3)	29/33 (87,9)
Zyklus 7	34/45 (75,6)	22/26 (84,6)
Zyklus 8	33/39 (84,6)	19/22 (86,4)
Zyklus 9	27/38 (71,1)	14/16 (87,5)
Zyklus 10	25/34 (73,5)	14/15 (93,3)
Zyklus 11	26/32 (81,3)	9/12 (75,0)
Zyklus 12	22/28 (78,6)	4/6 (66,7)
Zyklus 13	18/23 (78,3)	3/4 (75,0)
Zyklus 14	17/21 (81,0)	3/4 (75,0)
Zyklus 15	18/21 (85,7)	3/4 (75,0)
Zyklus 16	17/20 (85,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 17	17/20 (85,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 18	15/18 (83,3)	3/3 (100,0)
Zyklus 19	11/16 (68,8)	3/3 (100,0)
Zyklus 20	11/14 (78,6)	2/2 (100,0)
Zyklus 21	9/14 (64,3)	2/2 (100,0)
Zyklus 22	7/9 (77,8)	1/1 (100,0)
Zyklus 23	7/8 (87,5)	1/1 (100,0)
Zyklus 24	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Zyklus 25	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 26	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 27	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)

Visite	Imlunestrant (N=104) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=90) n/N (%)
Zyklus 28	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 29	3/4 (75,0)	0/1 (0,0)
Zyklus 30	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Zyklus 31	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 32	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 33	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 35	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 36	0/0	1/1 (100,0)
Zyklus 37	0/0	1/1 (100,0)
Zyklus 38	0/0	1/1 (100,0)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Anzahl der Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. ¹: Bei einigen Patientinnen wurde der Fragebogen erst nach Behandlungsbeginn ausgefüllt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten. Die Short-Term Follow-up Visite ist nicht berücksichtigt. Quelle: [3]		

Die Rücklaufquoten des Kurzschmerzfragebogens mBPI-sf (stärkster Schmerz) überstiegen in der Behandlungsphase in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Ab Zyklus 19 lagen die Rücklaufquoten zum Teil unterhalb dieser Grenze im Imlunestrant-Arm, jedoch waren die Patientinnenzahlen ab diesem Zyklus bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen von wenigen Fragebögen zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Im Fulvestrant/Exemestan-Arm lag die Rücklaufquote mit Ausnahme von Zyklus 12 konstant bei $>70\%$. Zu Zyklus 36 lagen im Imlunestrant Arm keine Rückläufer mehr vor.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Kurzschmerzfragebogen: stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden	34/104 (32,7)	10,4 [7,43; NE]	27/90 (30,0)	9,3 [5,55; NE]	0,83 [0,49; 1,40] 0,474

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	

Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.
Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall;
n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt.
Quelle: [3]

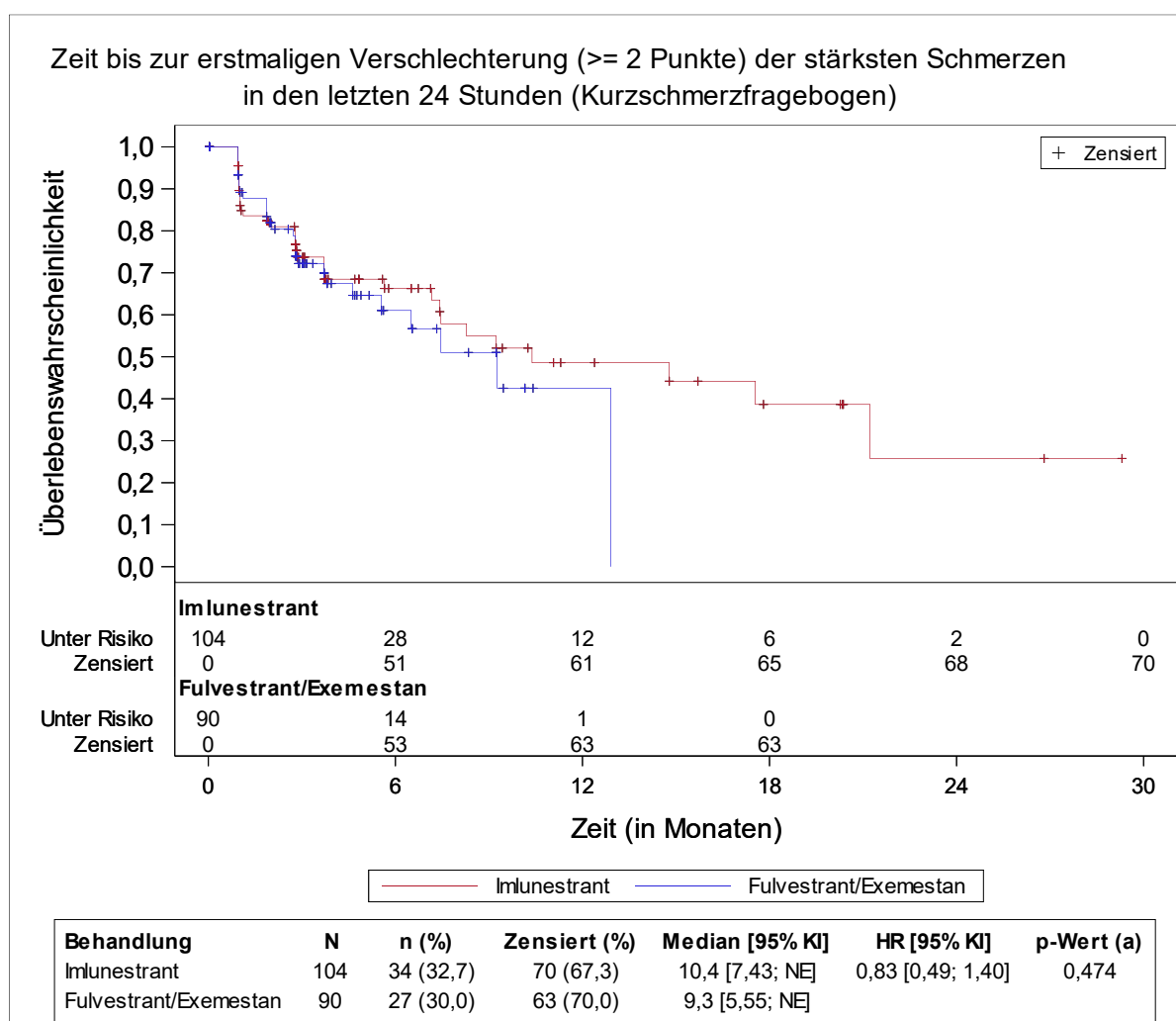


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich in der PRO-auswertbaren Population (ITT) (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für den Endpunkt Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Imlunestrant und Fulvestrant/Exemestan.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6.3 PRO-CTCAE (Diarrhö und Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von PRO-CTCAE

Studie	Operationalisierung
EMBER-3	Das PRO-CTCAE ist ein PRO-Messsystem, das vom National Cancer Institute entwickelt wurde, um symptomatische Nebenwirkungen von Krebspatienten zu erfassen, die an klinischen Studien teilnehmen. Die Informationen aus dem PRO-CTCAE werden ausschließlich für die Studienziele verwendet und dürfen weder vom Standort überprüft noch in der Berichterstattung über Nebenwirkungen verwendet werden. Folgende Items der PRO-CTCAE Datenbank werden analysiert • Diarrhö • Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle (Nur für Patientinnen, die Fulvestrant erhalten haben) Für die Evaluation des PRO-CTCAE „Diarrhö“ bewerten die Patienten die Häufigkeit von Diarrhö innerhalb der vergangenen Tage anhand einer 5-Punkte-Skala (nie, selten, gelegentlich, häufig, fast durchgehend). Für die Evaluation des PRO-CTCAE „Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle“ werden Patienten, die Fulvestrant bekommen, die Frage nach vorhandenen Schmerzen, Schwellungen oder Rötungen an der Injektionsstelle in den letzten 7 Tagen gestellt. Die Antwortmöglichkeiten sind „Ja“, „Nein“ oder „Nicht zutreffend“. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Der Endpunkt PRO-CTCAE Diarrhö wurde an Tag 1 des Zyklus 1 und anschließend jede Woche sowie zum Kurzzeit-Follow-up erhoben. Der Endpunkt PRO-CTCAE Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle wurde wöchentlich für zwei Wochen nach jeder Verabreichung der Fulvestrant-Injektion sowie zum Kurzzeit-Follow-up erhoben. <u>Statistische Methodik</u> Die Anzahl und der Anteil (%) der Patienten, für PRO-CTCAE Diarrhö werden für jede Woche nach Behandlungsarm zusammengefasst. Das PRO-CTCAE Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle werden für diejenigen Patienten zusammengefasst, die bei jeder Visite eine Fulvestrant-Injektion erhalten. Die Analysen der PRO-CTCAE Diarrhö und Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle werden deskriptiv im Anhang 4-G dargestellt. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) Die Analysen werden separat pro Teilpopulation a1 und b1 dargestellt.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patientenberichteter Endpunkt	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PRO-CTCAE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMBER-3	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-76 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurden aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Entsprechend erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt PRO-CTCAE wurde demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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 Analysen der PRO-CTCAE Diarrhö und Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle werden deskriptiv im Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitszustand

4.3.1.3.1.7.1 EQ-5D VAS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-77: Operationalisierung der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
EMBER-3	Der Gesundheitszustand wird mithilfe der fünfstufigen Version des patientenberichteten Endpunktes EQ-5D bewertet. Die EQ-5D VAS ist die relevante Analyse, die in diesem Dossier berichtet wird. Die VAS reicht von 0 (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) und misst den tagesbezogenen Gesundheitsstatus. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die EQ-5D VAS wurde an Tag 1 des Zyklus 1 vor Verabreichung der Studienmedikation und anschließend alle 8 Wochen sowie zum Kurzzeit-Follow-up erhoben. <u>Statistische Methodik</u> Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet. <i>Folgende Analysen werden im Hauptteil von Modul 4 dargestellt:</i> - Rücklaufquoten für EQ-5D VAS - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung im EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (=15%) <i>Folgende Analysen werden im Anhang 4-G dargestellt:</i> - Veränderung gegenüber Baseline für EQ-5D VAS unter Berücksichtigung der Visiten, an denen mindestens 25% der Patientinnen jedes Behandlungsarms Werte für Veränderung gegenüber Baseline haben - Zusammenfassende Statistik (deskriptiv) <u>Population:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der PRO-auswertbaren Population (ITT) (Patientinnen mit ESR1-Mutation). Die Ergebnisse werden separat pro Teilpopulation a1 und b1 dargestellt. Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESR1: Östrogenrezeptor 1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMBER-3	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-78 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Entsprechend erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EQ-5D VAS wurde demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-79: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Visite	Imlunestrant (N=28) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=22) n/N (%)
Zyklus 1 ¹	22/28 (78,6)	19/22 (86,4)
Zyklus 3	21/25 (84,0)	19/20 (95,0)
Zyklus 5	18/21 (85,7)	12/16 (75,0)
Zyklus 7	15/18 (83,3)	11/13 (84,6)
Zyklus 9	12/14 (85,7)	7/8 (87,5)
Zyklus 11	12/14 (85,7)	2/3 (66,7)
Zyklus 13	9/12 (75,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 15	5/10 (50,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 17	4/5 (80,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 19	1/4 (25,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 21	0/2 (0,0)	0/0
Zyklus 23	0/1 (0,0)	0/0

Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.
 Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Anzahl der Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala.
¹: Bei einigen Patientinnen wurde der Fragebogen erst nach Behandlungsbeginn ausgefüllt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten.
 Die Short-Term Follow-up Visite ist nicht berücksichtigt.
 Quelle: [3]

Die Rücklaufquoten des EQ-5D VAS überstiegen in der Behandlungsphase in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Ab Zyklus 15 lagen die Rücklaufquoten zum Teil unterhalb dieser Grenze im Imlunestrant-Arm, jedoch waren die Patientinnenzahlen ab diesem Zyklus bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen von wenigen Fragebögen zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Im Fulvestrant/Exemestan-Arm lag die Rücklaufquote mit Ausnahme von Zyklus 11 konstant bei $>70\%$. Ab Zyklus 21 liegen keine Rückläufe mehr vor.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1:
Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte)	10/28 (35,7)	9,3 [3,71; NE]	12/22 (54,5)	3,8 [1,94; 7,43]	0,55 [0,23; 1,29] 0,150
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala. 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

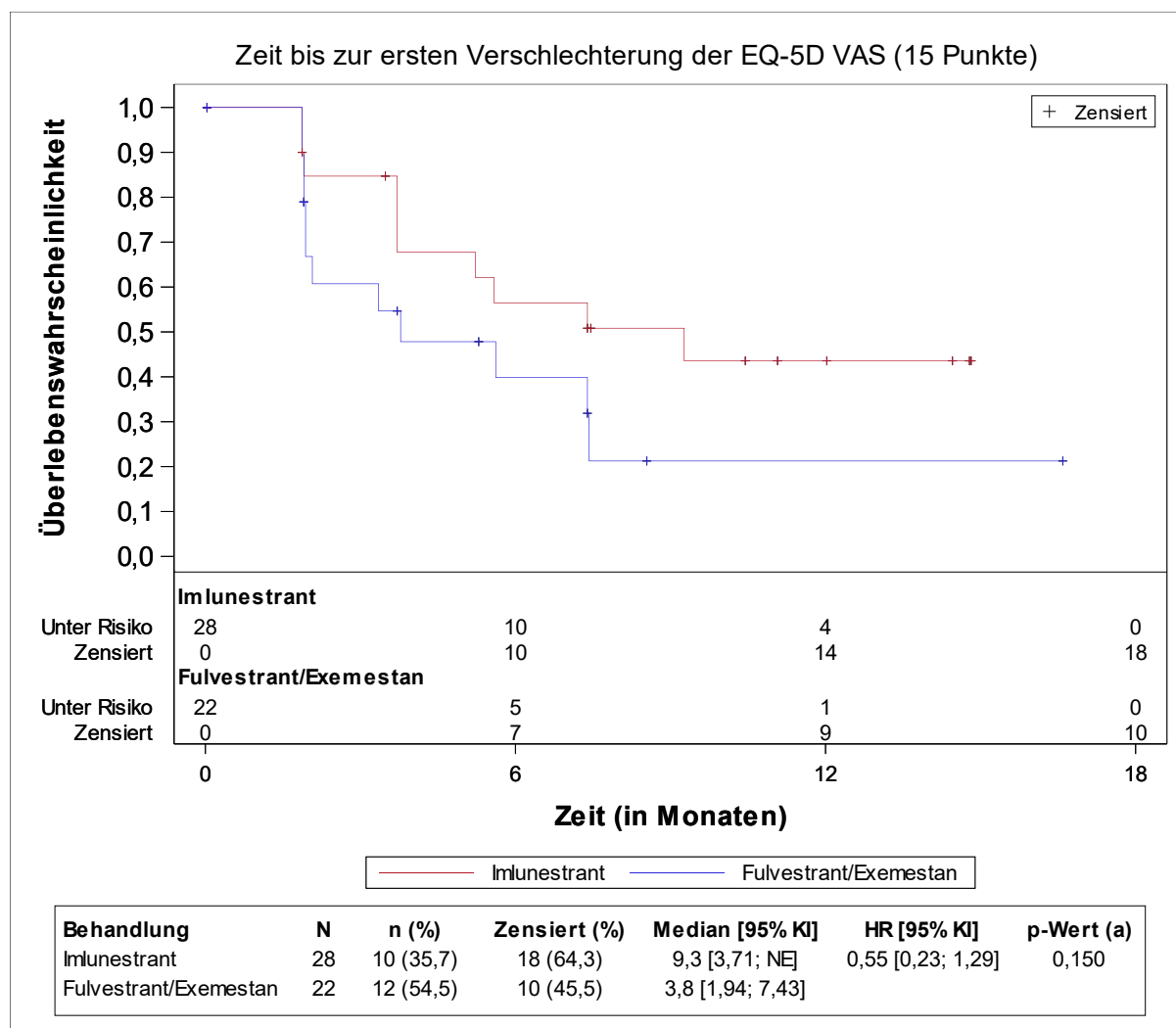


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für den Endpunkt EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Imlunestrant und Fulvestrant/Exemestan.

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

Tabelle 4-81: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Visite	Imlunestrant (N=104) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=90) n/N (%)
Zyklus 1 ¹	92/104 (88,5)	75/90 (83,3)
Zyklus 3	72/84 (85,7)	65/74 (87,8)
Zyklus 5	52/60 (86,7)	38/44 (86,4)
Zyklus 7	34/45 (75,6)	22/26 (84,6)
Zyklus 9	27/38 (71,1)	13/16 (81,3)
Zyklus 11	26/32 (81,3)	8/12 (66,7)
Zyklus 13	18/23 (78,3)	3/4 (75,0)
Zyklus 15	18/21 (85,7)	3/4 (75,0)
Zyklus 17	17/20 (85,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 19	11/16 (68,8)	3/3 (100,0)
Zyklus 21	8/14 (57,1)	2/2 (100,0)
Zyklus 23	6/8 (75,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 25	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 27	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 29	3/4 (75,0)	0/1 (0,0)
Zyklus 31	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 33	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 35	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 37	0/0	1/1 (100,0)

Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.
 Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Anzahl der Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala.
¹: Bei einigen Patientinnen wurde der Fragebogen erst nach Behandlungsbeginn ausgefüllt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten.
 Die Short-Term Follow-up Visite ist nicht berücksichtigt.
 Quelle: [3]

Die Rücklaufquoten des EQ-5D VAS überstiegen in der Behandlungsphase in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Ab Zyklus 21 lagen die Rücklaufquoten zum Teil unterhalb dieser Grenze im Imlunestrant-Arm, jedoch waren die Patientinnenzahlen ab diesem Zyklus bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen von wenigen Fragebögen zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Im Fulvestrant/Exemestan-Arm lag die Rücklaufquote mit Ausnahme von Zyklus 11 konstant bei $>70\%$.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte)	35/104 (33,7)	11,1 [3,75; NE]	30/90 (33,3)	6,6 [3,71; NE]	0,89 [0,54; 1,46] 0,626
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala. 1: In Monaten; 2: Aus Log-rank-Test Das HR wurde mit einem Cox-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

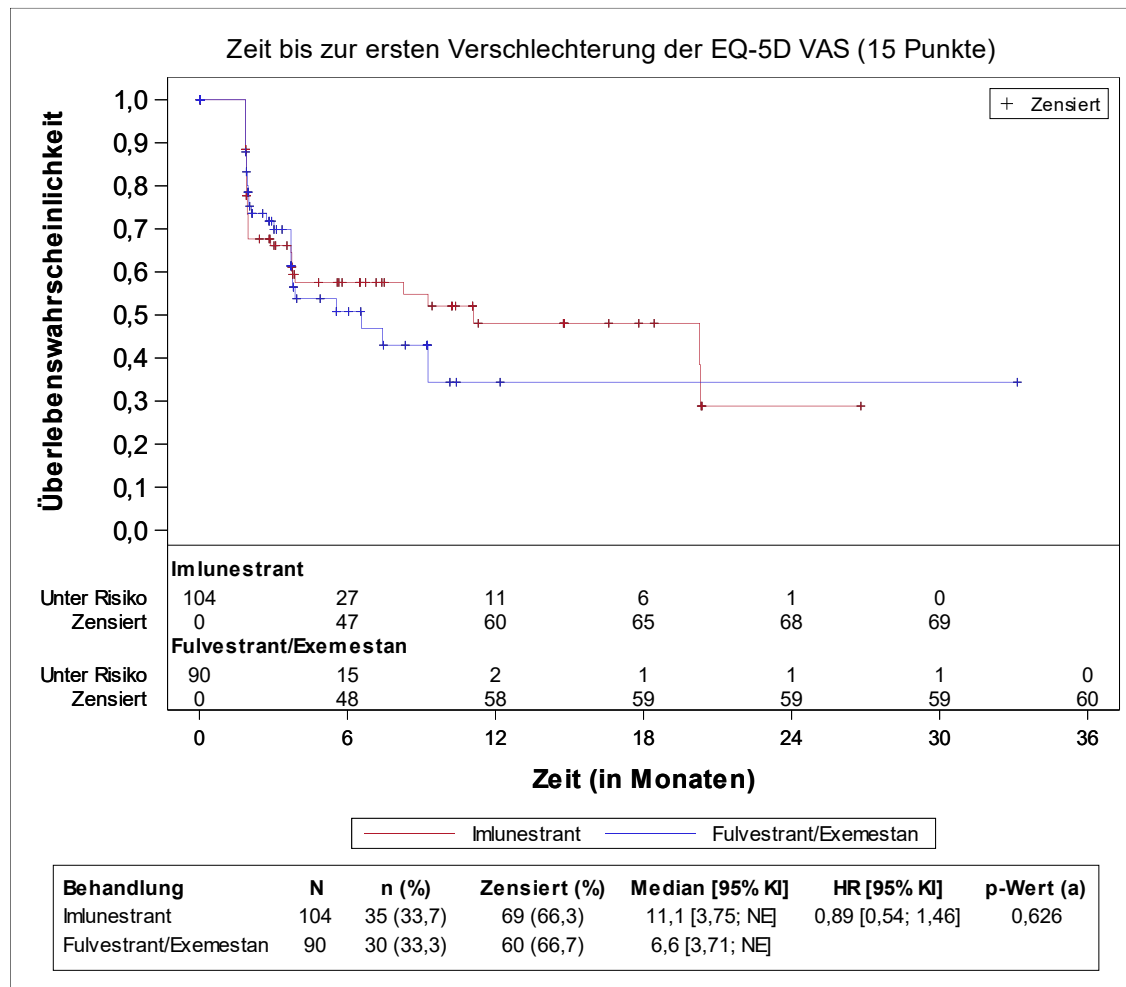


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich in der ITT-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für den Endpunkt EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Imlunestrant und Fulvestrant/Exemestan.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7.2 PGI-S

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von PGI-S

Studie	Operationalisierung
EMBER-3	Der PGI-S ist eine Einzel-Item-Bewertung, zur Einschätzung der allgemeinen Schwere der krebsbedingten Symptome in den letzten 7 Tagen. Die 5-stufige Antwortskala reicht von „Keine Symptome“ bis „Sehr schwer“. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Der PGI-S wurde an Tag 1 von Zyklus 1 erhoben und anschließend alle 4 Wochen, sowie zum Kurzzeit-Follow-up <u>Statistische Methoden:</u> Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet. <i>Folgende Analysen werden im Hauptteil von Modul 4 dargestellt:</i> - Rücklaufquoten für PGI-S - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung im PGI-S um ≥ 15 Punkte (= 15%) <i>Folgende Analysen werden im Anhang 4-G dargestellt:</i> - Veränderung gegenüber Baseline für PGI-S unter Berücksichtigung der Visiten, an denen mindestens 25% der Patientinnen jedes Behandlungsarms Werte für Veränderung gegenüber Baseline haben - Zusammenfassende Statistik (deskriptiv) <u>Population:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der PRO-auswertbare Population (ITT) (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation). Die Ergebnisse werden separat pro Teilpopulation a1 und b1 dargestellt.
Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor 1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMBER-3	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-84 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Entsprechend erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt PGI-S wurde demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-85: Rücklaufquoten der PGI-S - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Visite	Imlunestrant (N=28) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=22) n/N (%)
Zyklus 1 ¹	22/28 (78,6)	20/22 (90,9)
Zyklus 2	24/27 (88,9)	20/22 (90,9)
Zyklus 3	22/25 (88,0)	19/20 (95,0)
Zyklus 4	19/23 (82,6)	13/16 (81,3)
Zyklus 5	18/21 (85,7)	13/16 (81,3)
Zyklus 6	16/18 (88,9)	13/15 (86,7)
Zyklus 7	16/18 (88,9)	11/13 (84,6)
Zyklus 8	13/16 (81,3)	9/10 (90,0)
Zyklus 9	13/14 (92,9)	7/8 (87,5)
Zyklus 10	13/14 (92,9)	4/5 (80,0)
Zyklus 11	13/14 (92,9)	2/3 (66,7)
Zyklus 12	11/13 (84,6)	2/2 (100,0)
Zyklus 13	10/12 (83,3)	2/2 (100,0)
Zyklus 14	7/10 (70,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 15	6/10 (60,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 16	5/6 (83,3)	2/2 (100,0)
Zyklus 17	4/5 (80,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 18	3/4 (75,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 19	1/4 (25,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 20	0/2 (0,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 21	0/2 (0,0)	0/0
Zyklus 22	0/2 (0,0)	0/0
Zyklus 23	0/1 (0,0)	0/0

Visite	Imlunestrant (N=28) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=22) n/N (%)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Anzahl der Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. ¹: Bei einigen Patientinnen wurde der Fragebogen erst nach Behandlungsbeginn ausgefüllt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten. Die Short-Term Follow-up Visite ist nicht berücksichtigt. Quelle: [3]		

Die Rücklaufquoten des PGI-S überstiegen in der Behandlungsphase in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Ab Zyklus 15 lagen die Rücklaufquoten zum Teil unterhalb dieser Grenze im Imlunestrant-Arm, jedoch waren die Patientinnenzahlen ab diesem Zyklus bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen von wenigen Fragebögen zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Im Fulvestrant/Exemestan-Arm lag die Rücklaufquote mit Ausnahme von Zyklus 11 konstant bei $>70\%$. Zu Zyklus 21 liegen in beiden Armen keine Rückläufer mehr vor.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für PGI-S – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
PGI-S Skala	14/28 (50,0)	5,2 [1,87; 15,70]	12/22 (54,5)	3,7 [1,87; NE]	0,83 [0,36; 1,88] 0,643
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

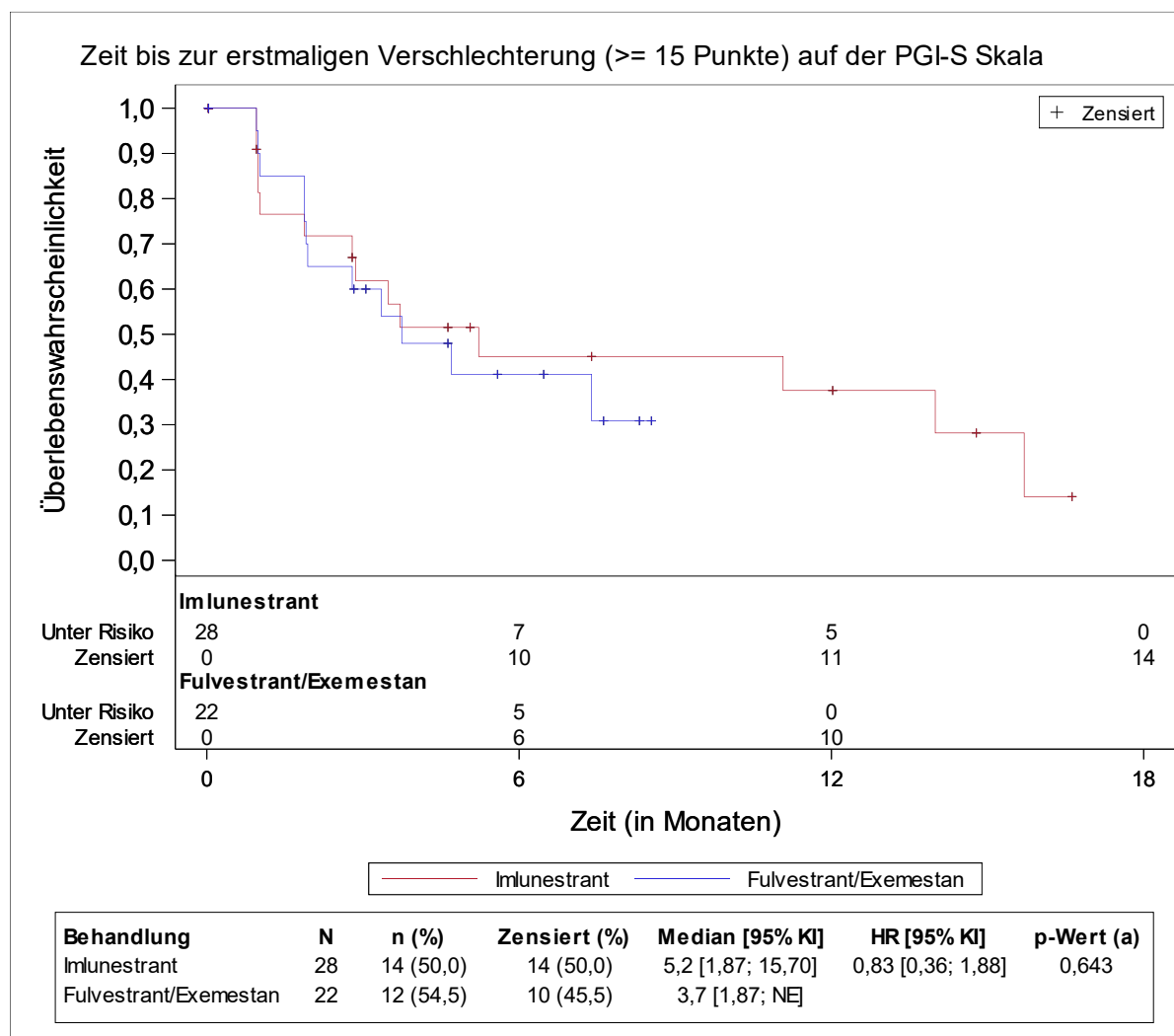


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGI-S – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich in der PRO-auswertbaren-Population (ITT) (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für den Endpunkt PGI-S kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Imlunestrant und Fulvestrant/Exemestan.

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

Tabelle 4-87: Rücklaufquoten der PGI-S - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Visite	Imlunestrant (N=104) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=90) n/N (%)
Zyklus 1 ¹	92/104 (88,5)	75/90 (83,3)
Zyklus 2	92/101 (91,1)	78/89 (87,6)
Zyklus 3	74/84 (88,1)	66/74 (89,2)
Zyklus 4	60/67 (89,6)	47/54 (87,0)
Zyklus 5	52/60 (86,7)	38/44 (86,4)
Zyklus 6	45/54 (83,3)	29/33 (87,9)
Zyklus 7	34/45 (75,6)	22/26 (84,6)
Zyklus 8	33/39 (84,6)	19/22 (86,4)
Zyklus 9	27/38 (71,1)	14/16 (87,5)
Zyklus 10	25/34 (73,5)	14/15 (93,3)
Zyklus 11	26/32 (81,3)	9/12 (75,0)
Zyklus 12	22/28 (78,6)	4/6 (66,7)
Zyklus 13	18/23 (78,3)	3/4 (75,0)
Zyklus 14	17/21 (81,0)	3/4 (75,0)
Zyklus 15	18/21 (85,7)	3/4 (75,0)
Zyklus 16	17/20 (85,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 17	17/20 (85,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 18	15/18 (83,3)	3/3 (100,0)
Zyklus 19	11/16 (68,8)	3/3 (100,0)
Zyklus 20	11/14 (78,6)	2/2 (100,0)
Zyklus 21	9/14 (64,3)	2/2 (100,0)
Zyklus 22	7/9 (77,8)	1/1 (100,0)
Zyklus 23	7/8 (87,5)	1/1 (100,0)
Zyklus 24	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Zyklus 25	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 26	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 27	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)

Visite	Imlunestrant (N=104) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=90) n/N (%)
Zyklus 28	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 29	3/4 (75,0)	0/1 (0,0)
Zyklus 30	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Zyklus 31	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 32	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 33	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 35	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 36	0/0	1/1 (100,0)
Zyklus 37	0/0	1/1 (100,0)
Zyklus 38	0/0	1/1 (100,0)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Anzahl der Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. ¹: Bei einigen Patientinnen wurde der Fragebogen erst nach Behandlungsbeginn ausgefüllt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten. Die Short-Term Follow-up Visite ist nicht berücksichtigt. Quelle: [3]		

Die Rücklaufquoten des PGI-S überstiegen in der Behandlungsphase in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Ab Zyklus 19 lagen die Rücklaufquoten zum Teil unterhalb dieser Grenze im Imlunestrant-Arm, jedoch waren die Patientinnenzahlen ab diesem Zyklus bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen von wenigen Fragebögen zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Im Fulvestrant/Exemestan-Arm lag die Rücklaufquote mit Ausnahme von Zyklus 12 und 29 konstant bei $>70\%$.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für PGI-S – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
PGI-S Skala	39/104 (37,5)	8,3 [3,75; NE]	32/90 (35,6)	NE [2,79; NE]	0,87 [0,55; 1,40] 0,587

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

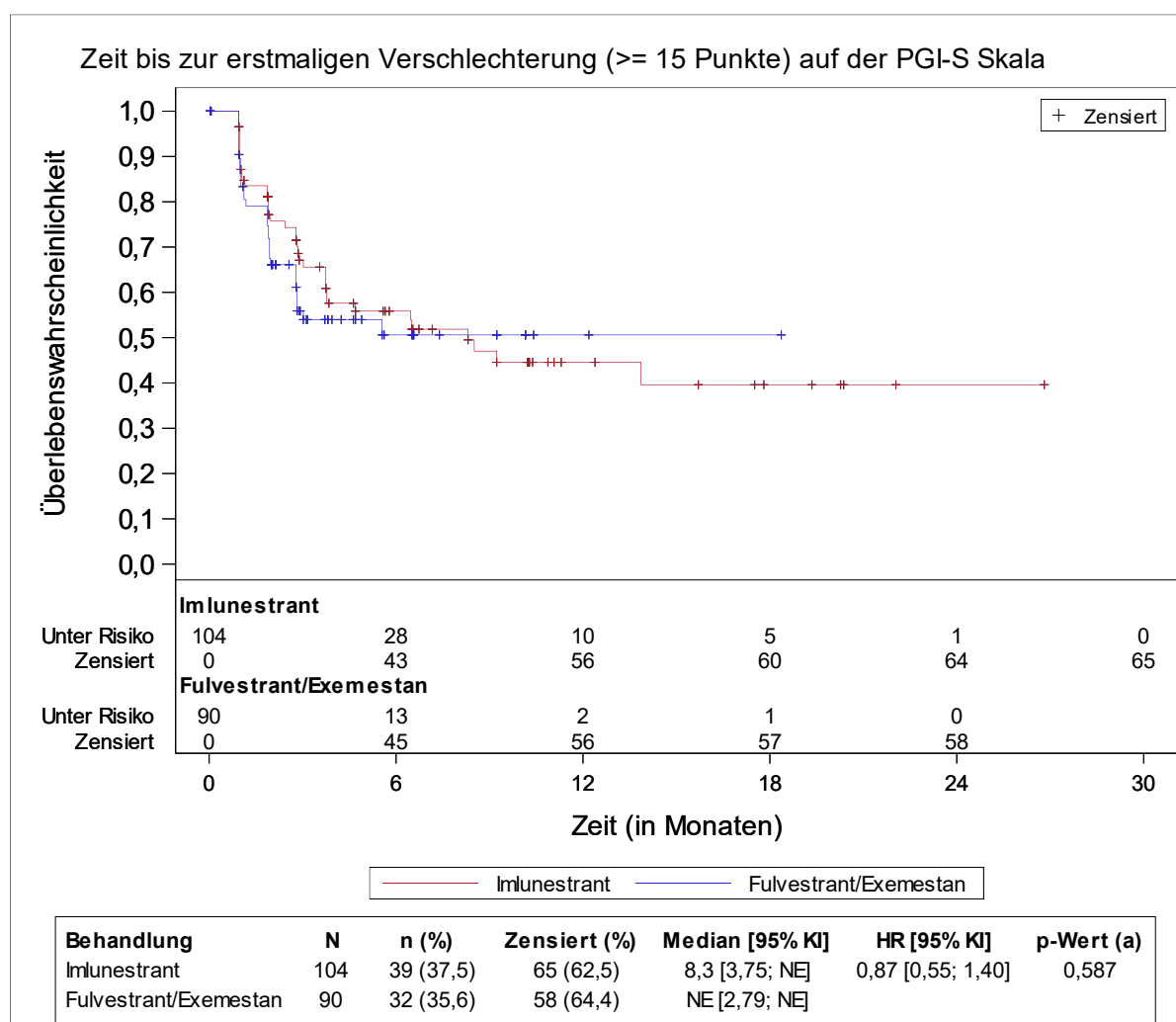


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGI-S – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich in der PRO-auswertbaren-Population (ITT) (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) für den Endpunkt PGI-S kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Imlunestrant und Fulvestrant/Exemestan.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.8.1 EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC IL19

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-89: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC IL19

Studie	Operationalisierung
EMBER-3	Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC IL19 erfasst. Bei dem EORTC QLQ-C30 Version 3.0 handelt es sich um einen validierten Selbstbewertungsfragebogen bestehend aus 30 Items, der aus Multi-Item- und Single-Item-Skalen besteht. Der Fragebogen umfasst eine Skala für den globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität, fünf Funktionsskalen und neun Symptomskalen. Für die Bewertung der Lebensqualität werden die für den globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie die Funktionsskalen herangezogen.: • Skala für den globalen Gesundheitszustand • Fünf Funktionsskalen: ○ Körperliche Funktion ○ Rollenfunktion ○ Emotionale Funktion ○ Kognitive Funktion ○ Soziale Funktion Die Daten wurden gemäß dem EORTC QLQ-C30 Scoring-Manual ausgewertet. Alle Skalen und Einzelitems wurden linear auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei ein hoher Wert für eine Funktionsskala ein hohes oder gesundes Maß an Funktionsfähigkeit darstellt und ein hoher Wert für den globalen Gesundheitszustand eine hohe Lebensqualität darstellt. Der EORTC IL19 besteht aus fünf Items, die identisch mit der Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“ (Items 1-5) des EORTC QLQ-C30 sind. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Der EORTC QLQ-C30 wurde an Tag 1 des Zyklus 1 vor Verabreichung der Studienmedikation und anschließend alle 8 Wochen sowie zum Kurzzeit-Follow-up erhoben. Der Endpunkt EORTC IL19 wurde erstmal an Tag 1 des Zyklus 2 erhoben und anschließend alle 8 Wochen. Es erfolgte keine Erhebung zum Kurzzeit-Follow-up. Aufgrund des überlappenden Items „körperliche Funktion“ wurden der EORTC QLQ-C30 und der EORTC IL19 versetzt erhoben, so dass alle 4 Wochen eine Erhebung stattfand. <u>Statistische Methodik:</u> Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne

Studie	Operationalisierung
	Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet. Für jede Skala wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung keine Verschlechterung hatten, wurden zum Zeitpunkt letzten Bewertung dieser Skala zensiert. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für die beiden Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC IL19 in einer gemeinsamen Tabelle. Dabei ist zu beachten, dass die Skala ‚körperliche Funktion‘ wie oben beschrieben doppelt so viele Erhebungszeitpunkte hat, wie die anderen Skalen. <i>Folgende Analysen werden im Hauptteil von Modul 4 dargestellt:</i> - Rücklaufquoten für die Skala körperliche Funktion anhand von EORTC QLQ-C30 und EORTC IL19 - Rücklaufquoten zusammenfassend für alle weiteren oben genannten Skalen des EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für alle oben genannten Skalen des EORTC QLQ-C30 <i>Folgende Analysen werden im Anhang 4-G dargestellt:</i> - Veränderung gegenüber Baseline für alle oben genannten Skalen des EORTC QLQ-C30 unter Berücksichtigung der Visiten, an denen mindestens 25% der Patientinnen jedes Behandlungsarms Werte für Veränderung gegenüber Baseline haben - Zusammenfassende Statistik (deskriptiv) für die Skala körperliche Funktion anhand von EORTC QLQ-C30 und EORTC IL19 - Zusammenfassende Statistik (deskriptiv) für alle weiteren oben genannten Skalen des EORTC QLQ-C30 <u>Population:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der PRO-auswertbare Population (ITT) (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation). Die Ergebnisse werden separat pro Teilpopulation a1 und b1 dargestellt.
	Abkürzungen: EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor 1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC IL19 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMBER-3	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-90 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Entsprechend erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC IL19 wurden demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-91: Rücklaufquoten für EORTC Skala Körperliche Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC IL19) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Visite	Immunestrant (N=28) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=22) n/N (%)
Zyklus 1 ¹	23/28 (82,1)	19/22 (86,4)
Zyklus 2	23/27 (85,2)	20/22 (90,9)
Zyklus 3	21/25 (84,0)	19/20 (95,0)
Zyklus 4	19/23 (82,6)	13/16 (81,3)
Zyklus 5	18/21 (85,7)	13/16 (81,3)
Zyklus 6	15/18 (83,3)	13/15 (86,7)
Zyklus 7	15/18 (83,3)	11/13 (84,6)
Zyklus 8	12/16 (75,0)	9/10 (90,0)
Zyklus 9	12/14 (85,7)	7/8 (87,5)
Zyklus 10	12/14 (85,7)	4/5 (80,0)
Zyklus 11	12/14 (85,7)	2/3 (66,7)
Zyklus 12	10/13 (76,9)	2/2 (100,0)
Zyklus 13	9/12 (75,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 14	6/10 (60,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 15	5/10 (50,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 16	5/6 (83,3)	2/2 (100,0)
Zyklus 17	4/5 (80,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 18	3/4 (75,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 19	1/4 (25,0)	2/2 (100,0)
Zyklus 20	0/2 (0,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 21	0/2 (0,0)	0/0
Zyklus 22	0/2 (0,0)	0/0
Zyklus 23	0/1 (0,0)	0/0

Visite	Imlunestrant (N=28) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=22) n/N (%)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Anzahl der Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. ¹: Bei einigen Patientinnen wurde der Fragebogen erst nach Behandlungsbeginn ausgefüllt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten. Die Short-Term Follow-up Visite ist nicht berücksichtigt. Quelle: [3]		

Die Rücklaufquoten des EORTC überstiegen in der Behandlungsphase in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Ab Zyklus 14 lagen die Rücklaufquoten zum Teil unterhalb dieser Grenze im Imlunestrant-Arm, jedoch waren die Patientinnenzahlen ab diesem Zyklus bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen von wenigen Fragebögen zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Im Fulvestrant/Exemestan-Arm lag die Rücklaufquote mit Ausnahme von Zyklus 11 konstant bei $>70\%$. Zu Zyklus 21 liegen in beiden Armen keine Rückläufer mehr vor.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Globaler Gesundheitsstatus	9/28 (32,1)	11,1 [5,59; NE]	11/22 (50,0)	3,7 [1,91; NE]	0,38 [0,14; 0,99] 0,035
Kognitive Funktion	6/28 (21,4)	NE [3,71; NE]	11/22 (50,0)	5,3 [1,91; NE]	0,39 [0,14; 1,07] 0,056
Emotionale Funktion	11/28 (39,3)	12,0 [1,94; NE]	9/22 (40,9)	7,5 [1,94; NE]	0,75 [0,30; 1,88] 0,541
Rollenfunktion	10/28 (35,7)	5,6 [1,94; NE]	13/22 (59,1)	3,7 [1,91; 5,65]	0,51 [0,22; 1,17] 0,100
Soziale Funktion	9/28 (32,1)	14,5 [1,94; NE]	11/22 (50,0)	5,3 [1,94; NE]	0,44 [0,17; 1,16] 0,083

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Körperliche Funktion	13/28 (46,4)	4,7 [1,02; NE]	12/22 (54,5)	4,7 [0,99; NE]	0,80 [0,36; 1,79] 0,580

Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt.

Quelle: [3]

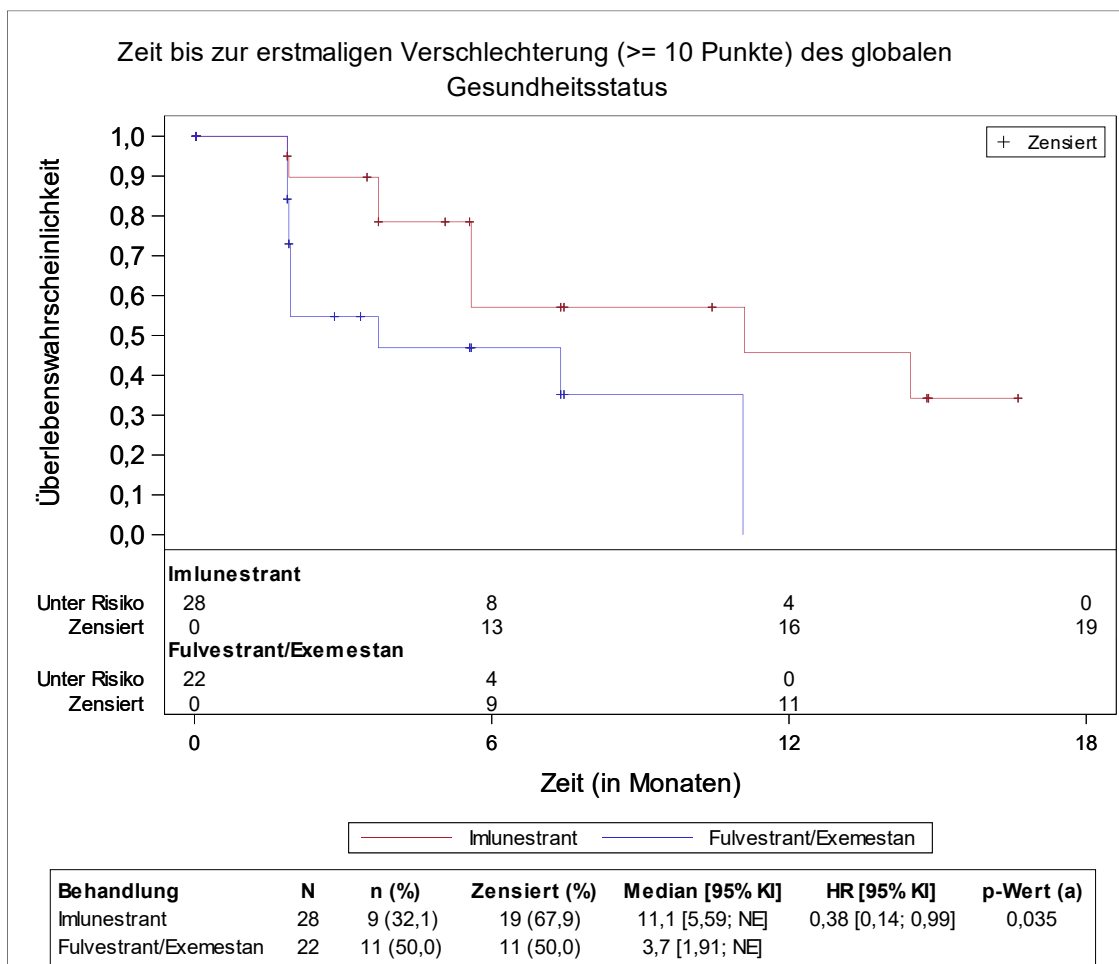


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit

dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

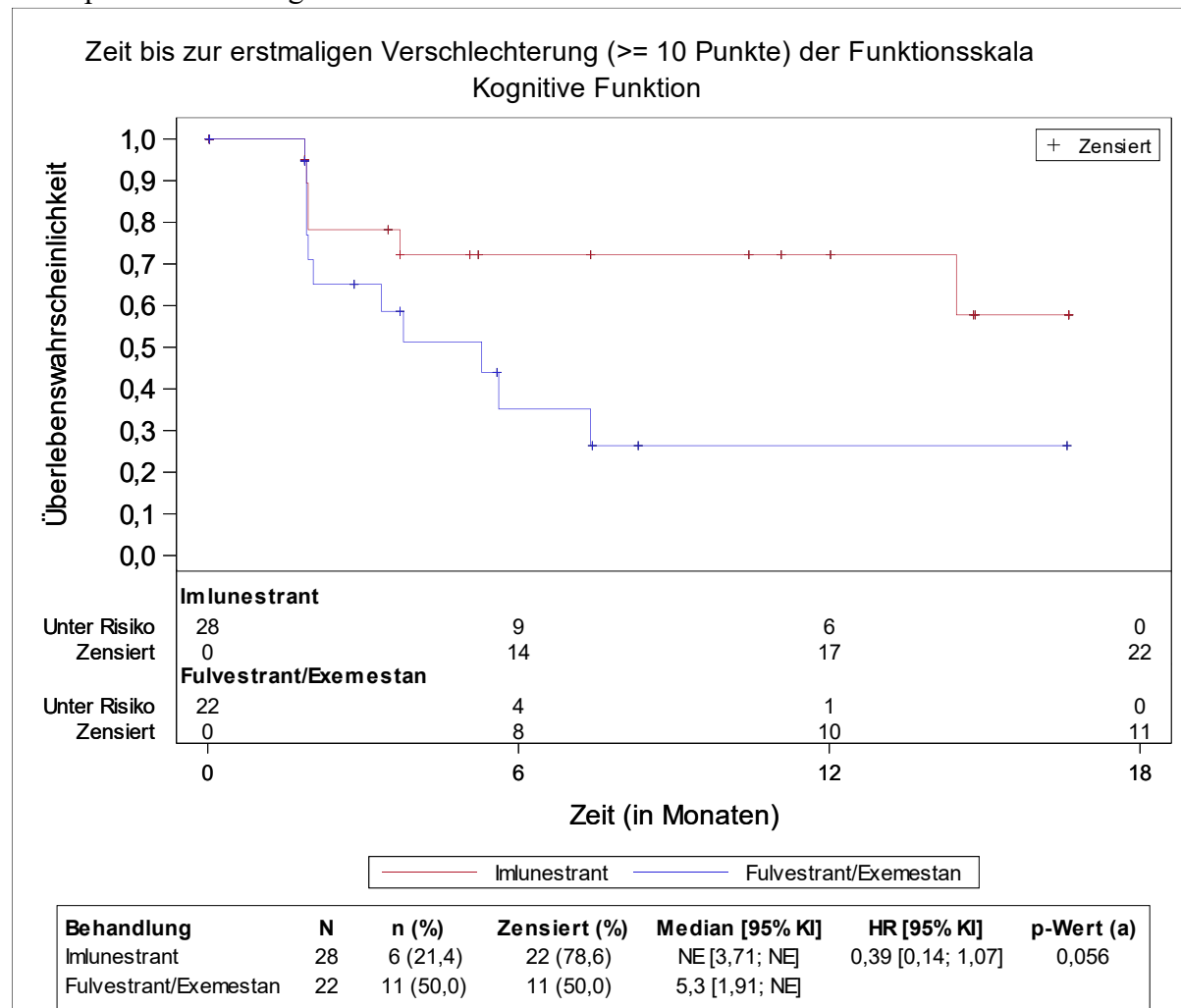


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

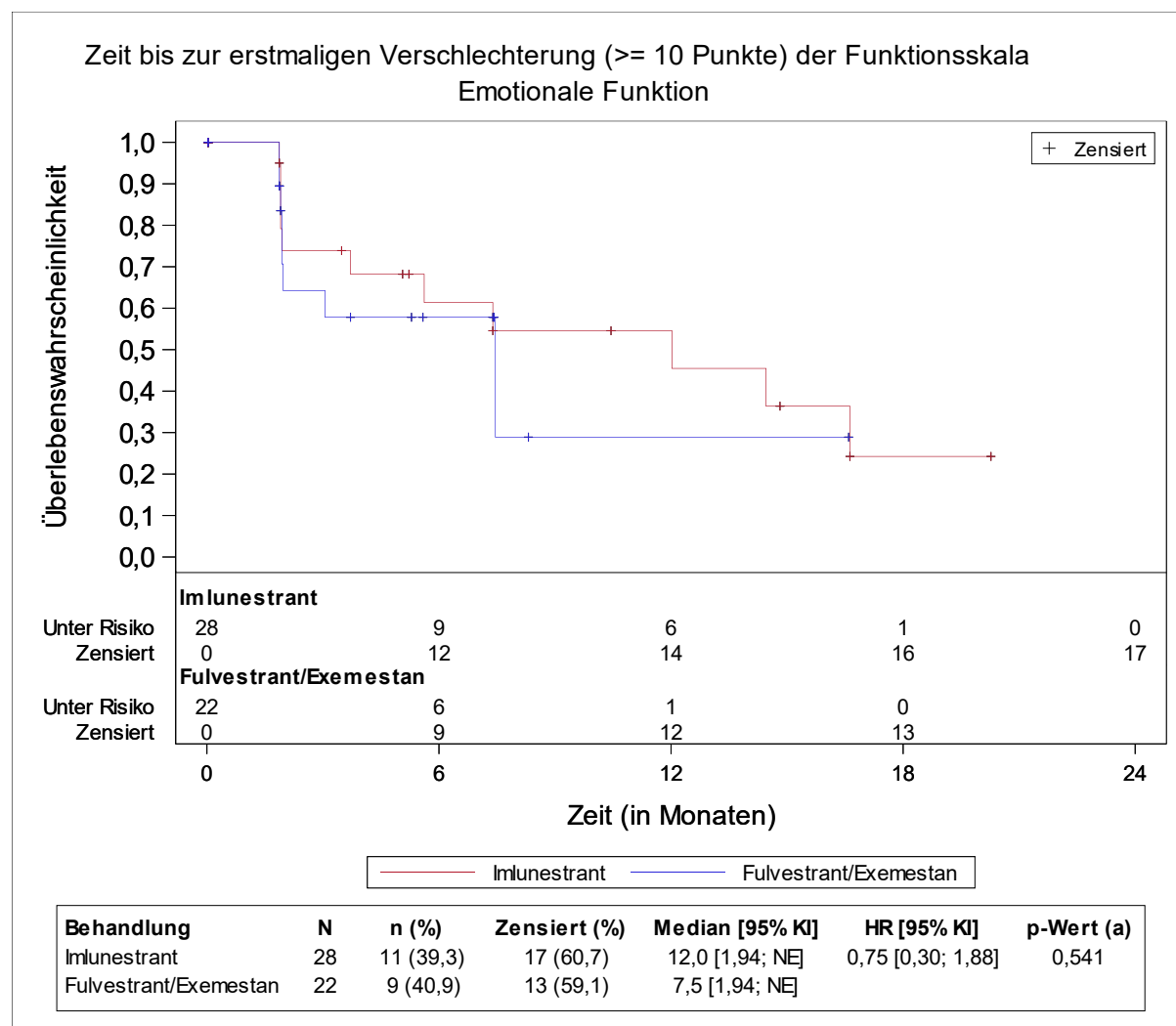


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

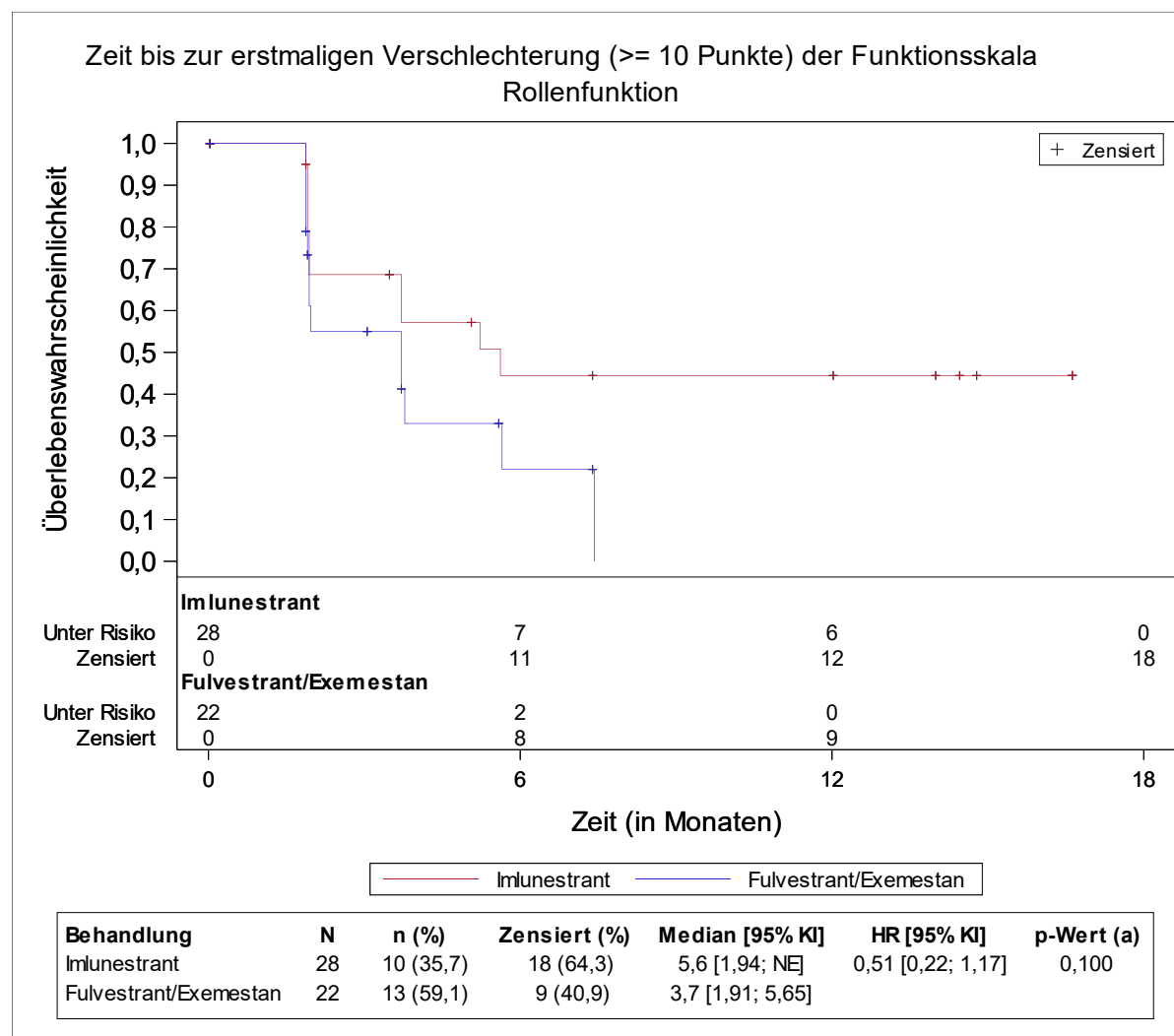


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion)
– Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden
Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal
fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

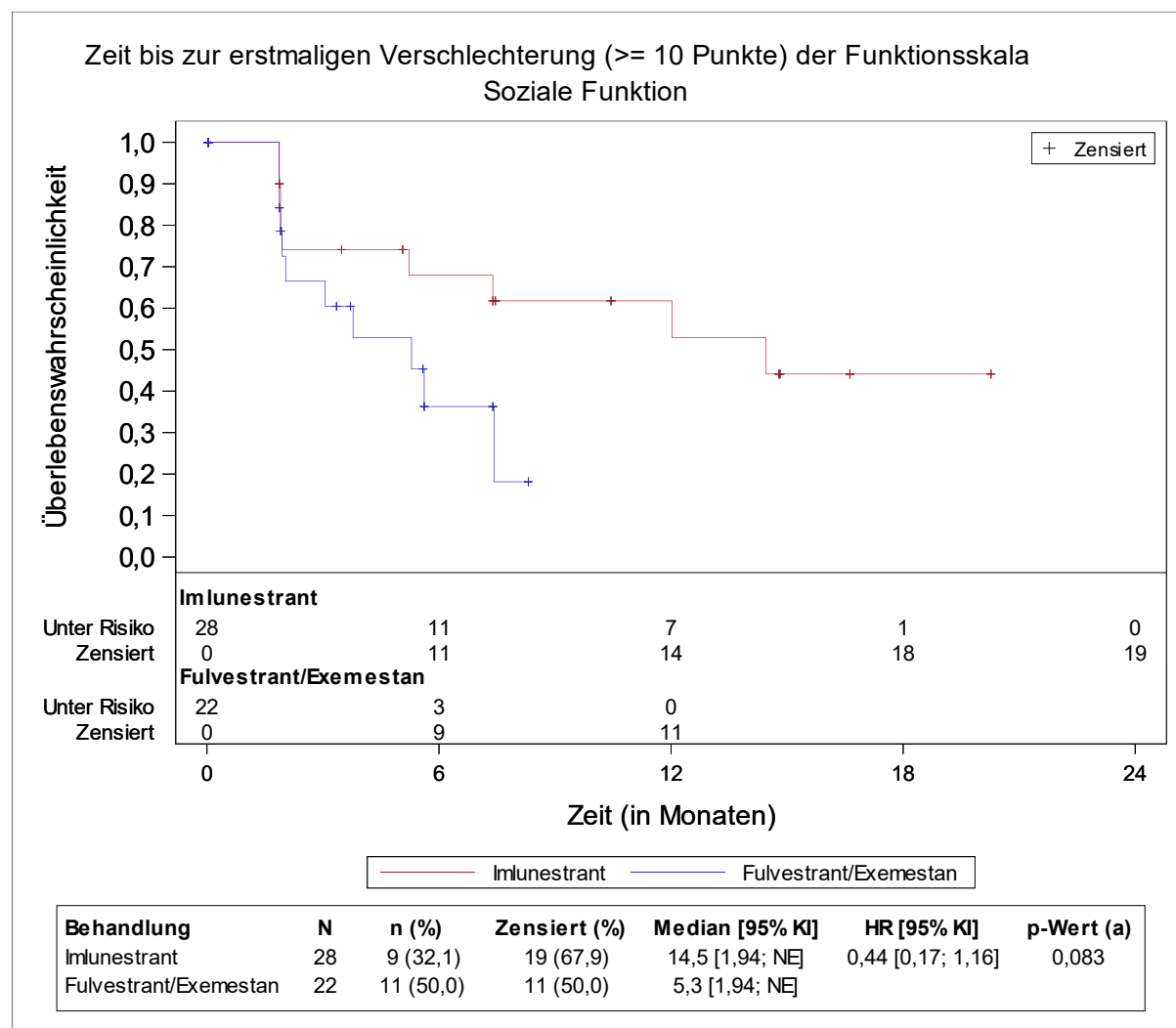


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

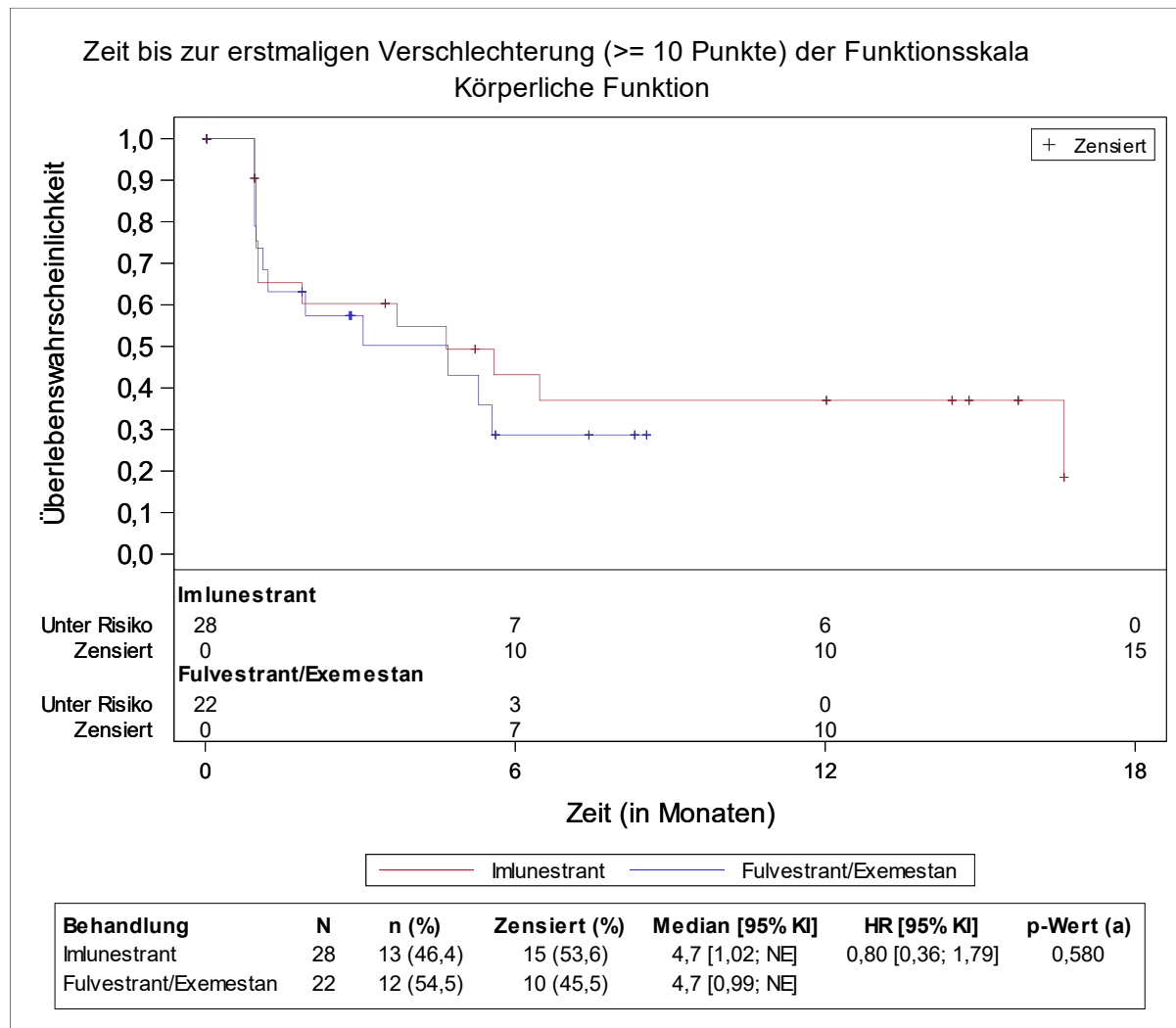


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich in der PRO-auswertbaren Population (ITT) (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) in der Skala „Globaler Gesundheitsstatus“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant. Das Risiko einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala war um 62% reduziert. Alle weiteren im Rahmen des Endpunkts „Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen“ ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

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

Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für EORTC Skala Körperliche Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC IL19) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Visite	Immunestrant (N=104) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=90) n/N (%)
Zyklus 1 ¹	92/104 (88,5)	77/90 (85,6)
Zyklus 2	89/101 (88,1)	76/89 (85,4)
Zyklus 3	72/84 (85,7)	65/74 (87,8)
Zyklus 4	60/67 (89,6)	46/54 (85,2)
Zyklus 5	52/60 (86,7)	38/44 (86,4)
Zyklus 6	45/54 (83,3)	29/33 (87,9)
Zyklus 7	34/45 (75,6)	22/26 (84,6)
Zyklus 8	33/39 (84,6)	19/22 (86,4)
Zyklus 9	27/38 (71,1)	13/16 (81,3)
Zyklus 10	25/34 (73,5)	12/15 (80,0)
Zyklus 11	26/32 (81,3)	8/12 (66,7)
Zyklus 12	22/28 (78,6)	4/6 (66,7)
Zyklus 13	18/23 (78,3)	3/4 (75,0)
Zyklus 14	17/21 (81,0)	3/4 (75,0)
Zyklus 15	18/21 (85,7)	3/4 (75,0)
Zyklus 16	17/20 (85,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 17	17/20 (85,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 18	15/18 (83,3)	3/3 (100,0)
Zyklus 19	11/16 (68,8)	3/3 (100,0)
Zyklus 20	11/14 (78,6)	2/2 (100,0)
Zyklus 21	8/14 (57,1)	2/2 (100,0)
Zyklus 22	6/9 (66,7)	1/1 (100,0)
Zyklus 23	6/8 (75,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 24	4/6 (66,7)	1/1 (100,0)
Zyklus 25	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 26	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)

Visite	Imlunestrant (N=104) n/N (%)	Fulvestrant/ Exemestan (N=90) n/N (%)
Zyklus 27	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 28	4/5 (80,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 29	3/4 (75,0)	0/1 (0,0)
Zyklus 30	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Zyklus 31	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 32	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 33	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 34	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 35	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 36	0/0	1/1 (100,0)
Zyklus 37	0/0	1/1 (100,0)
Zyklus 38	0/0	1/1 (100,0)
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; ITT: Intention-to-Treat Population; n: Anzahl der Patientinnen mit Daten; N: Anzahl der Patientinnen, von denen Daten erwartet werden; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. ¹: Bei einigen Patientinnen wurde der Fragebogen erst nach Behandlungsbeginn ausgefüllt, so dass die Beobachtungen nicht zur Baseline verwendet werden konnten. Die Short-Term Follow-up Visite ist nicht berücksichtigt. Quelle: [3]		

Die Rücklaufquoten des EORTC überstiegen in der Behandlungsphase in den meisten Fällen deutlich die Akzeptanzschwelle von $\geq 70\%$. Ab Zyklus 19 lagen die Rücklaufquoten zum Teil unterhalb dieser Grenze im Imlunestrant-Arm, jedoch waren die Patientinnenzahlen ab diesem Zyklus bereits äußerst gering, so dass bereits das Fehlen von wenigen Fragebögen zum Unterschreiten dieser Grenze führte. Im Fulvestrant/Exemestan-Arm lag die Rücklaufquote ab Zyklus 11 ebenfalls vereinzelt unter $>70\%$.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Globaler Gesundheitsstatus	44/104 (42,3)	5,6 [3,75; 7,43]	39/90 (43,3)	3,8 [3,02; 6,54]	0,80 [0,52; 1,25] 0,299
Kognitive Funktion	26/104 (25,0)	14,8 [6,41; NE]	30/90 (33,3)	5,6 [3,75; NE]	0,62 [0,36; 1,05] 0,076
Emotionale Funktion	26/104 (25,0)	24,0 [8,28; NE]	18/90 (20,0)	10,4 [6,54; NE]	1,04 [0,56; 1,92] 0,934
Rollenfunktion	37/104 (35,6)	9,3 [3,81; 14,75]	38/90 (42,2)	3,8 [3,06; 5,59]	0,56 [0,35; 0,90] 0,014
Soziale Funktion	31/104 (29,8)	11,3 [6,51; NE]	24/90 (26,7)	10,4 [3,78; NE]	0,92 [0,53; 1,60] 0,769
Körperliche Funktion	33/104 (31,7)	14,8 [4,83; NE]	35/90 (38,9)	4,9 [3,02; NE]	0,73 [0,45; 1,17] 0,191
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; <i>ESR1</i>: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

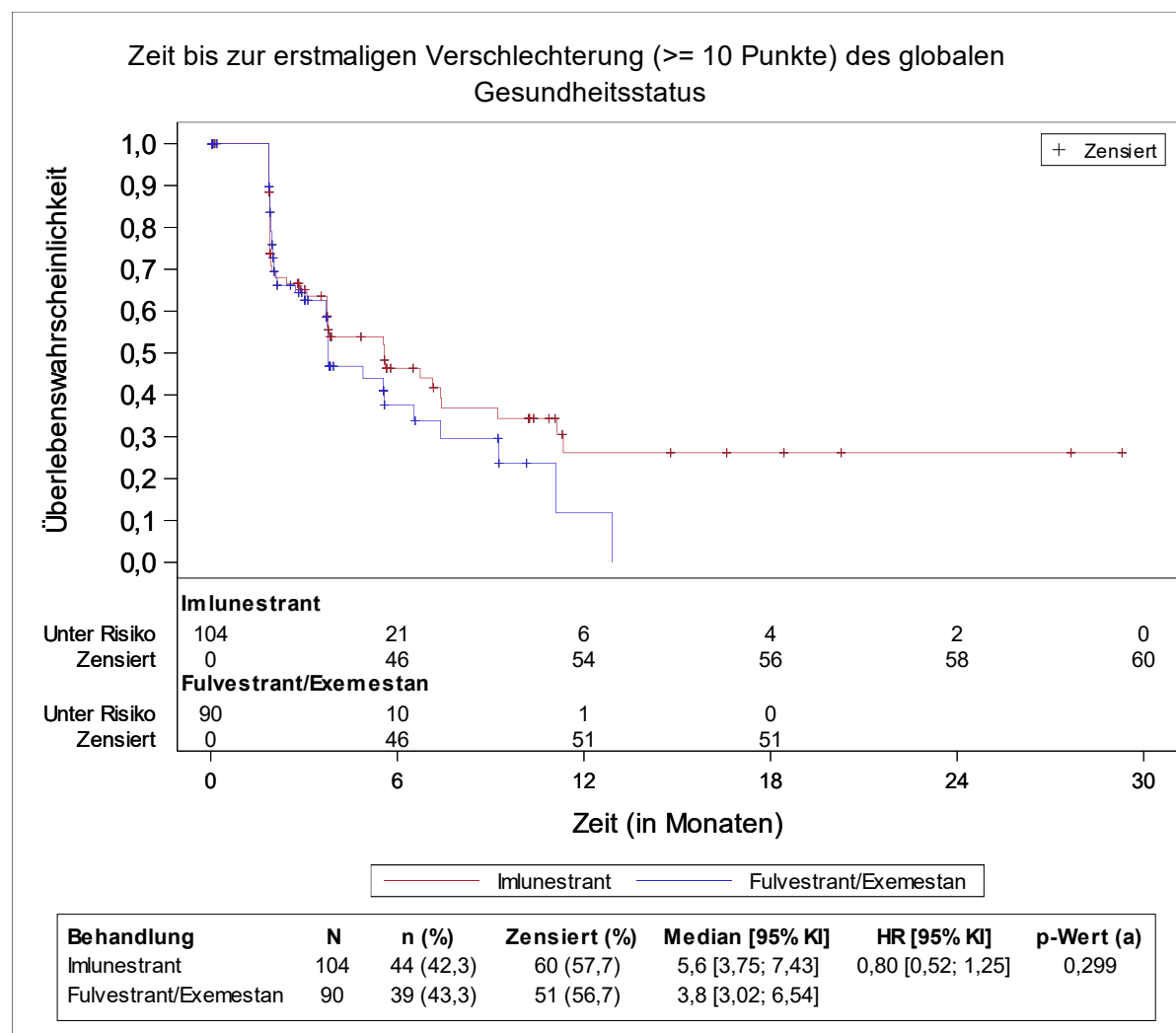


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

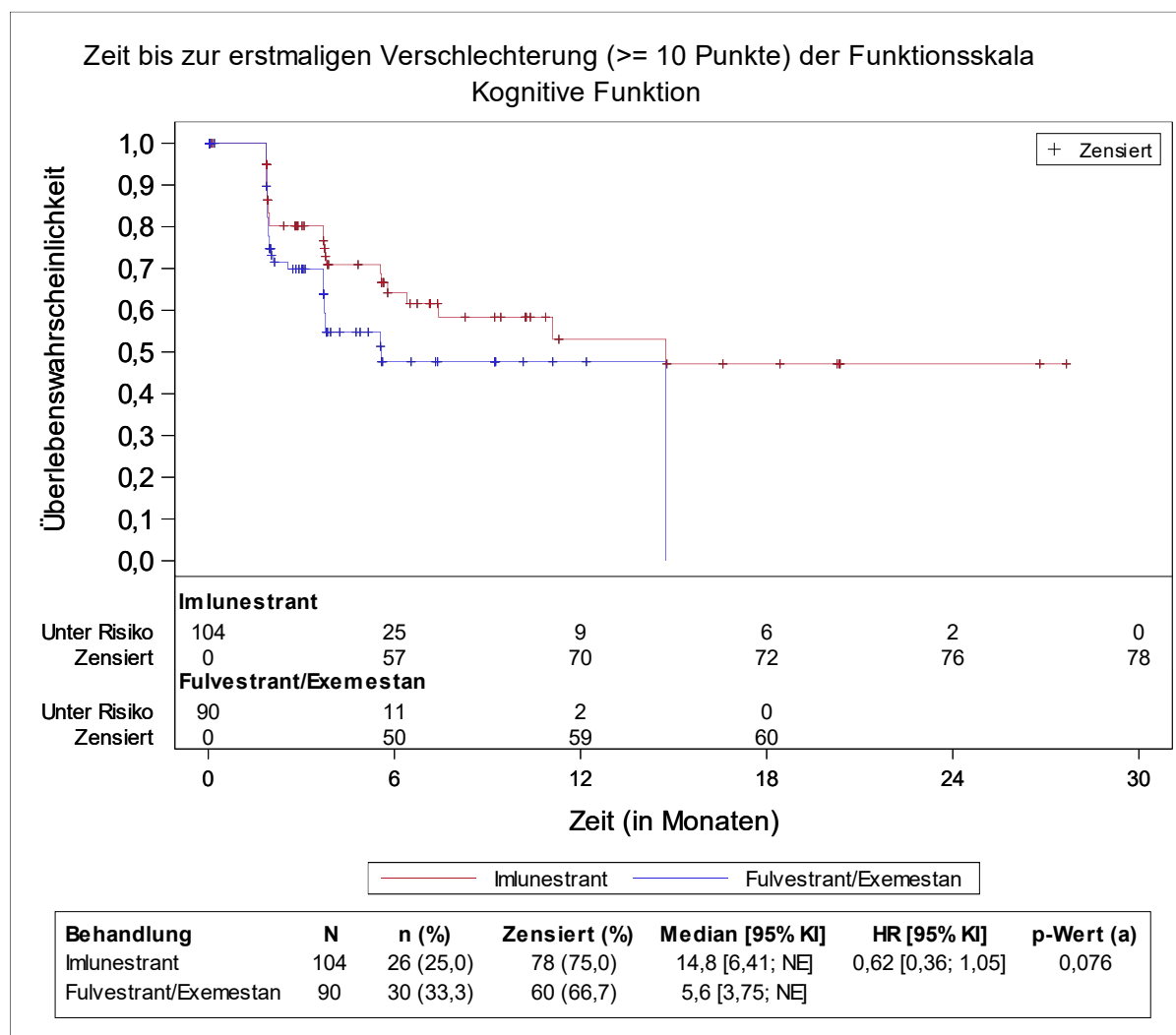


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

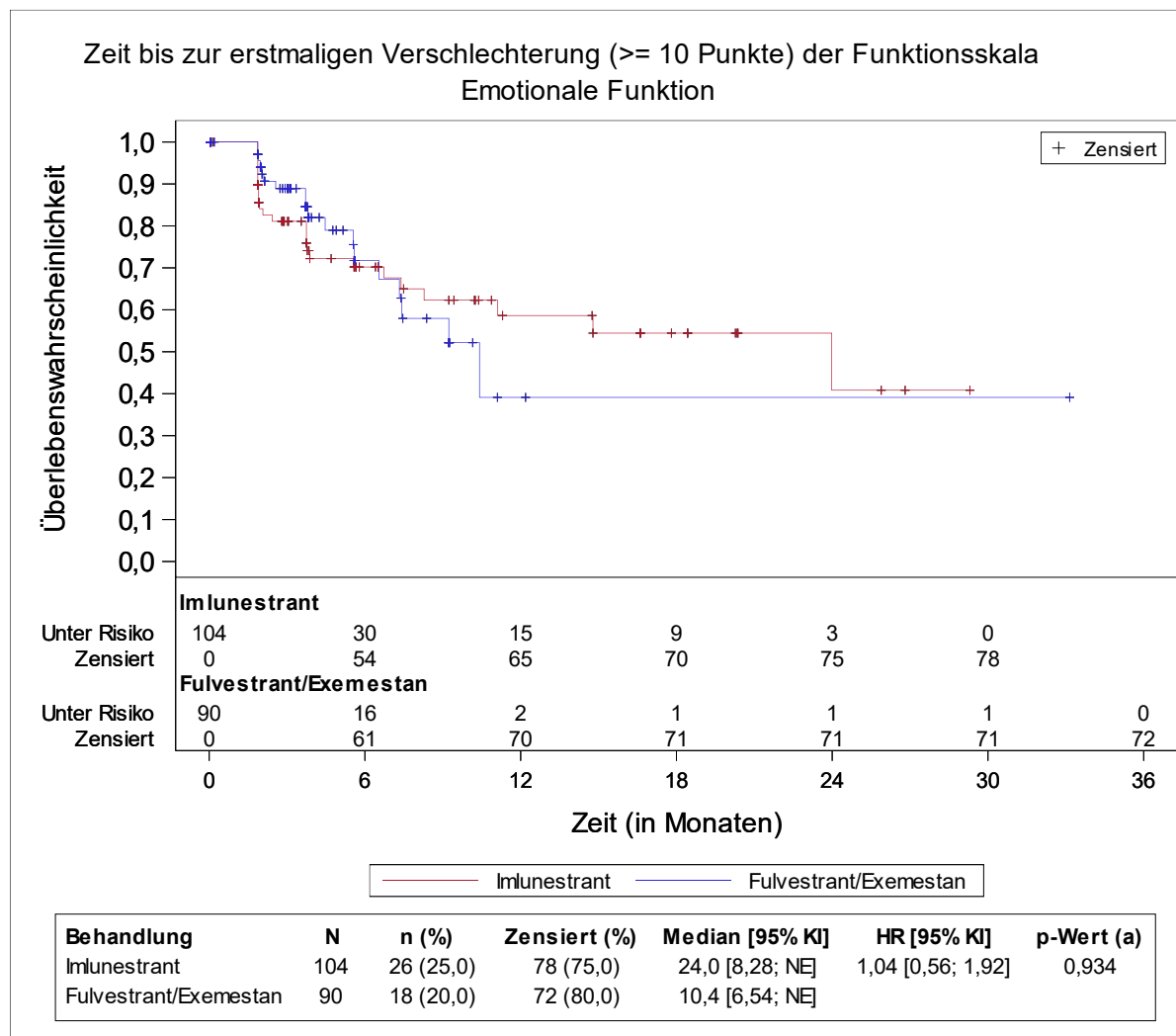


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

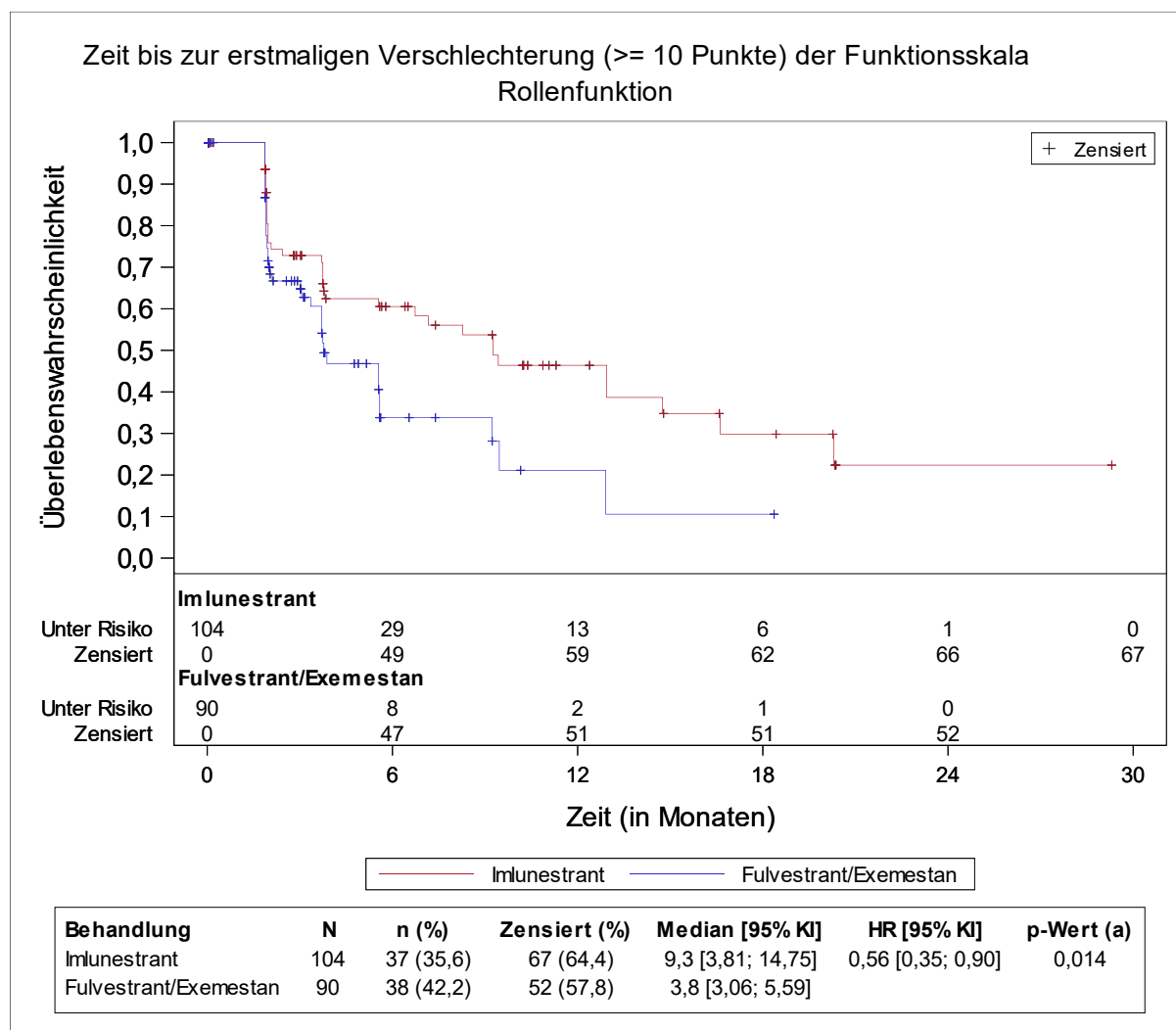


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

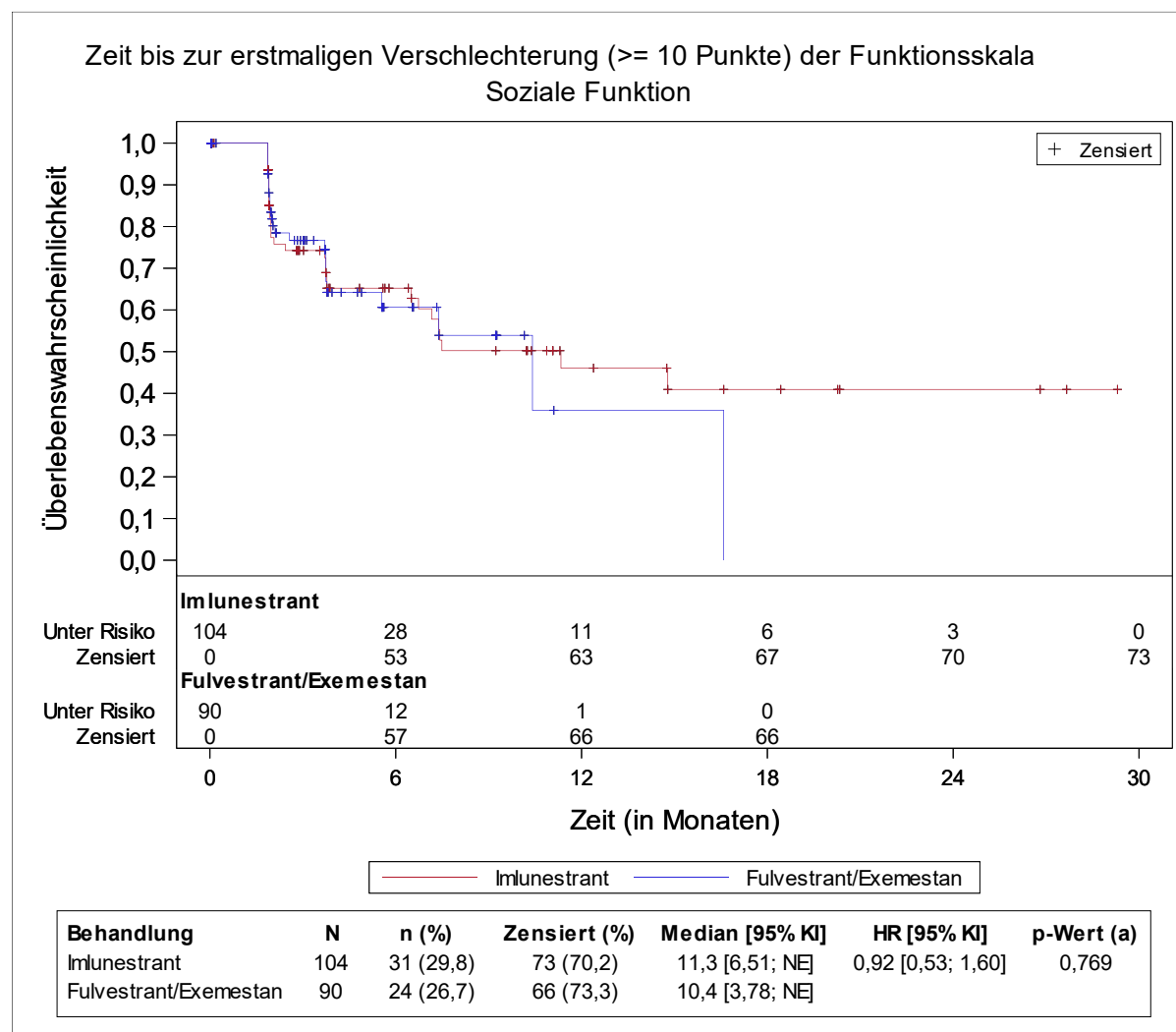


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

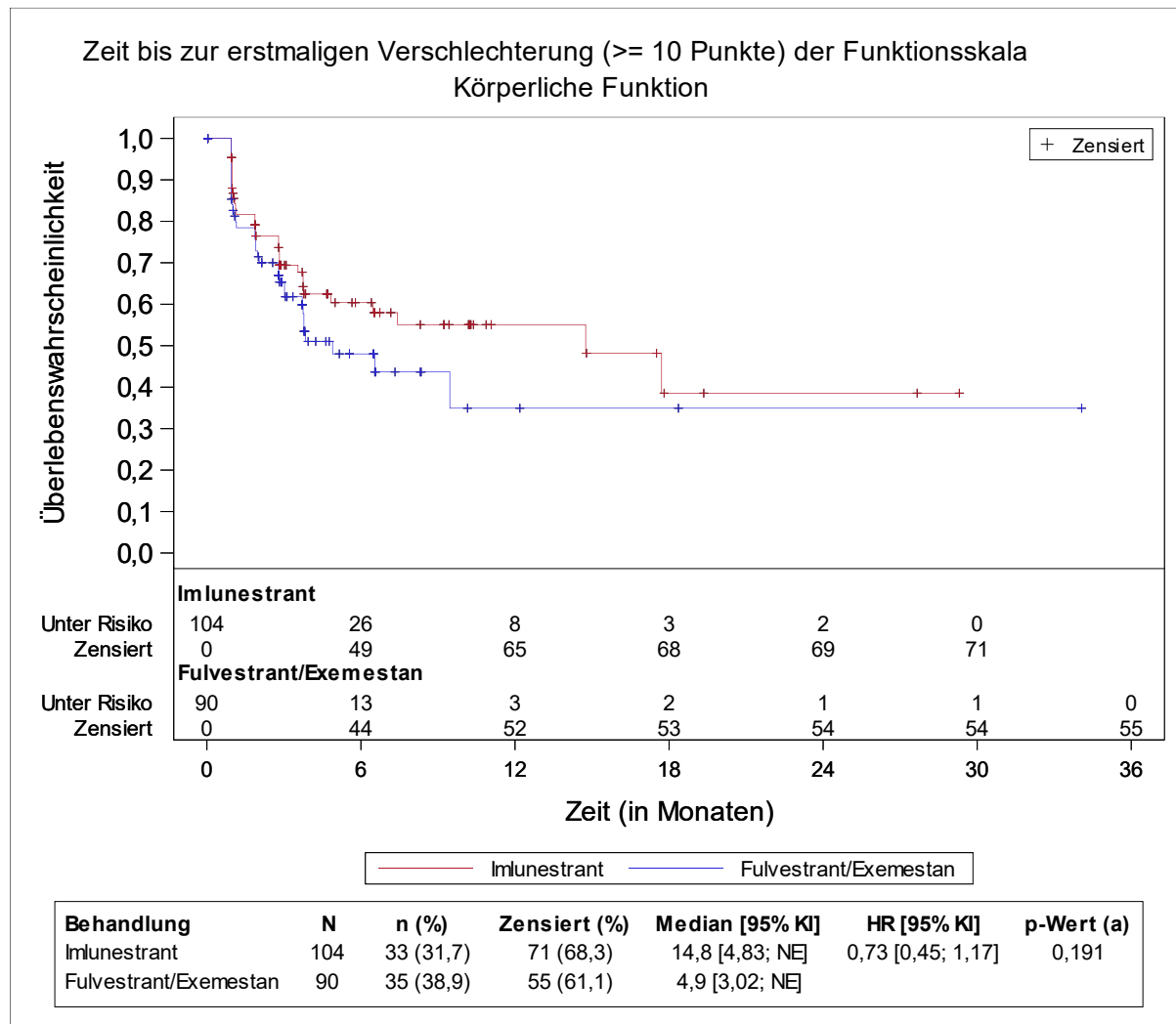


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich in der PRO-auswertbaren Population (ITT) (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) in der Skala „Rollenfunktion“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant. Das Risiko einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte war in der Skala um 44% reduziert. Alle weiteren im Rahmen des Endpunkts ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht

durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-95: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
EMBER-3	Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Prüfarzt nach MedDRA (Version 27.0) klassifiziert in SOC und PT und deren Schweregrad gemäß CTCAE Version 5.0 des National Cancer Institute (NCI) bewertet. In die Analyse wurden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die erstmals während der Behandlungsphase (ab dem ersten Tag der Behandlung) oder während des Kurzzeit-Follow-up (bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis) auftraten und unerwünschte Ereignisse, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase und bis 30 Tage nach der letzten Dosis verschlechterten. Folgende Ereignisse werden betrachtet: • Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) • Behandlungsabbruch mindestens eines Medikamentes aufgrund von UE • Behandlungsabbruch aufgrund von UE Die Darstellung der entsprechenden KM-Plots erfolgt im Anhang 4-G. Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die nicht zur Beurteilung des Zusatznutzen herangezogen werden, erfolgt in Anhang 4-G wie folgt, in Abschnitt 4.3.1.3.1.9 wird lediglich eine narrative Einordnung der Ergebnisse vorgenommen: • Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Ereignisse die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente führten (SOC und PT mit mindestens einem Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – deskriptive Auswertung) <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Unerwünschte Ereignisse wurden kontinuierlich bei jeder Visite und über die gesamte Studiendauer erhoben. Für die Erhebung zum Langzeit-Follow-up werden alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unabhängig von der Studienbehandlung sowie

Studie	Operationalisierung
	unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen, erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse, die möglicherweise mit der Studienbehandlung oder den Protokollverfahren in Zusammenhang stehen, sollen nachverfolgt werden, bis sie sich zurückbilden, nicht mehr als möglicherweise in Zusammenhang stehend betrachtet werden, stabilisieren oder zum Baseline-Wert zurückkehren, der Patient eine neue Therapie beginnt, der Patient verstirbt oder der Patient Lost-to Follow-up ist. Die Häufigkeit der Bewertung wird nach dem Ermessen des Prüfarztes festgelegt. <u>Statistische Methodik</u> Mit der Ausnahme von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT, die zum Behandlungsabbruch führten, welche rein deskriptiv analysiert wurden, wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Auftreten des Ereignisses der jeweiligen oben genannten Kategorie betrachtet. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter Log-rank-Test verwendet. Alle präsentierten p-Werte wurden zweiseitig berechnet. <i>Folgende Analysen werden im Hauptteil von Modul 4 dargestellt:</i> - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis jeglichen Schweregrads – Gesamtrate - Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Gesamtrate - Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) – Gesamtrate - Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines Medikaments aufgrund unerwünschter Ereignisse - Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse - SOC und PT, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden <i>Die im Anhang 4-G dargestellten Analysen sind oben genannt.</i> <u>Population:</u> Die Analyse unerwünschter Ereignisse basiert auf der Safety-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation). Die Analysen werden separat pro Teilpopulation a1 und b1 dargestellt. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EMBER-3	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-96 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Entsprechend erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit *ESR1* Mutation - Safety Population

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	25/30 (83,3)	1,0 [0,95; 2,66]	20/23 (87,0)	0,7 [0,13; 0,95]	0,59 [0,32; 1,08] 0,083
Unerwünschtes Ereignis (schwerwiegend)	7/30 (23,3)	NE [NE; NE]	2/23 (8,7)	16,4 [16,43; NE]	2,39 [0,50; 11,55] 0,262
Unerwünschtes Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3)	10/30 (33,3)	NE [5,39; NE]	6/23 (26,1)	16,4 [8,15; NE]	1,00 [0,36; 2,80] 0,995
Behandlungsabbruch mindestens eines Medikaments aufgrund unerwünschter Ereignisse	3/30 (10,0)	NE [NE; NE]	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	1,97 [0,21; 18,99] 0,548
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	3/30 (10,0)	NE [NE; NE]	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	1,97 [0,21; 18,99] 0,548
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; <i>ESR1</i> : Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

Tabelle 4-98: Ergebnisse für statistisch signifikante SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit *ESR1* Mutation - Safety Population

SOC - Preferred term	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	6/30 (20,0)	NE [12,12; NE]	9/23 (39,1)	8,1 [2,46; NE]	0,31 [0,10; 0,89] 0,023
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich in der Safety-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Imlunestrant und Fulvestrant/Exemestan in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades. Auf Ebene der SOC und PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (jeglicher Schweregrad). Die Ergebnisse der weiteren SOC und PT befinden sich im Anhang 4-G.

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Imlunestrant und Fulvestrant/Exemestan.

Es traten insgesamt drei Behandlungsabbrüche (10%) aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Imlunestrant-Arm auf und ein Behandlungsabbruch (4,3%) im Fulvestrant/Exemestan-Arm. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit *ESR1*-Mutation - Safety Population

Endpunkt	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	98/107 (91,6)	0,5 [0,26; 0,49]	73/94 (77,7)	1,0 [0,66; 1,71]	1,48 [1,09; 2,01] 0,011
Unerwünschtes Ereignis (schwerwiegend)	10/107 (9,3)	NE [21,13; NE]	16/94 (17,0)	NE [9,49; NE]	0,42 [0,19; 0,93] 0,028
Unerwünschtes Ereignis (CTCAE Grad $\geq$ 3)	17/107 (15,9)	NE [19,25; NE]	21/94 (22,3)	NE [9,00; NE]	0,52 [0,27; 1,01] 0,049
Behandlungsabbruch mindestens eines Medikaments aufgrund unerwünschter Ereignisse	3/107 (2,8)	NE [NE; NE]	0/94 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,111
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	3/107 (2,8)	NE [NE; NE]	0/94 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,111
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; <i>ESR1</i> : Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

Tabelle 4-100: Ergebnisse für statistisch signifikante SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium - Patientinnen mit *ESR1*-Mutation - Safety Population

SOC - Preferred term	Imlunestrant		Fulvestrant/ Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ²
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ¹ [95% KI]	
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	62/107 (57,9)	4,5 [1,64; 7,69]	33/94 (35,1)	8,1 [5,98; NE]	1,84 [1,21; 2,82] 0,004
Anämie (PT)	9/107 (8,4)	NE [NE; NE]	15/94 (16,0)	NE [10,45; NE]	0,39 [0,16; 0,91] 0,023
Rückenschmerzen (PT)	14/107 (13,1)	NE [NE; NE]	3/94 (3,2)	NE [NE; NE]	3,62 [1,04; 12,64] 0,031
Diarrhö (PT)	29/107 (27,1)	NE [NE; NE]	11/94 (11,7)	NE [10,22; NE]	2,22 [1,11; 4,45] 0,021
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. 1: In Monaten. 2: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Faktor geschätzt. Quelle: [3]					

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich in der Safety-Population (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Imlunestrant in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades. Bei Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ist hingegen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant zu erkennen. Das Risiko des Eintretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen reduzierte sich unter Imlunestrant um 58% im Vergleich zu Fulvestrant/Exemestan.

Auf Ebene der SOC und PT (jeglicher Schweregrad) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Imlunestrant für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), Rückenschmerzen (PT) und Diarrhö (PT), sowie ein Effekt zugunsten von Imlunestrant für Anämie (PT). Die Ergebnisse der weiteren SOC und PT befinden sich im Anhang 4-G.

Bei den Behandlungsabbrüchen liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor. Es traten drei Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Imlunestrant-

Arm auf. Im Fulvestrant/Exemestan-Arm traten keine Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Subgruppenanalysen werden nachfolgend gemäß der Methodik in Abschnitt 4.2.5.5 und der dort beschriebenen Wahl der Trennpunkte dargestellt.

Dargestellt werden die Ergebnistabellen und die dazugehörigen Kaplan-Meier Plots für Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest, alle weiteren Ergebnisse finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-101: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMBER-3 – Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Subgruppe																						
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWRS)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status
Mortalität																							
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●
Morbidität																							
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Progression der Knochenmetastasen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Progression im ZNS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand																							
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGI-S	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik																							
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
mBPI-sf (stärkster Schmerz)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe																						
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWRS)	<i>ESR1</i> -Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																							
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse																							
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis (schwerwiegend)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Behandlungsabbruch mindestens eines Medikaments aufgrund unerwünschter Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Subgruppe																						
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWRS)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status
Datenschnitt: 30. Januar 2025; (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation). Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium																							
●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse																							
Subgruppenanalysen werden nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst, mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind und ein gepoolter Schätzer für alle Subgruppenkategorien berechnet werden konnte.																							
Abkürzungen: CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CRF: Studiendokumentationsbogen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HER2: Human epidermal growth factor receptor; IHC: immunohistochemistry; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; NB: nicht berechnet; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem.																							
Geografische Region 1 beinhaltet die Regionen Asien, Europa, Nordamerika und Andere.																							
Geografische Region 2 beinhaltet die Regionen Ostasien, Nordamerika/Westeuropa und Andere.																							
[1] = Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung																							
[2] = Dauer der Vorbehandlung																							
Quelle: [3]																							

Tabelle 4-102: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EMBER-3 – Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Subgruppe																						
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWRS)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status
Mortalität																							
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●
Morbidität																							
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Progression der Knochenmetastasen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Progression im ZNS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand																							
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGI-S	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik																							
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
mBPI-sf (stärkster Schmerz)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Subgruppe																						
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWSR)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWSR)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWSR)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																							
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse																							
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis (schwerwiegend)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschtes Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Behandlungsabbruch mindestens eines Medikaments aufgrund unerwünschter Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Subgruppe																						
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWRS)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status
Datenschnitt: 30. Januar 2025; (Patientinnen mit ESR1-Mutation) Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium																							
●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse																							
Subgruppenanalysen werden nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst, mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind und ein gepoolter Schätzer für alle Subgruppenkategorien berechnet werden konnte.																							
Abkürzungen: CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CRF: Studiendokumentationsbogen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HER2: Human epidermal growth factor receptor; IHC: immunohistochemistry; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; NB: nicht berechnet; PGI-S: Patient’s Global Impression of Severity; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem.																							
Geografische Region 1 beinhaltet die Regionen Asien, Europa, Nordamerika und Andere.																							
Geografische Region 2 beinhaltet die Regionen Ostasien, Nordamerika/Westeuropa und Andere.																							
[1] = Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung																							
[2] = Dauer der Vorbehandlung																							
Quelle: [3]																							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-103 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-103: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMBER-3 – Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Subgruppe																						
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWS)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWS)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWS)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status
Mortalität - ITT Population																							
Gesamtüberleben	0,778	0,965	NB	NB	NB	NB	0,767	0,778	NB	0,636	0,599	0,627	0,614	0,249	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,303	NB	0,622
Morbidität - ITT Population																							
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)	0,693	0,654	NB	NB	NB	NB	0,488	0,557	NB	0,372	0,355	0,902	0,699	0,748	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,063	NB	0,698
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,205	NB	NB	NB	NB	NB	0,919	0,920	NB	0,360	0,840	NB	NB	0,589	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,045	NB	NB
Gesundheitszustand - PRO Population																							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS	0,440	0,401	NB	NB	NB	NB	0,149	0,297	NB	NB	0,509	0,153	0,803	0,336	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,665	NB	0,610
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 - PRO Population																							
Erstmalige Verschlechterung (≥10 Punkte)																							
Appetitlosigkeit	NB	0,419	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,953	0,196	NB	0,170	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Diarrhö	0,372	0,131	NB	NB	NB	NB	0,078	0,018	NB	NB	0,860	0,123	NB	0,249	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,158	NB	0,605

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe																						
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWRS)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status
Dyspnoe	0,412	NB	NB	NB	NB	NB	0,708	0,367	NB	NB	0,889	0,374	NB	0,926	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,305	NB	0,324
Fatigue	0,723	0,627	NB	NB	NB	NB	0,470	0,114	NB	NB	0,544	0,233	0,019	0,203	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,352	NB	0,882
Finanzielle Schwierigkeiten	0,258	0,897	NB	NB	NB	NB	0,178	0,253	NB	NB	0,674	0,988	NB	0,600	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,249	NB	0,593
Verstopfung	0,639	1,000	NB	NB	NB	NB	0,765	0,796	NB	NB	0,520	0,322	NB	0,167	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,532	NB	0,602
Schlaflosigkeit	0,093	0,313	NB	NB	NB	NB	0,013	0,009	NB	NB	0,366	0,657	NB	0,203	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,384	NB	0,253
Übelkeit und Erbrechen	0,992	0,344	NB	NB	NB	NB	NB	0,748	NB	NB	0,995	0,951	NB	0,311	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,588
Schmerz	0,704	0,142	NB	NB	NB	NB	0,288	0,598	NB	NB	0,804	0,081	0,642	0,914	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,442	NB	0,245
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 - PRO Population																							
Erstmalige Verschlechterung (≥10 Punkte)																							
Globaler Gesundheitsstatus	0,886	0,341	NB	NB	NB	NB	0,360	0,320	NB	NB	0,722	0,006	NB	0,065	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,459	NB	0,615
Kognitive Funktion	NB	0,133	NB	NB	NB	NB	0,271	NB	NB	NB	0,216	0,215	NB	0,411	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,621
Emotionale Funktion	0,069	0,824	NB	NB	NB	NB	0,105	0,033	NB	NB	0,020	0,994	NB	0,206	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,912	NB	0,762
Rollenfunktion	0,336	0,835	NB	NB	NB	NB	0,258	0,248	NB	NB	0,081	0,077	0,089	0,761	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,228	NB	0,822
Soziale Funktion	0,178	0,144	NB	NB	NB	NB	0,639	0,313	NB	NB	0,984	0,150	NB	0,341	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,328	NB	0,282
Körperliche Funktion	0,663	0,633	NB	NB	NB	NB	0,945	0,697	NB	NB	0,266	0,221	0,858	0,293	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,023	NB	0,998
PGI-S - PRO Population																							
Erstmalige Verschlechterung (≥15 Punkte)																							
PGI-S Skala	0,673	0,984	NB	NB	NB	NB	0,202	0,795	NB	NB	0,929	0,016	0,005	0,066	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,207	NB	0,824

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe																							
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWSR)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWSR)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWSR)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status	
Schmerz - PRO Population																								
Erstmalige Verschlechterung (≥2 Punkte)																								
Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,400	NB	NB	0,659	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,299	NB	0,887	
Progression der Knochenmetastasen - ITT Population																								
Progression der Knochenmetastasen	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	
Unerwünschte Ereignisse - Safety Population																								
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	0,052	0,534	NB	NB	NB	NB	0,834	0,823	NB	0,547	0,040	0,990	0,808	0,699	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,638	NB	0,399	
Unerwünschtes Ereignis (schwerwiegend)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	
Unerwünschtes Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3)	0,039	0,721	NB	NB	NB	NB	0,288	NB	NB	0,994	0,992	0,516	NB	0,245	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,509	
Behandlungsabbruch mindestens eines Medikaments aufgrund unerwünschter Ereignisse	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,650	0,843	NB	NB	0,597	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	

Endpunkt	Subgruppe																							
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWRS)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status	
Progression im ZNS - ITT Population																								
Zeit bis zur ersten Progression im ZNS																								
Progression im ZNS	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	
Datenschnitt: 30. Januar 2025; (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CRF: Studiendokumentationsbogen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HER2: Human epidermal growth factor receptor; IHC: immunohistochemistry; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; NB: nicht berechnet; PGI-S: Patient’s Global Impression of Severity; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem. Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Faktor. Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patient:innen umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. Geografische Region 1 beinhaltet die Regionen Asien, Europa, Nordamerika und Andere. Geografische Region 2 beinhaltet die Regionen Ostasien, Nordamerika/Westeuropa und Andere. [1] = Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung [2] = Dauer der Vorbehandlung Quelle: [3]																								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EMBER-3 – Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Endpunkt	Subgruppe																						
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWRS)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status
Mortalität - ITT Population																							
Gesamtüberleben	0,234	0,384	0,509	0,736	0,349	0,388	0,368	0,895	NB	0,710	0,646	0,258	0,874	0,159	NB	NB	0,349	0,381	0,387	0,437	0,808	0,837	0,013
Morbidität - ITT Population																							
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)	0,843	0,104	0,049	0,467	0,317	0,427	0,724	0,800	NB	0,847	0,162	0,962	0,878	0,786	NB	NB	0,317	0,399	0,481	0,783	0,935	0,173	0,918
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,876	0,045	0,052	0,532	0,400	0,481	0,550	0,691	NB	0,525	0,325	0,702	0,844	0,913	NB	NB	0,400	0,461	0,557	0,100	0,219	0,185	0,114
Gesundheitszustand - PRO Population																							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS	0,326	0,543	0,628	0,619	0,281	0,367	0,709	0,952	NB	0,423	0,558	0,166	0,754	0,741	NB	NB	0,281	0,342	0,516	0,367	0,646	0,488	0,849
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 - PRO Population																							
Erstmalige Verschlechterung (≥10 Punkte)																							
Appetitlosigkeit	0,317	0,484	0,686	0,724	0,087	0,129	0,906	0,548	NB	0,412	0,170	0,597	0,374	0,248	NB	NB	0,087	0,116	0,215	0,964	0,700	0,774	0,463
Diarrhö	0,041	0,748	0,732	0,998	0,096	0,138	0,354	0,750	NB	0,475	0,960	0,590	0,820	0,447	NB	NB	0,096	0,130	0,248	0,497	0,512	0,830	0,978
Dyspnoe	0,759	0,327	0,460	0,285	0,020	0,029	0,873	0,592	NB	0,932	0,696	0,445	0,757	0,653	NB	NB	0,020	0,027	0,063	0,297	0,946	0,240	0,479
Fatigue	0,638	0,760	0,959	0,610	0,021	0,039	0,282	0,462	NB	0,745	0,005	0,471	0,444	0,387	NB	NB	0,021	0,033	0,044	0,343	0,738	0,719	0,115

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe																						
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWSR)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWSR)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWSR)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status
Finanzielle Schwierigkeiten	0,696	0,481	0,866	0,068	0,067	0,095	0,923	0,918	NB	0,952	0,454	0,620	0,754	0,637	NB	NB	0,067	0,087	0,160	0,845	0,408	0,821	0,866
Verstopfung	0,058	0,557	0,757	0,736	0,737	0,859	0,114	0,364	NB	0,303	0,005	0,775	0,438	0,778	NB	NB	0,737	0,822	0,437	0,988	0,951	0,464	0,390
Schlaflosigkeit	0,654	0,665	0,903	0,326	0,064	0,087	0,655	0,991	NB	0,431	0,343	0,679	0,685	0,660	NB	NB	0,064	0,079	0,171	0,437	0,699	0,719	0,999
Übelkeit und Erbrechen	0,184	0,193	0,325	0,850	0,158	0,109	0,604	0,639	NB	0,188	0,496	0,967	0,934	0,948	NB	NB	0,158	0,115	0,122	0,871	0,981	0,742	0,443
Schmerz	0,434	0,959	0,945	0,970	0,013	0,021	0,290	0,524	NB	0,569	0,822	0,266	0,581	0,920	NB	NB	0,013	0,018	0,047	0,414	0,100	0,417	0,469
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 - PRO Population																							
Erstmalige Verschlechterung (≥10 Punkte)																							
Globaler Gesundheitsstatus	0,780	0,868	0,871	0,789	0,567	0,652	0,902	0,769	NB	0,323	0,184	0,326	0,946	0,706	NB	NB	0,567	0,632	0,844	0,939	0,274	0,791	0,237
Kognitive Funktion	0,183	0,902	0,907	0,958	0,778	0,964	0,717	0,634	NB	0,581	0,126	0,713	0,923	0,812	NB	NB	0,778	0,909	0,822	0,244	0,329	0,626	0,705
Emotionale Funktion	0,680	0,487	0,275	0,760	0,036	0,053	0,477	0,713	NB	0,715	0,492	0,950	0,445	0,656	NB	NB	0,036	0,048	0,106	0,995	0,698	0,661	0,841
Rollenfunktion	0,184	0,977	0,976	0,877	0,900	0,890	0,689	0,775	NB	0,697	0,878	0,328	0,462	0,380	NB	NB	0,900	0,938	0,199	0,774	0,857	0,856	0,805
Soziale Funktion	0,243	0,765	0,919	0,577	0,325	0,455	0,468	0,272	NB	0,433	0,051	0,492	0,646	0,894	NB	NB	0,325	0,422	0,595	0,255	0,124	0,767	0,260
Körperliche Funktion	0,429	0,090	0,246	0,098	0,743	0,608	0,902	0,650	NB	0,543	0,616	0,134	0,329	0,179	NB	NB	0,743	0,634	0,721	0,034	0,152	0,098	0,744
PGI-S - PRO Population																							
Erstmalige Verschlechterung (≥15 Punkte)																							
PGI-S Skala	0,121	0,916	0,822	0,588	0,366	0,240	0,560	0,103	NB	0,051	0,711	0,092	0,837	0,397	NB	NB	0,366	0,257	0,563	0,147	0,536	0,149	0,097

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe																						
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWSR)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWSR)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWSR)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status
Schmerz - PRO Population																							
Erstmalige Verschlechterung (≥2 Punkte)																							
Kurzschmerzfragebogen mBPI-sf (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden)	0,670	0,853	0,626	0,960	0,021	0,033	0,063	0,065	NB	0,623	0,819	0,969	0,742	0,632	NB	NB	0,021	0,029	0,068	0,120	0,477	0,523	0,459
Skelettbezogene Ereignisse - ITT Population																							
Progression der Knochenmetastasen	0,264	0,957	0,148	0,907	0,970	0,884	0,458	0,371	NB	0,879	0,178	0,318	0,977	0,758	NB	NB	0,970	0,909	0,962	0,551	0,311	0,139	0,225
Unerwünschte Ereignisse - Safety Population																							
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	0,257	0,010	0,083	0,084	0,828	0,817	0,103	0,016	NB	0,337	0,249	0,771	0,179	0,110	NB	NB	0,828	0,819	0,785	0,015	0,032	0,849	0,640
Unerwünschtes Ereignis (schwerwiegend)	0,206	0,266	NB	0,922	0,988	0,989	0,536	0,974	NB	0,989	0,733	0,646	0,554	0,990	NB	NB	0,988	0,989	0,258	0,990	0,413	0,996	0,676
Unerwünschtes Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3)	0,106	0,155	0,294	0,339	0,338	0,407	0,105	0,154	NB	0,751	0,167	0,346	0,770	0,534	NB	NB	0,338	0,389	0,009	0,988	0,852	0,137	0,768
Behandlungsabbruch mindestens eines Medikaments aufgrund unerwünschter Ereignisse	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – jeglicher Schweregrad																							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe																						
	Alter	Geografische Region 2	Geografische Region 1	Ethnizität	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Viszerale Metastasen (CRF)	Viszerale Metastasen (IWRS)	ESR1-Mutation	Messbare Erkrankung	Progesteronrezeptorstatus	ECOG Performance Status	Anzahl betroffener Organe	Nur Knochenmetastasen	Ausgewählte endokrine Behandlung	Endokrine Resistenz	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF)	Th. R. der Vb [1] mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)	Dauer Vb [2] mit einem CDK4/6 Inhibitor im	Menopausenstatus	PIK3CA Mutation	Art der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor	HER2 IHC Status
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	0,891	0,269	0,593	0,404	0,721	0,898	0,708	0,342	NB	0,982	0,146	0,814	0,771	0,582	NB	NB	0,721	0,858	0,327	0,162	0,704	0,847	0,086
Anämie (PT)	0,289	0,970	0,995	0,583	0,114	0,092	0,039	0,059	NB	0,874	0,620	0,647	0,268	0,347	NB	NB	0,114	0,096	NB	0,991	0,604	0,538	0,731
Rückenschmerzen (PT)	0,990	0,263	NB	0,210	0,397	0,434	NB	0,993	NB	0,326	0,994	0,302	NB	NB	NB	NB	0,397	0,426	NB	1,000	NB	0,995	NB
Diarrhö (PT)	0,682	0,785	0,579	0,760	0,847	0,959	0,655	0,220	NB	0,743	0,671	0,742	0,446	0,465	NB	NB	0,847	0,941	0,986	0,988	0,959	0,841	0,978
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – CTCAE Grad ≥ 3																							
Anämie (PT)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Progression im ZNS - ITT Population																							
Zeit bis zur ersten Progression im ZNS																							
Progression im ZNS	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	1,000	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Datenschnitt: 30. Januar 2025; (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CRF: Studiendokumentationsbogen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HER2: Human epidermal growth factor receptor; IHC: immunohistochemistry; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; NB: nicht berechnet; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem. Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Faktor. Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patient:innen umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. Geografische Region 1 beinhaltet die Regionen Asien, Europa, Nordamerika und Andere. Geografische Region 2 beinhaltet die Regionen Ostasien, Nordamerika/Westeuropa und Andere. [1] = Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung [2] = Dauer der Vorbehandlung Quelle: [3]																							

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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.

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

Insgesamt weisen folgende Subgruppen statistisch signifikante Interaktionsterme in den folgenden Endpunkten auf:

- Erste nachfolgende Chemotherapie:
 - *PIK3CA* Mutation
- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)
 - Symptomskala Diarrhö: Viszerale Metastasen (IWRS)
 - Symptomskala Fatigue: Anzahl betroffener Organe
 - Symptomskala Schlaflosigkeit: Viszerale Metastasen (CRF) und Viszerale Metastasen (IWRS)

- EORTC QLQ-C30 (GHS und Funktionsskalen)
 - Globaler Gesundheitsstatus: ECOG Performance Status
 - Funktionsskala Emotionale Funktion: Viszerale Metastasen (IWRS) und Progesteronrezeptorstatus
 - Funktionsskala Körperliche Funktion: *PIK3CA* Mutation
- PGI-S:
 - ECOG Performance Status
 - Anzahl betroffener Organe
- Unerwünschte Ereignisse
 - Jeglicher Schweregrad: Progesteronrezeptorstatus
 - CTCAE Grad ≥ 3 : Alter

Zusammenfassend werden keine systematischen Effektmodifikationen festgestellt. Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse der interagierenden Subgruppen dargestellt.

4.3.1.3.2.1.1 Erste nachfolgende Chemotherapie

Tabelle 4-105: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
PIK3CA Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,045)					
Nachgewiesen	3/11 (27,3)	NE [8,05; NE]	1/9 (11,1)	NE [9,46; NE]	3,38 [0,35; 32,51] 0,263
Nicht nachgewiesen	4/19 (21,1)	NE [14,69; NE]	8/14 (57,1)	17,1 [5,95; NE]	0,30 [0,09; 0,99] 0,036

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
 PIK3CA Mutation: Nachgewiesen

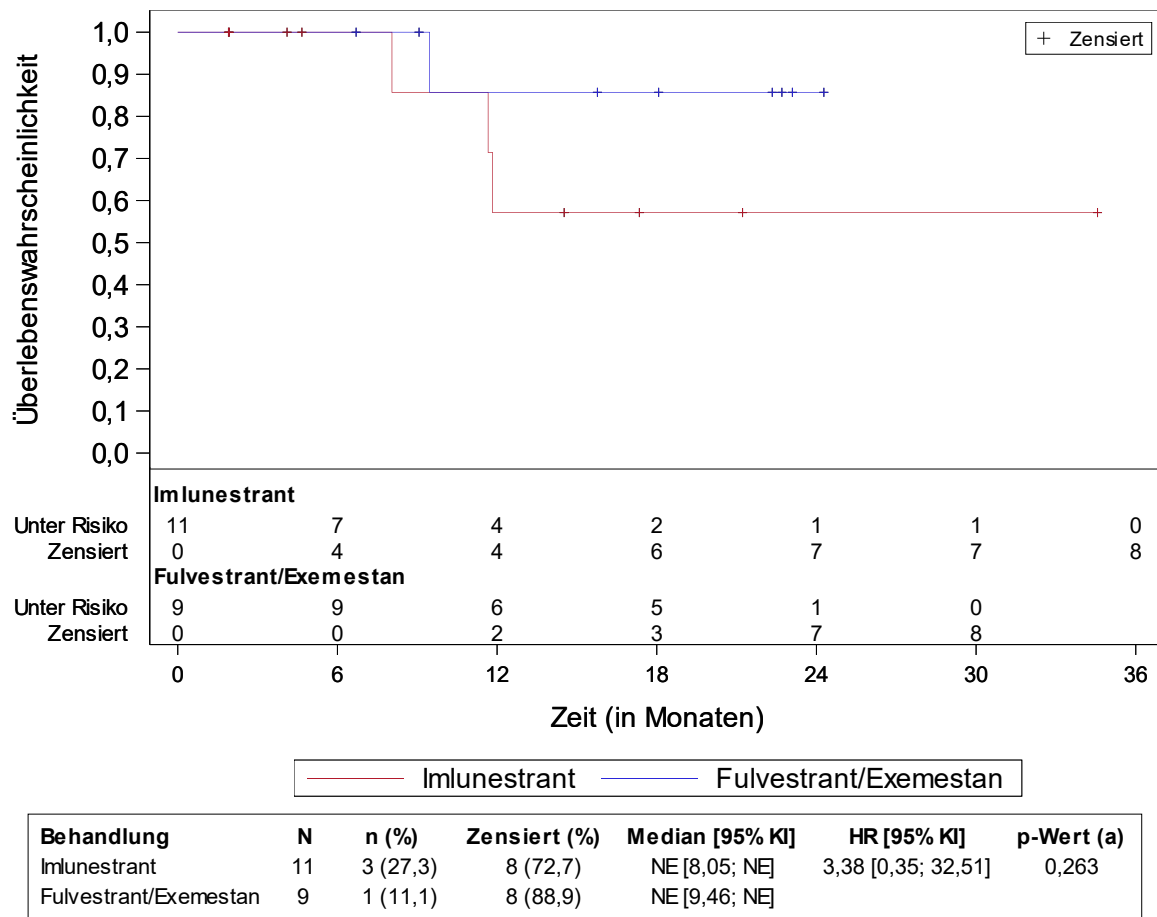


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Subgruppenanalyse für *PIK3CA* Mutation: Nachgewiesen - EMBER-3-Studie

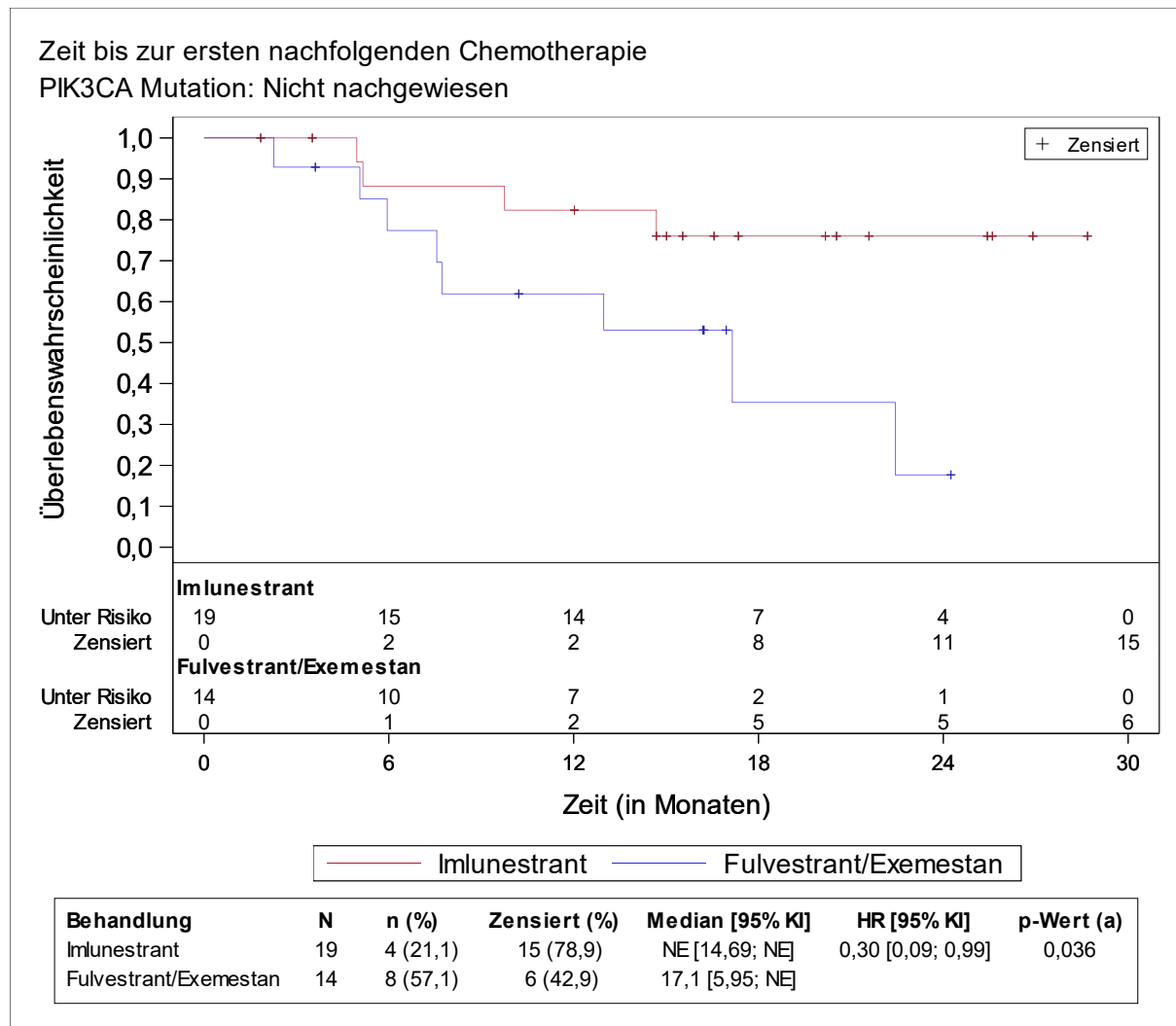


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Subgruppenanalyse für *PIK3CA* Mutation: Nicht nachgewiesen - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen, bei denen eine *PIK3CA* Mutation nicht nachgewiesen ist. Insgesamt weisen die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand der HR dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.1.2 Symptomskalen EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-106: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Viszerale Metastasen (IWRS) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,018)					
Nein	9/14 (64,3)	3,7 [1,87; 10,45]	6/14 (42,9)	5,7 [1,87; NE]	1,34 [0,47; 3,81] 0,583
Ja	2/14 (14,3)	NE [5,06; NE]	6/8 (75,0)	2,0 [1,87; NE]	0,18 [0,04; 0,89] 0,019

Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.

Quelle: [3]

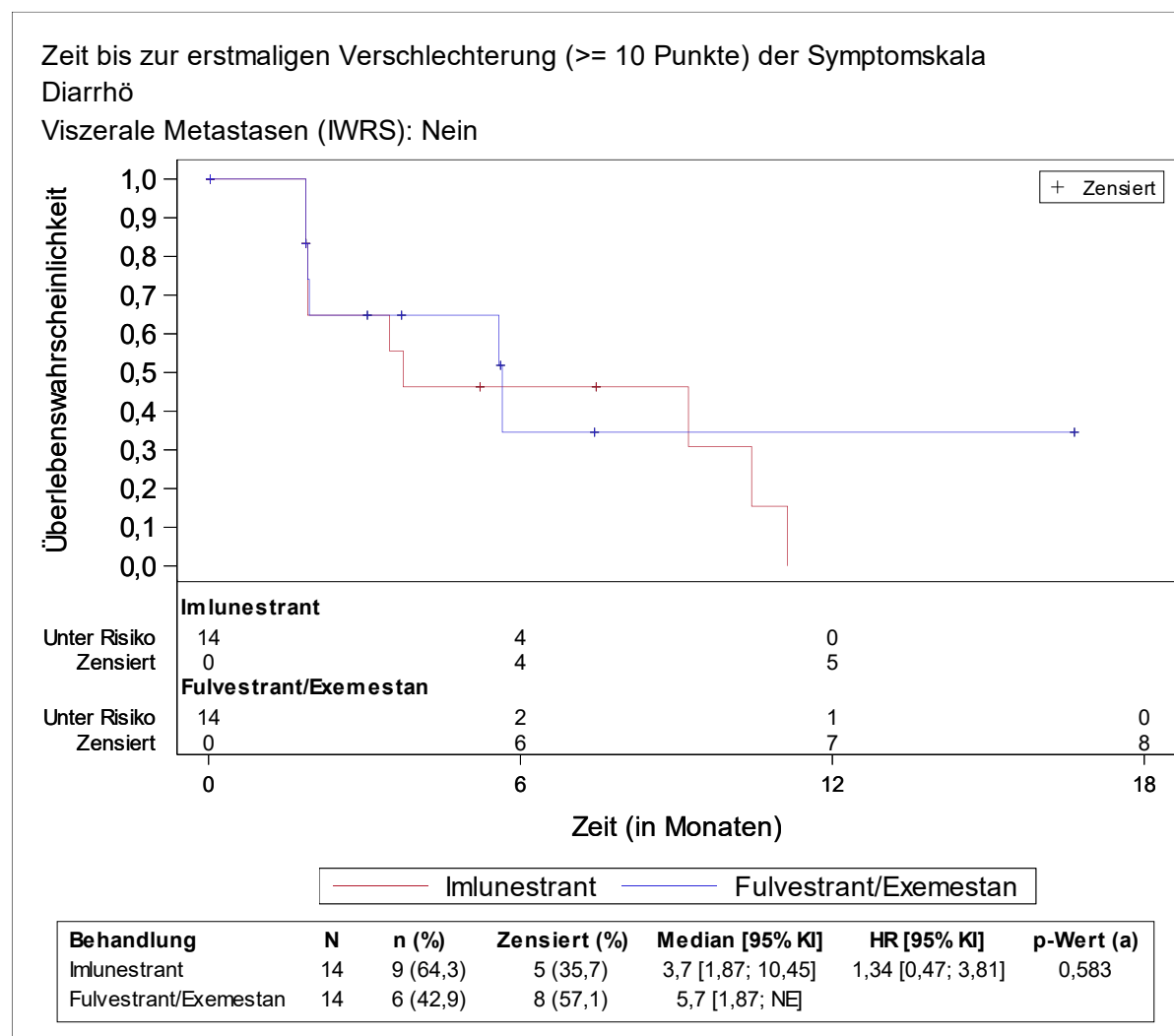


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (IWRs): Nein - EMBER-3-Studie

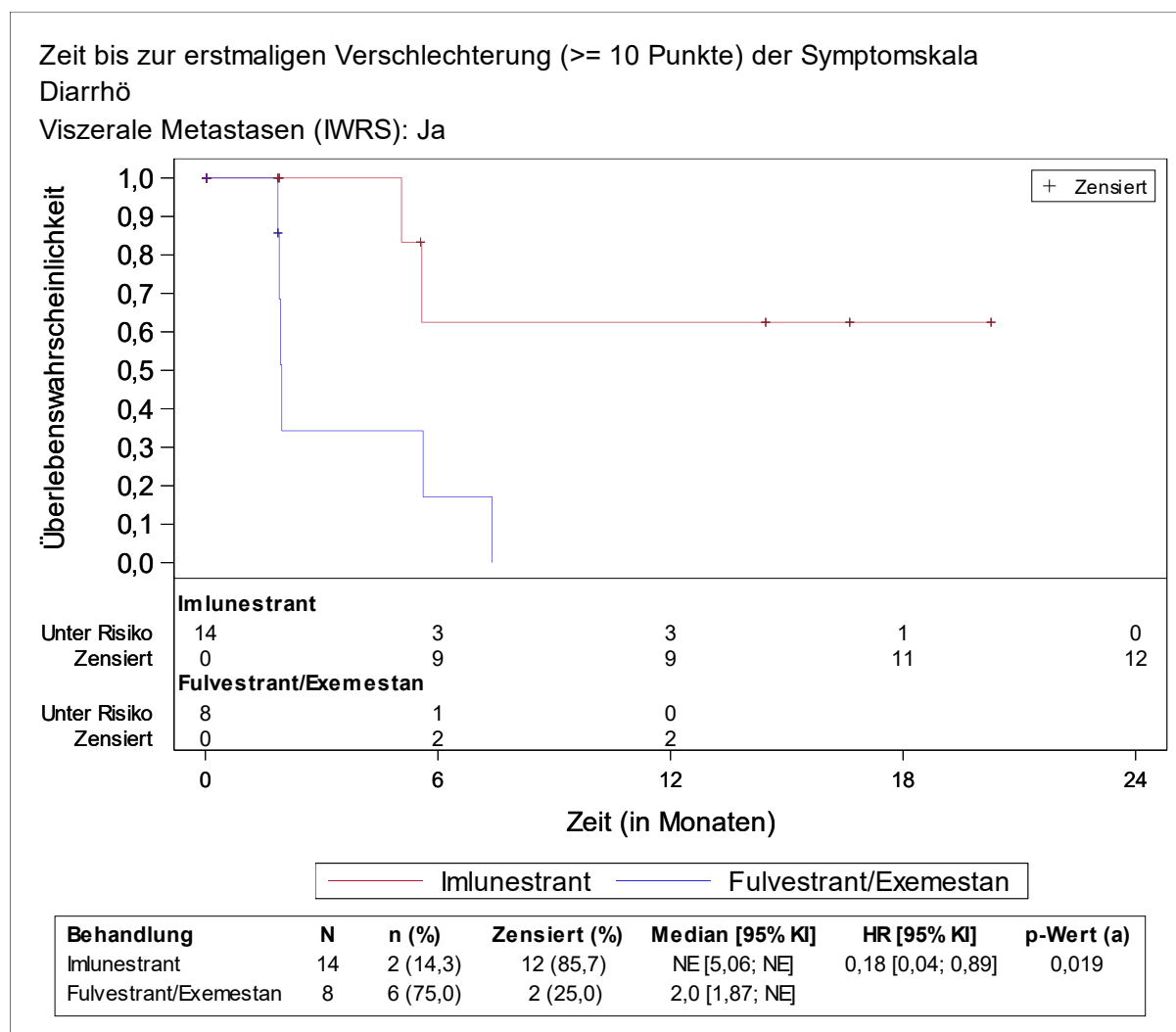


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (IWRS): Ja - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen mit viszeralen Metastasen (IWRS). Insgesamt weisen die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-107: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Anzahl betroffener Organe (p-Wert des Interaktionsterms: 0,019)					
1	5/10 (50,0)	12,0 [1,94; NE]	5/6 (83,3)	1,9 [1,87; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
2	4/11 (36,4)	3,7 [1,91; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [1,94; NE]	2,09 [0,38; 11,53] 0,410
≥3	3/7 (42,9)	16,6 [1,87; NE]	6/10 (60,0)	2,0 [1,87; NE]	0,60 [0,12; 3,02] 0,513
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

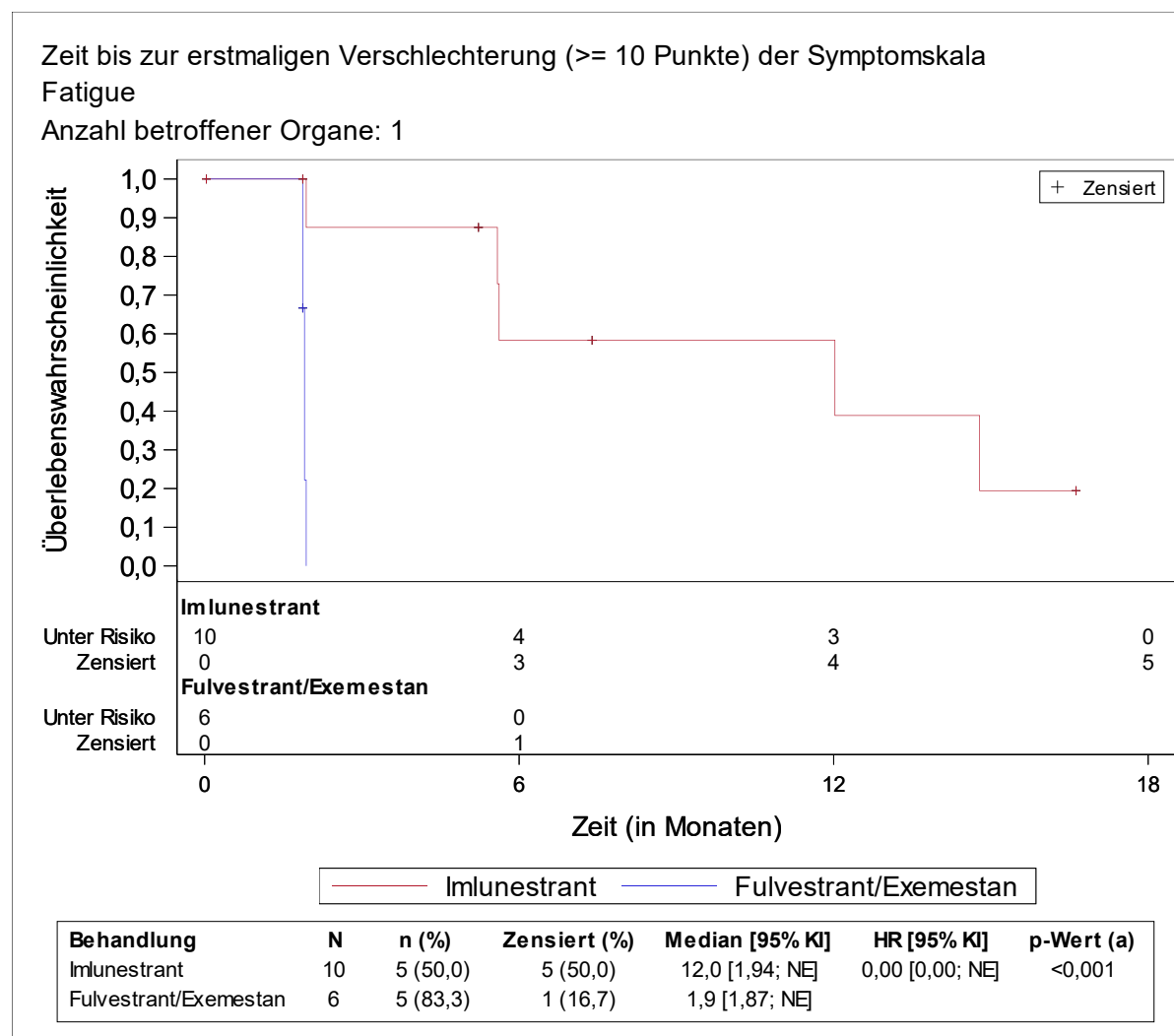


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1 - EMBER-3-Studie

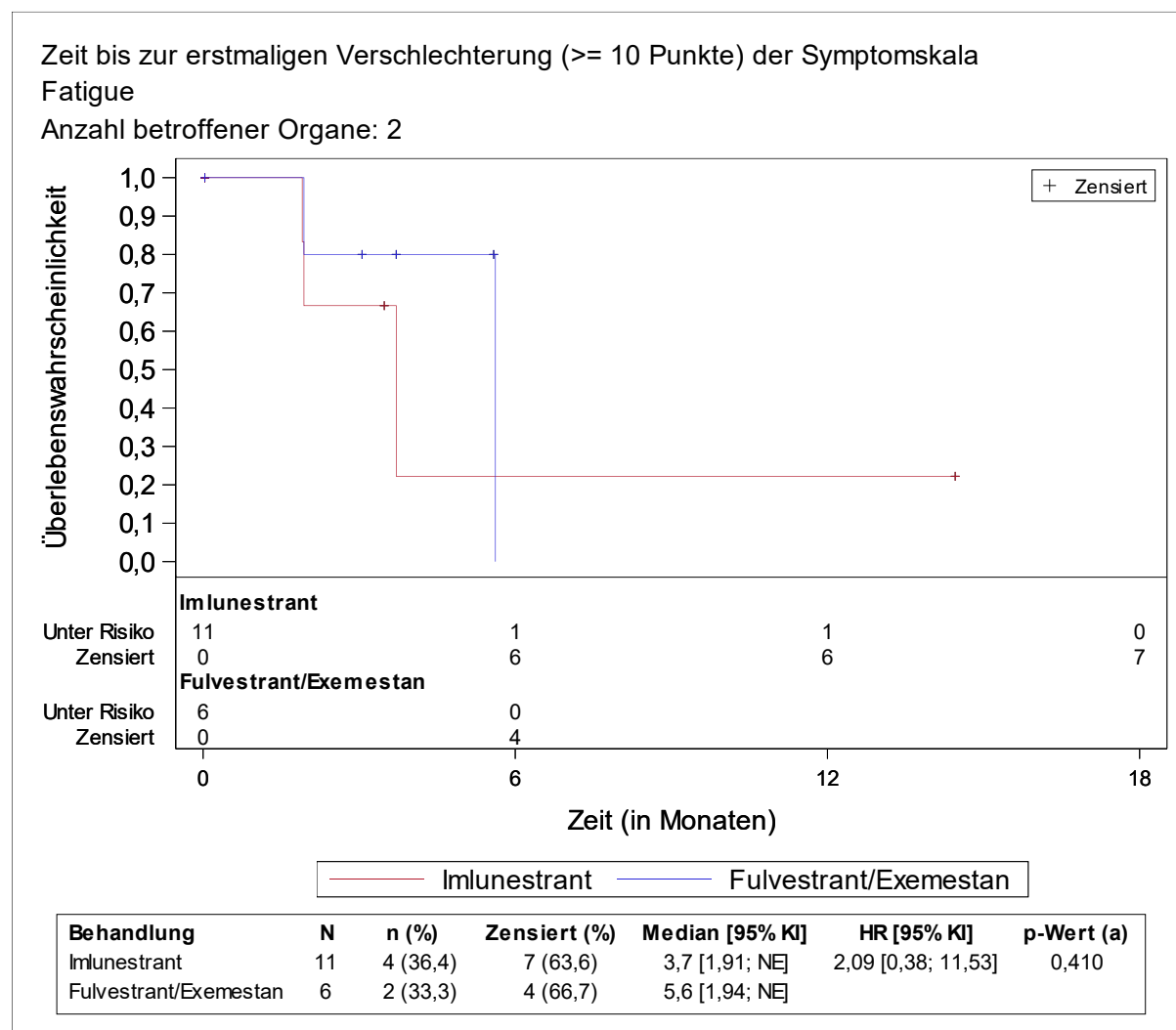


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2 - EMBER-3-Studie

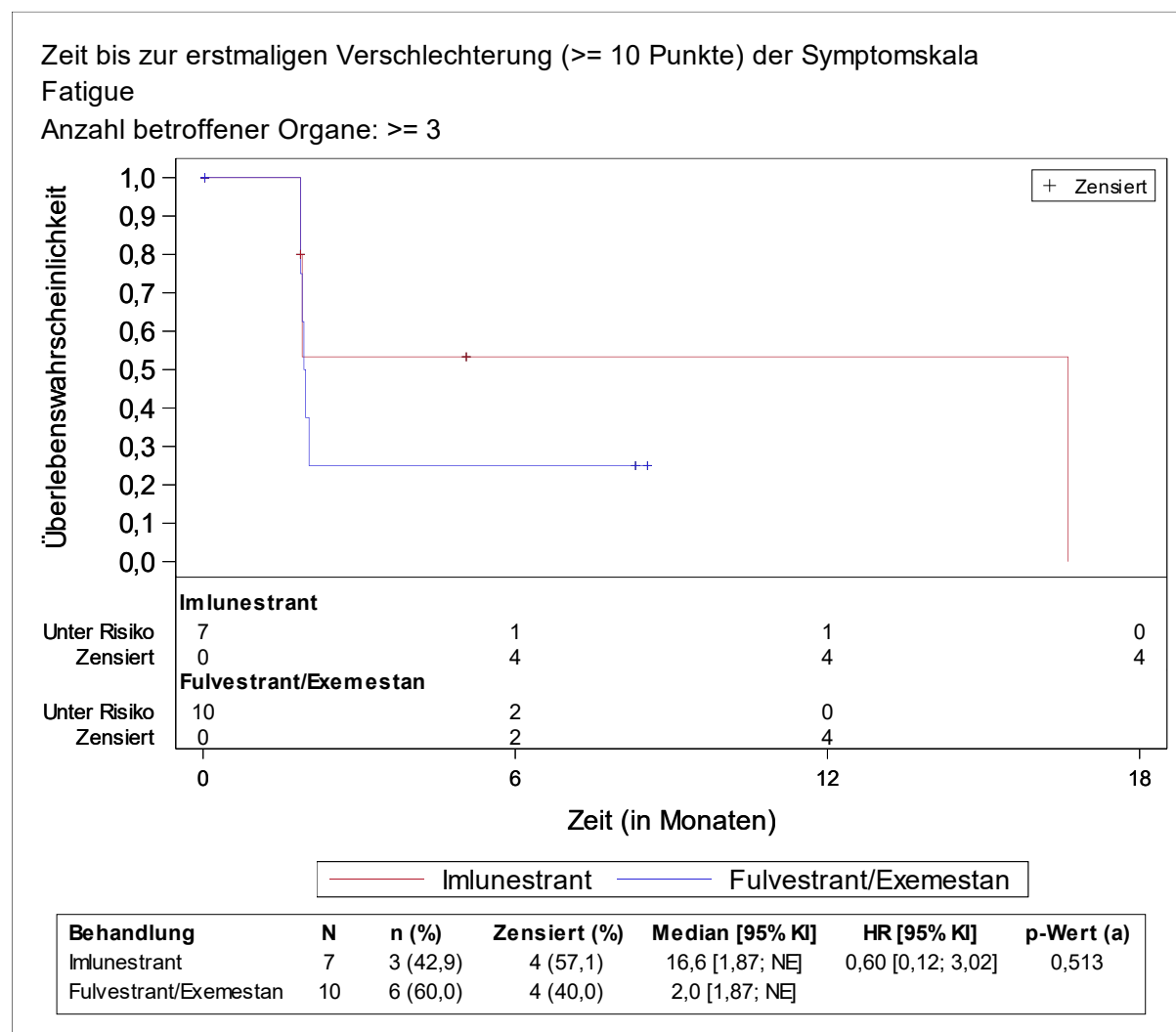


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥ 3 - EMBER-3-Studie

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR zeigen keine statistische Signifikanz. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-108: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie:

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Viszerale Metastasen (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,013)					
Nein	5/13 (38,5)	NE [1,91; NE]	3/12 (25,0)	14,8 [2,04; NE]	1,79 [0,42; 7,56] 0,421
Ja	4/15 (26,7)	15,5 [1,91; NE]	6/10 (60,0)	1,9 [1,87; NE]	0,15 [0,03; 0,79] 0,011
Viszerale Metastasen (IWRS) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,009)					
Nein	5/14 (35,7)	NE [1,91; NE]	3/14 (21,4)	14,8 [2,04; NE]	1,69 [0,40; 7,19] 0,467
Ja	4/14 (28,6)	14,5 [1,91; NE]	6/8 (75,0)	1,9 [1,87; NE]	0,13 [0,03; 0,69] 0,006
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CRF: Studiendokumentationsbogen; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

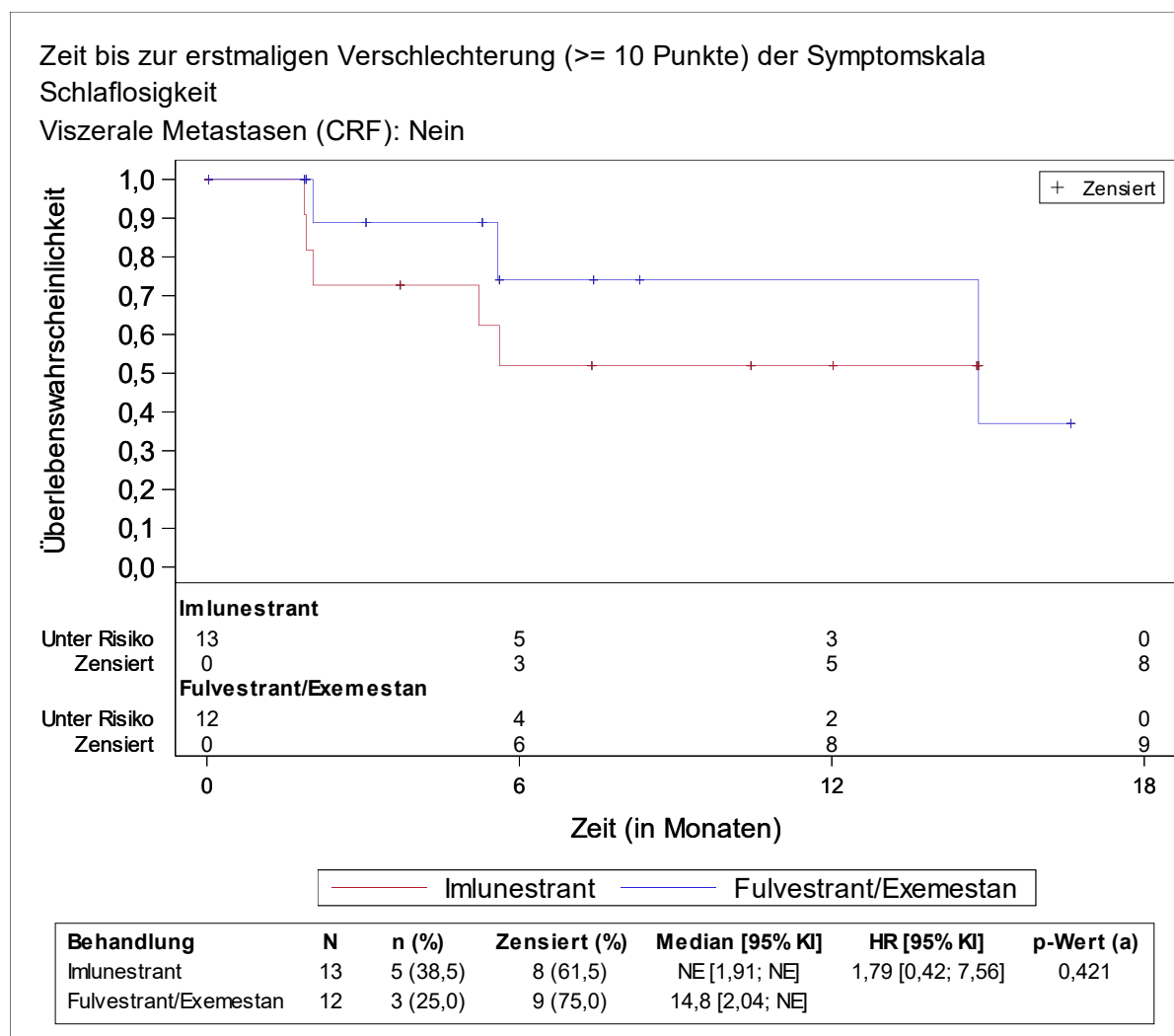


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (CRF): Nein - EMBER-3-Studie

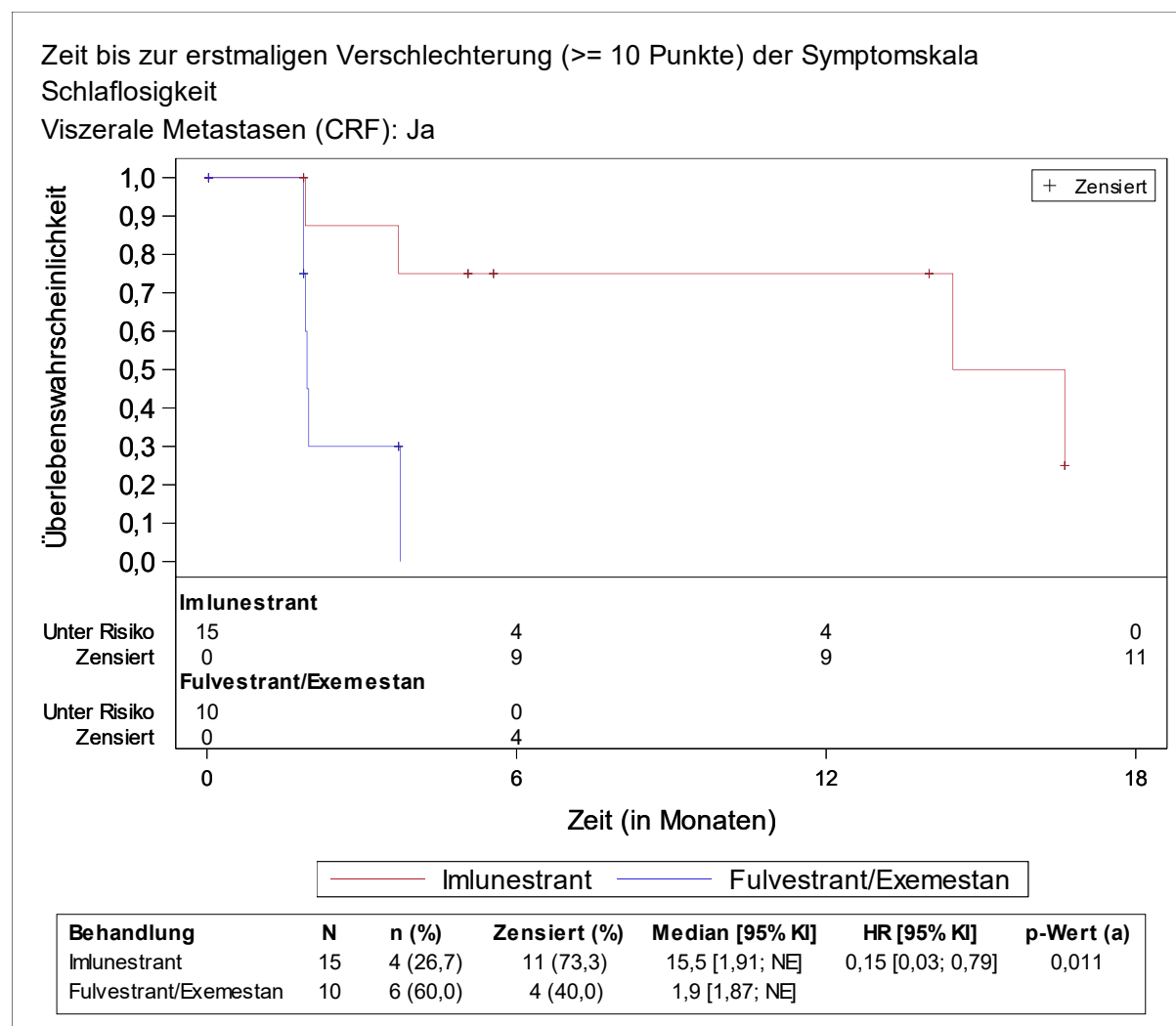


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (CRF): Ja - EMBER-3-Studie

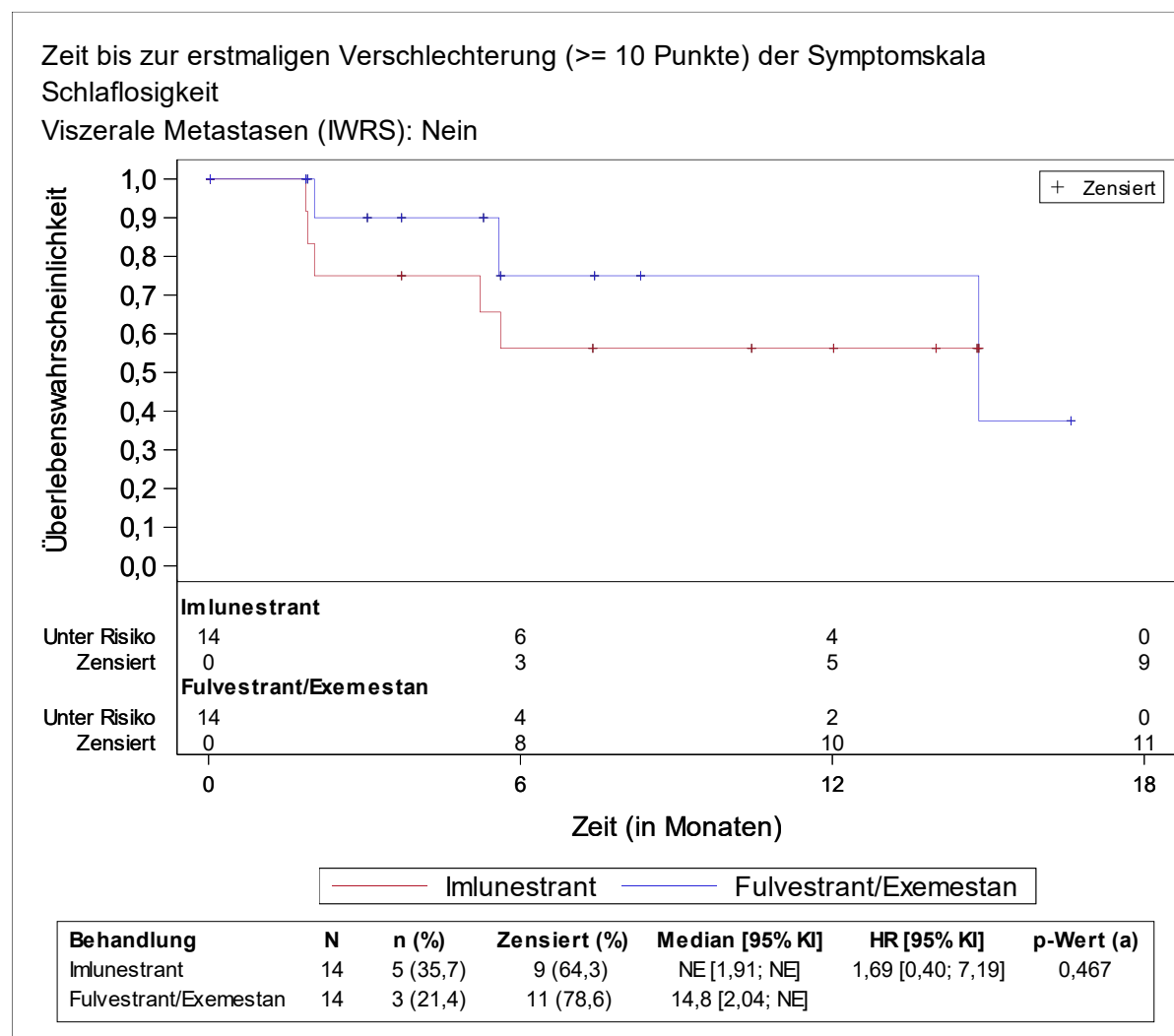


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (IWRS): Nein - EMBER-3-Studie

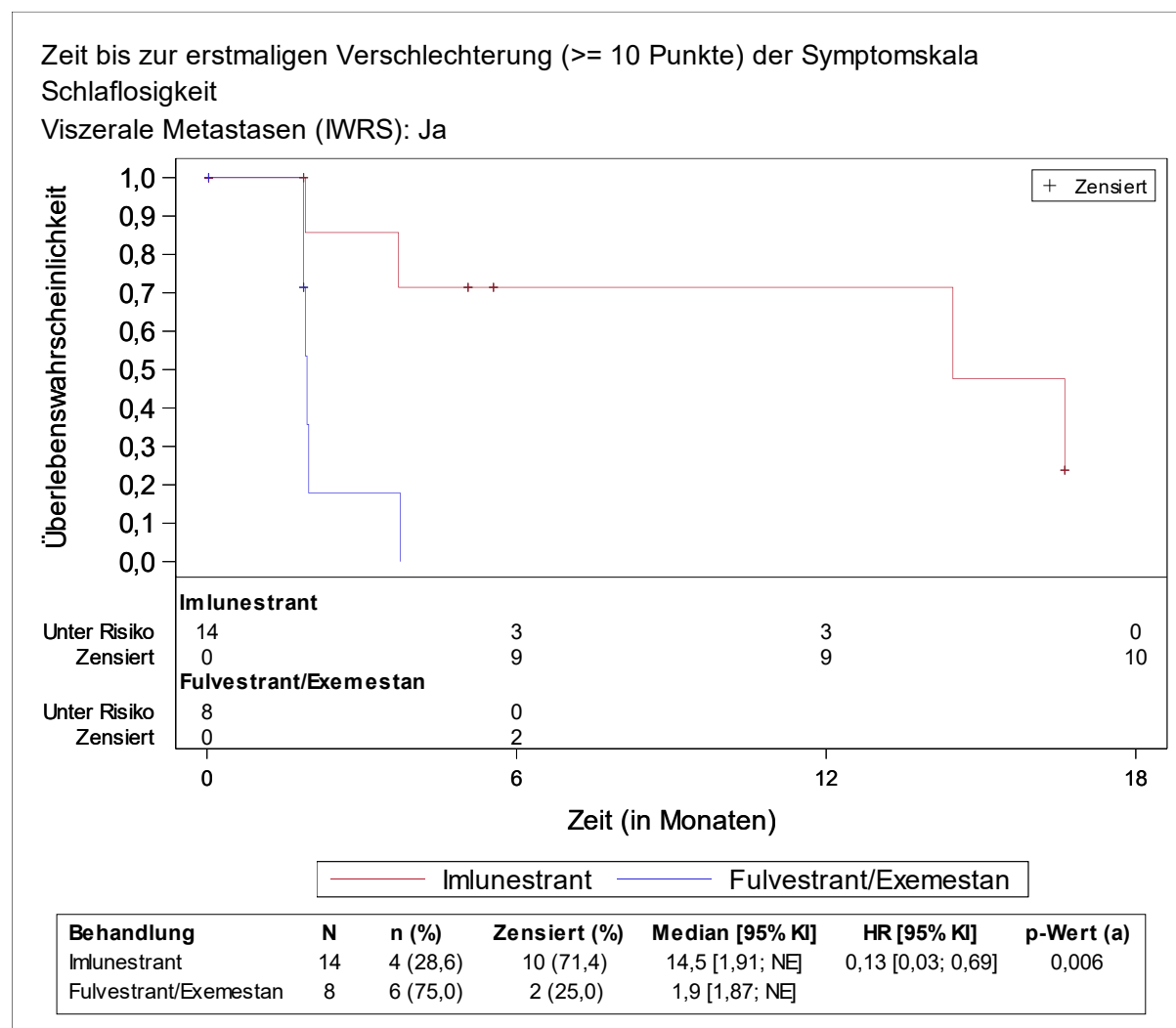


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (IWRS): Ja - EMBER-3-Studie

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.1.3 Globaler Gesundheitsstatus EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-109: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,006)					
0	3/14 (21,4)	NE [5,59; NE]	9/14 (64,3)	1,9 [1,87; NE]	0,12 [0,03; 0,59] 0,002
1	6/14 (42,9)	5,6 [1,91; NE]	2/8 (25,0)	NE [1,87; NE]	2,63 [0,48; 14,36] 0,272

Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.

Quelle: [3]

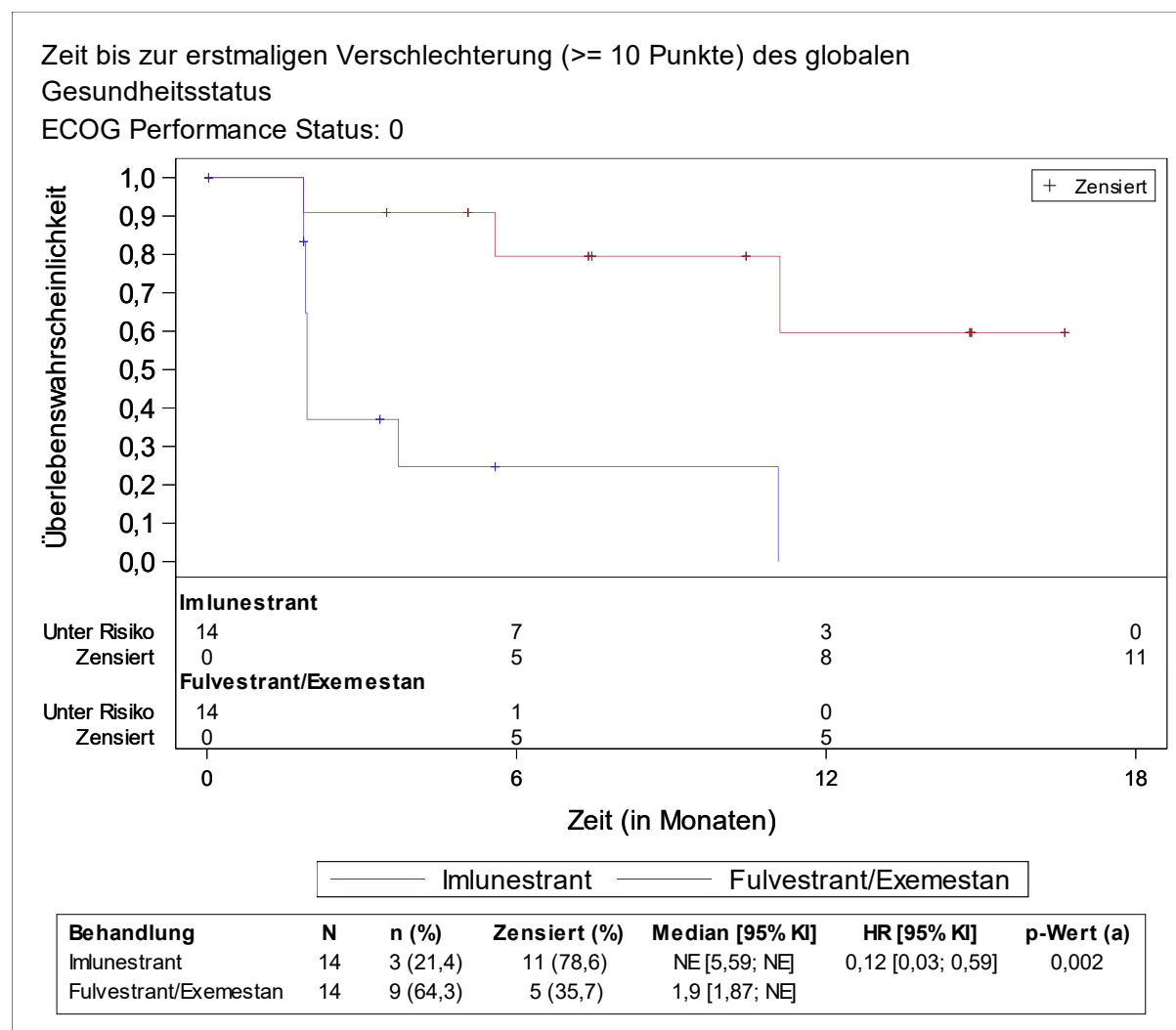


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - EMBER-3-Studie

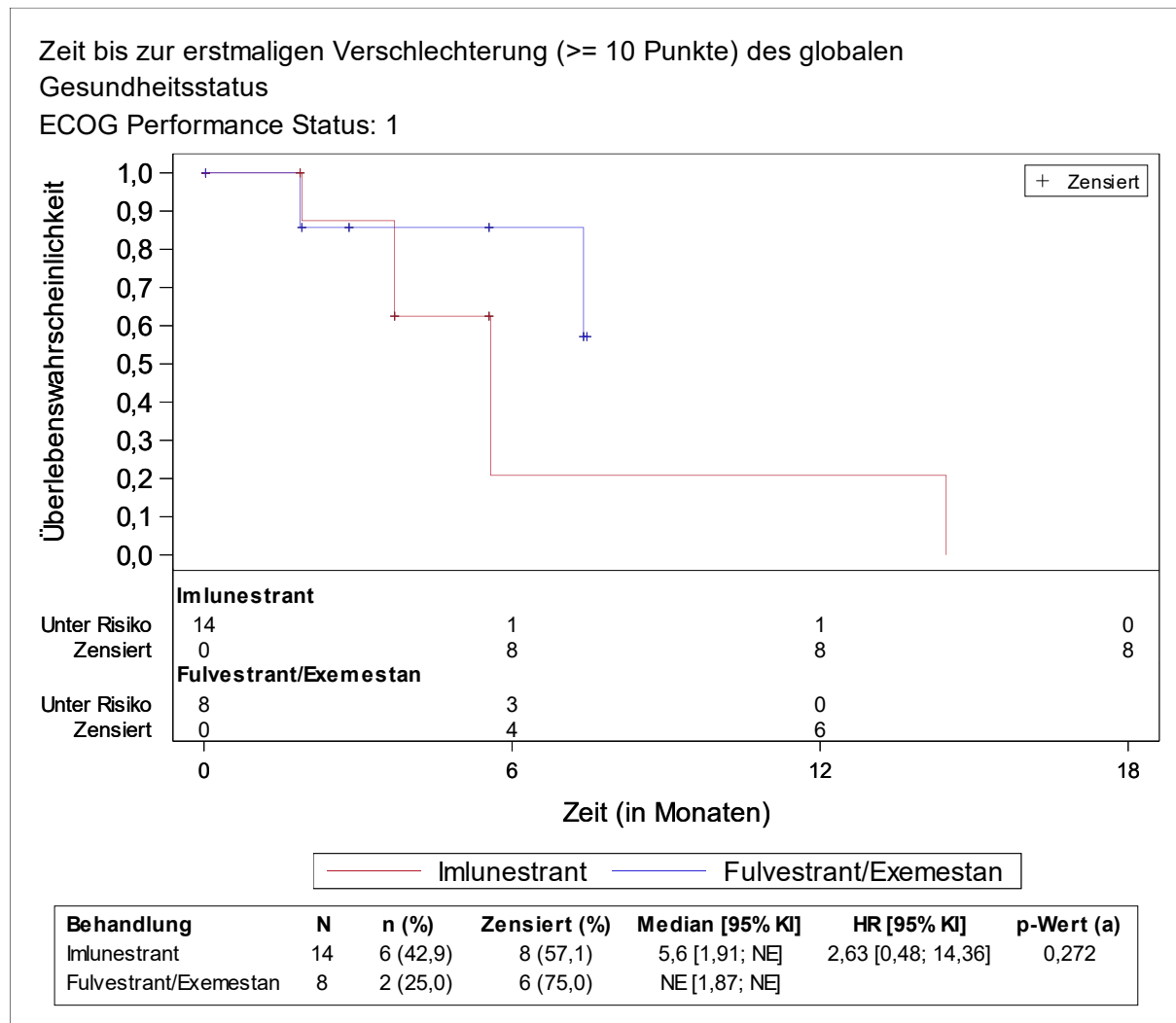


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1 - EMBER-3-Studie

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.1.4 Funktionsskalen EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-110: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Viszerale Metastasen (IWRS) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,033)					
Nein	7/14 (50,0)	7,4 [1,91; NE]	4/14 (28,6)	7,5 [1,94; NE]	1,56 [0,45; 5,35] 0,474
Ja	4/14 (28,6)	16,6 [1,91; NE]	5/8 (62,5)	2,0 [1,87; NE]	0,21 [0,04; 1,13] 0,047
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,020)					
Positiv	8/23 (34,8)	14,5 [3,71; NE]	8/15 (53,3)	4,7 [1,87; NE]	0,46 [0,16; 1,31] 0,150
Negativ	3/4 (75,0)	1,9 [1,91; NE]	1/7 (14,3)	NE [3,06; NE]	7,40 [0,75; 72,90] 0,053
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

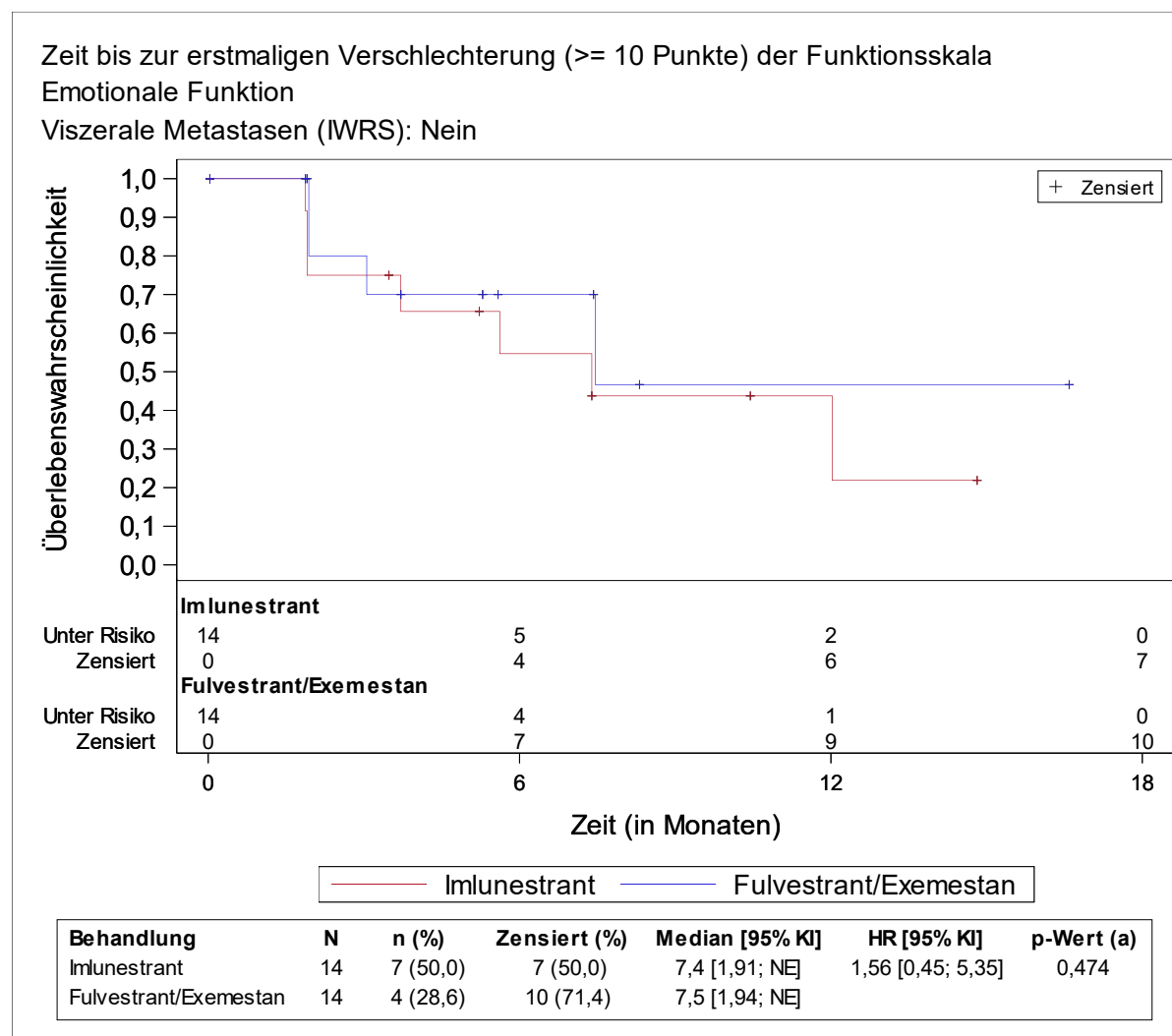


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (IWRS): Nein - EMBER-3-Studie

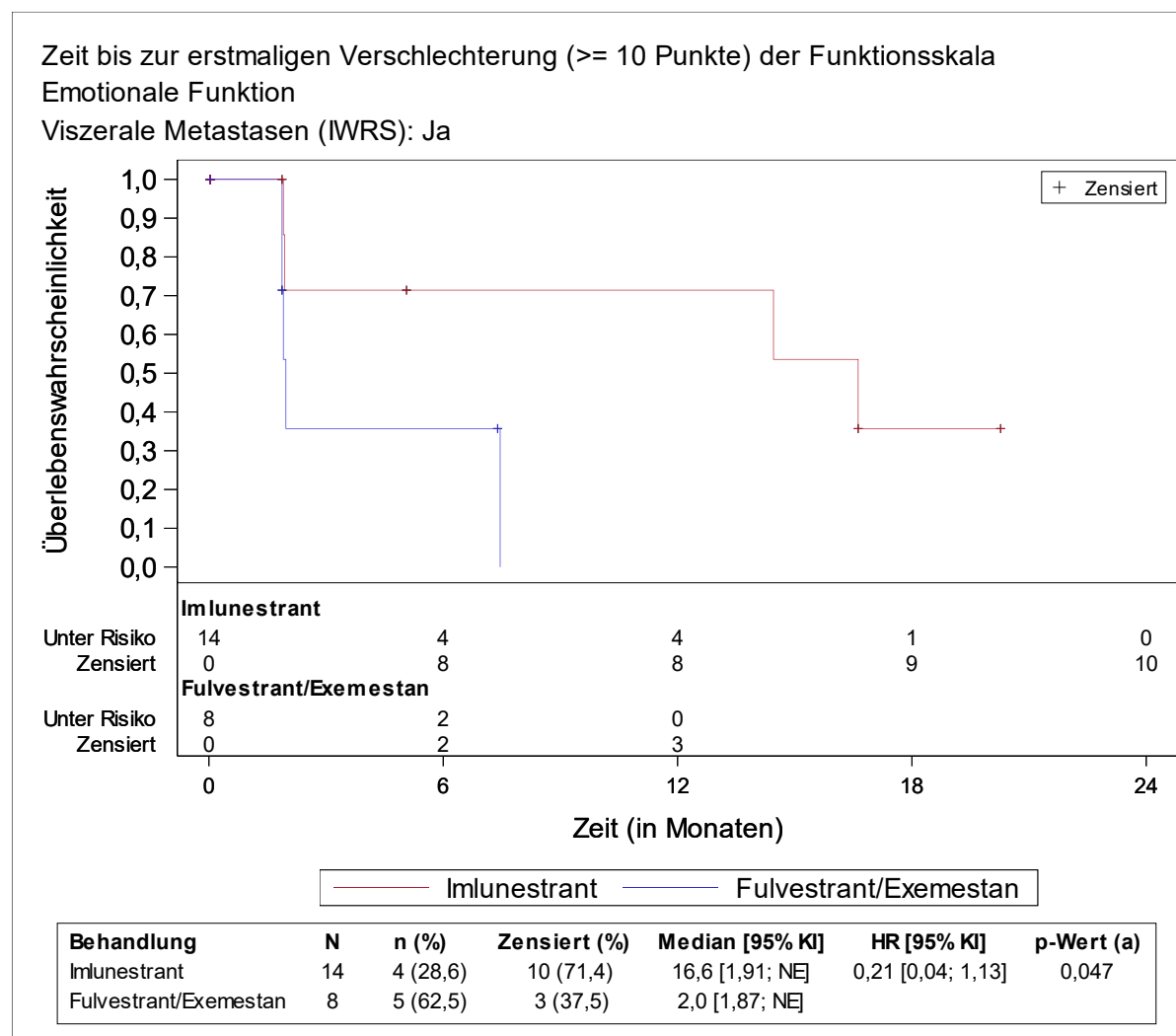


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (IWRs): Ja - EMBER-3-Studie

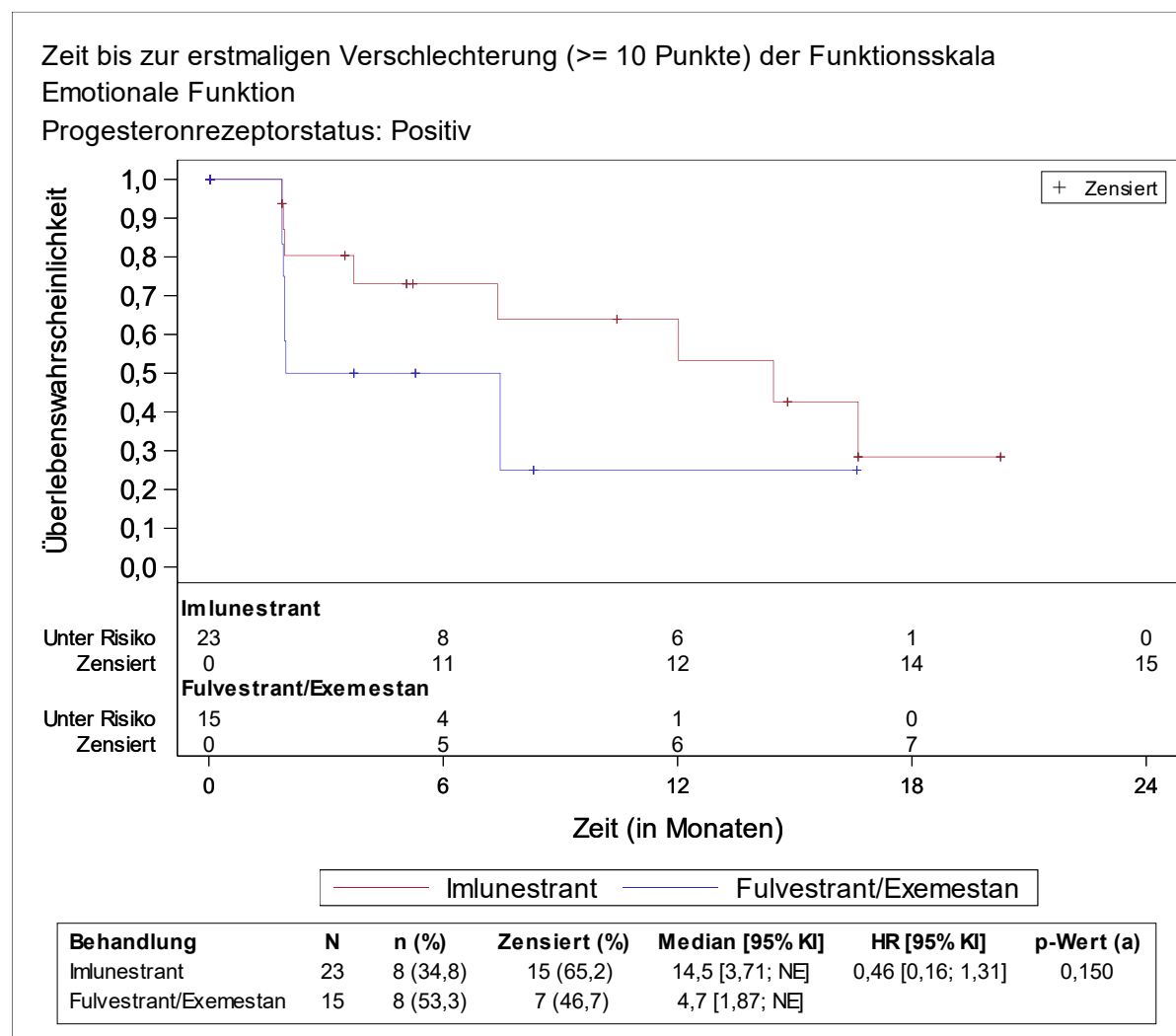


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv - EMBER-3-Studie

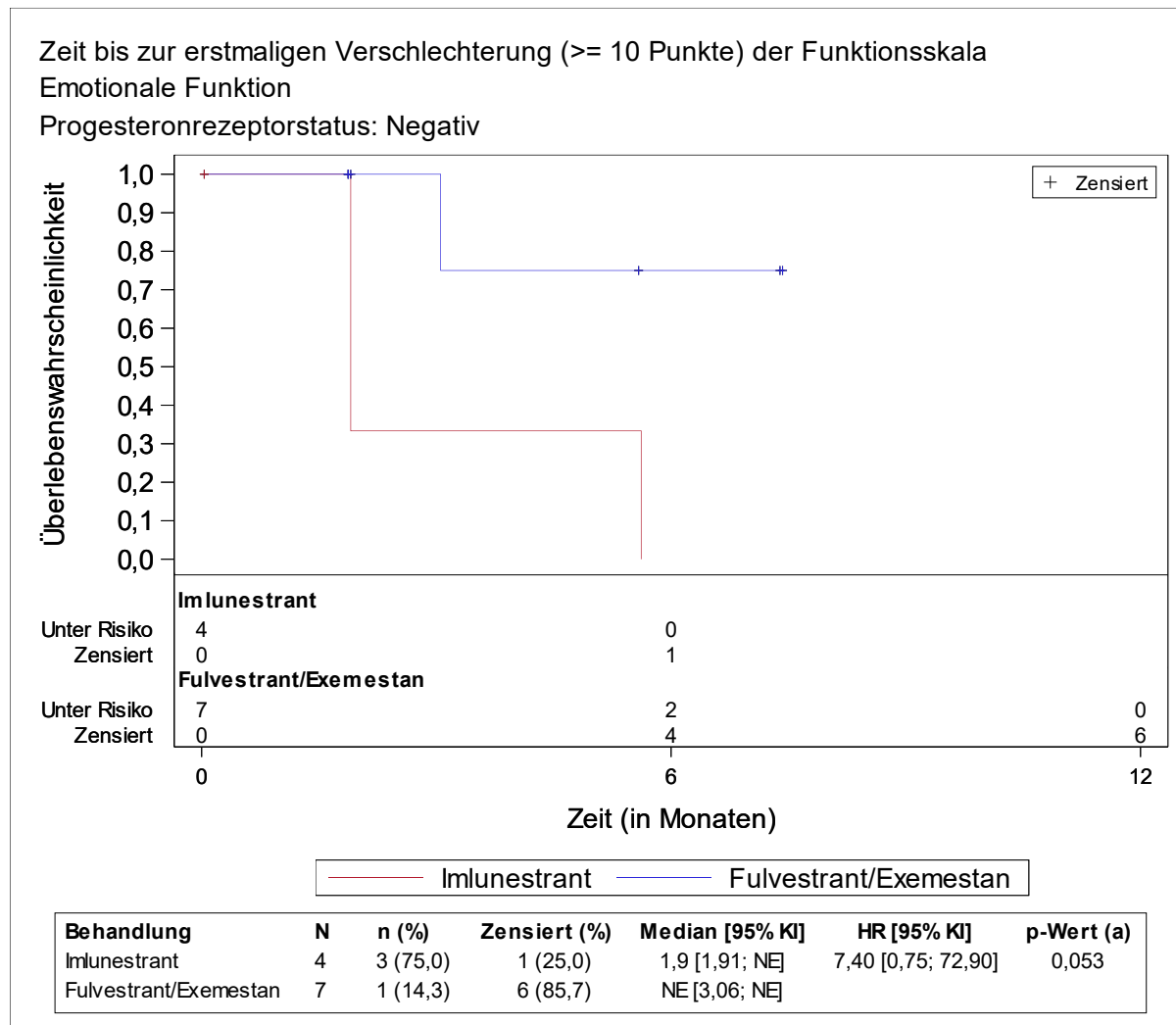


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Imlunestrant für Patientinnen, bei denen der Progesteronrezeptorstatus negativ ist, und ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen mit viszerale Metastasen. Aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen in den Subgruppen-Kategorien wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-111: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
PIK3CA Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,023)					
Nachgewiesen	8/11 (72,7)	1,9 [0,95; 5,59]	4/8 (50,0)	NE [0,95; NE]	2,01 [0,58; 7,04] 0,251
Nicht nachgewiesen	5/17 (29,4)	NE [0,99; NE]	8/14 (57,1)	3,1 [0,95; NE]	0,28 [0,08; 0,99] 0,036
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

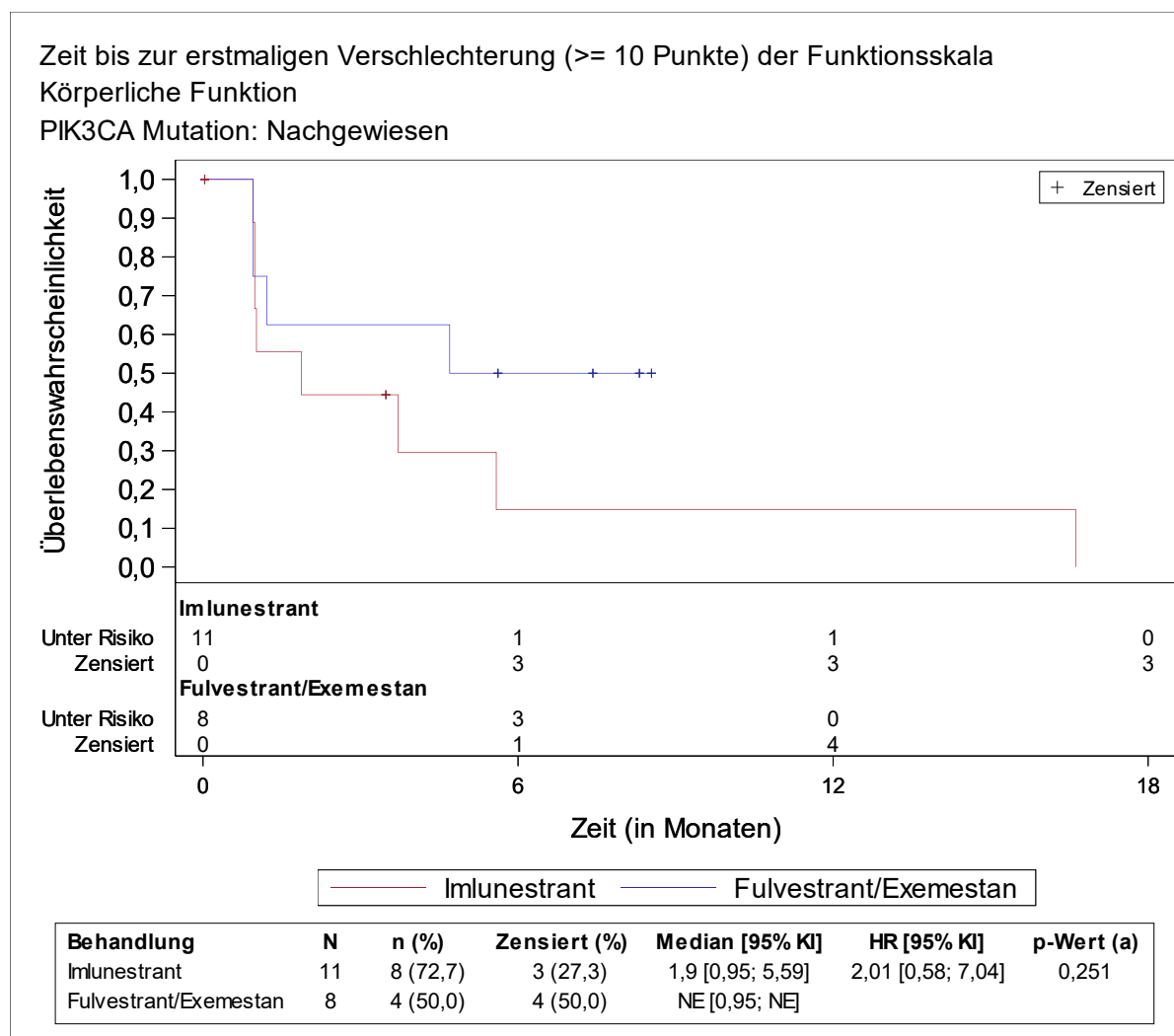


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für PIK3CA Mutation: Nachgewiesen - EMBER-3-Studie

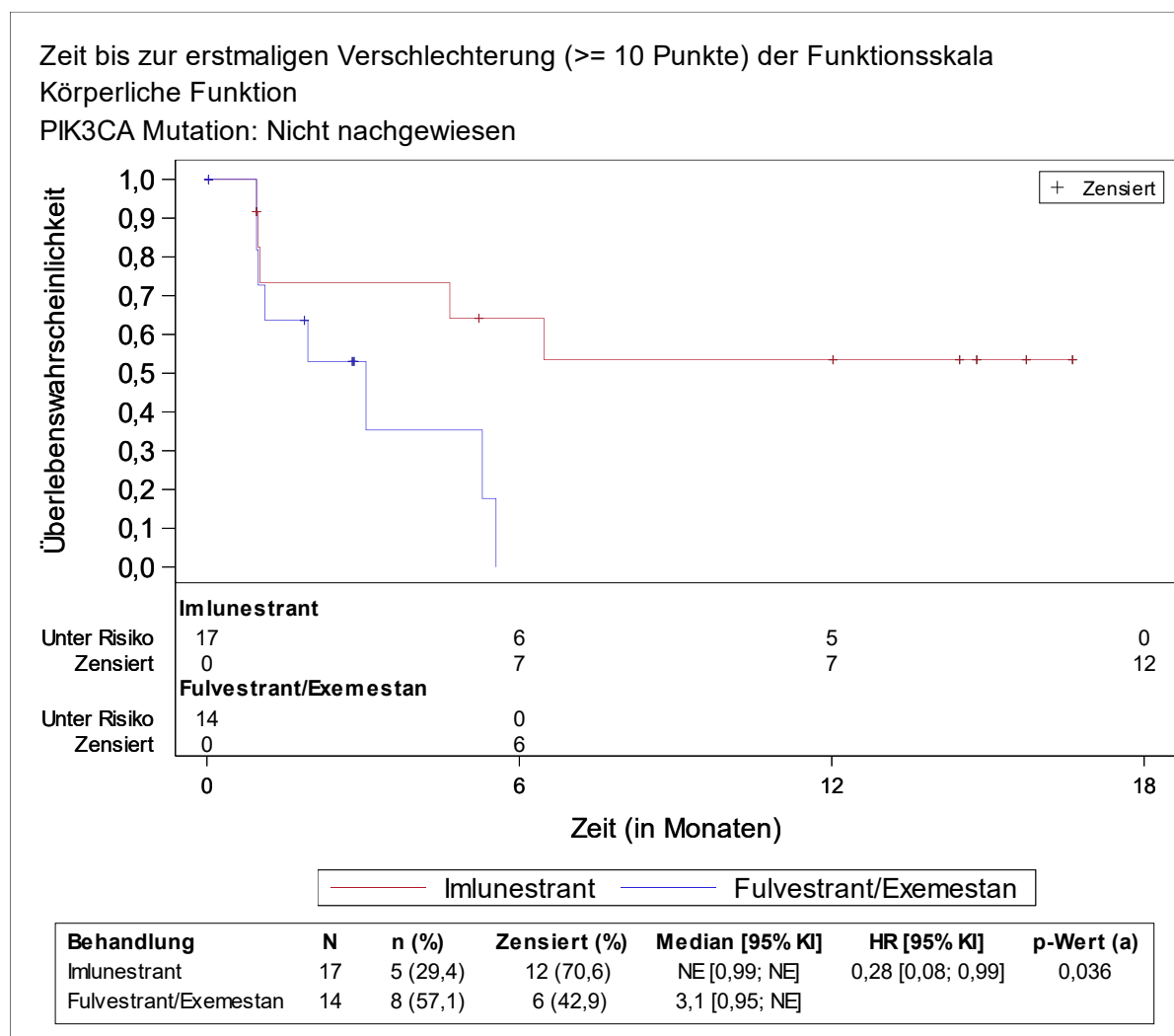


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für PIK3CA Mutation: Nicht nachgewiesen - EMBER-3-Studie

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.1.5 PGI-S

Tabelle 4-112: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) auf der PGI-S Skala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,016)					
0	6/14 (42,9)	15,7 [1,02; NE]	10/14 (71,4)	1,9 [1,02; 7,39]	0,43 [0,15; 1,28] 0,116
1	8/14 (57,1)	3,7 [0,95; 11,07]	2/8 (25,0)	NE [2,79; NE]	2,86 [0,57; 14,27] 0,178
Anzahl betroffener Organe (p-Wert des Interaktionsterms: 0,005)					
1	6/10 (60,0)	11,1 [1,02; NE]	6/6 (100,0)	1,9 [0,99; NE]	0,13 [0,03; 0,70] 0,006
2	6/11 (54,5)	2,8 [0,95; 3,71]	1/6 (16,7)	NE [3,75; NE]	8,89 [1,02; 77,86] 0,021
≥3	2/7 (28,6)	14,0 [0,95; NE]	5/10 (50,0)	7,4 [0,95; NE]	0,36 [0,04; 3,07] 0,318
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGI-S: Patient’s Global Impression of Severity; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

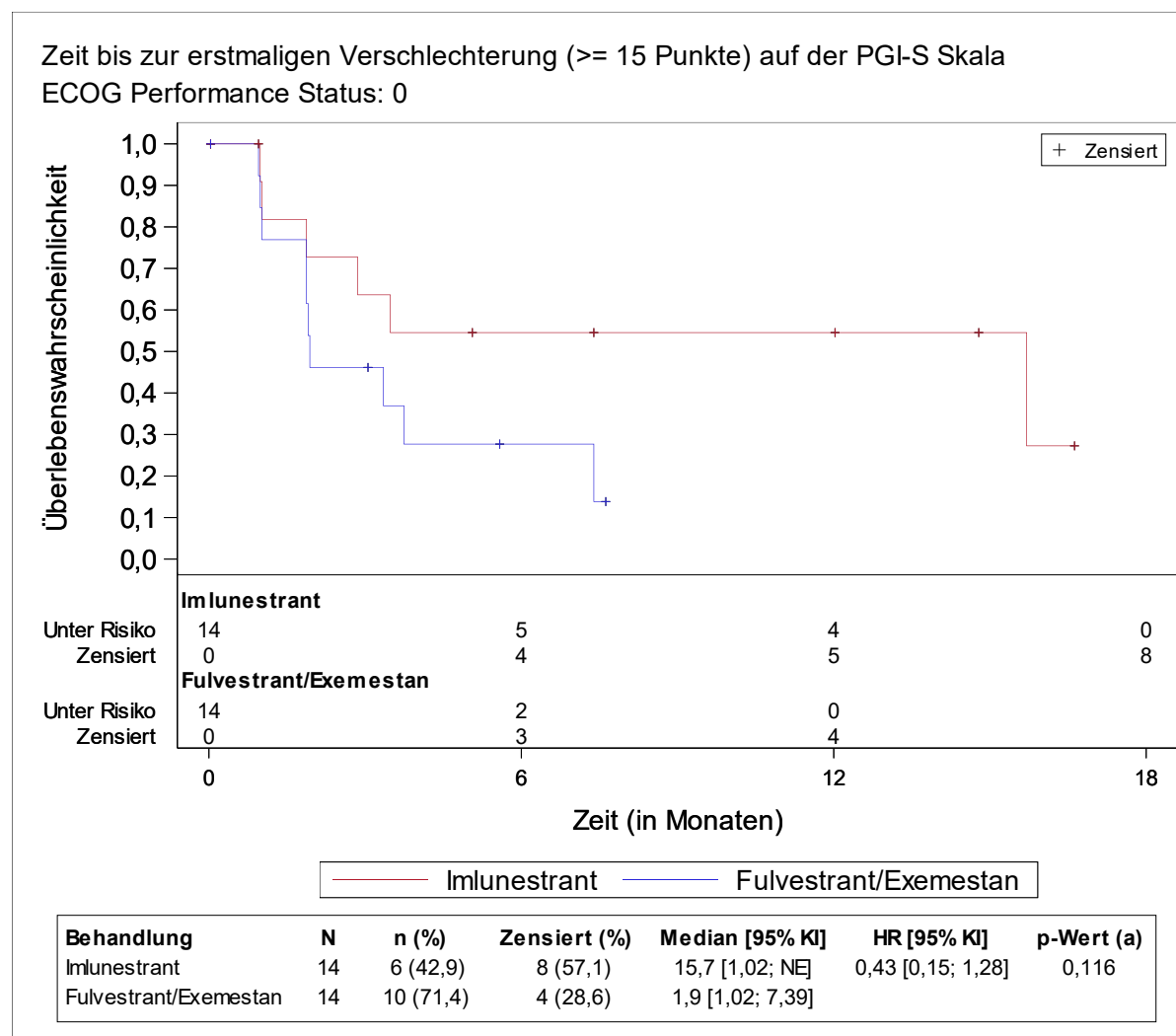


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) auf der PGI-S Skala, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - EMBER-3-Studie

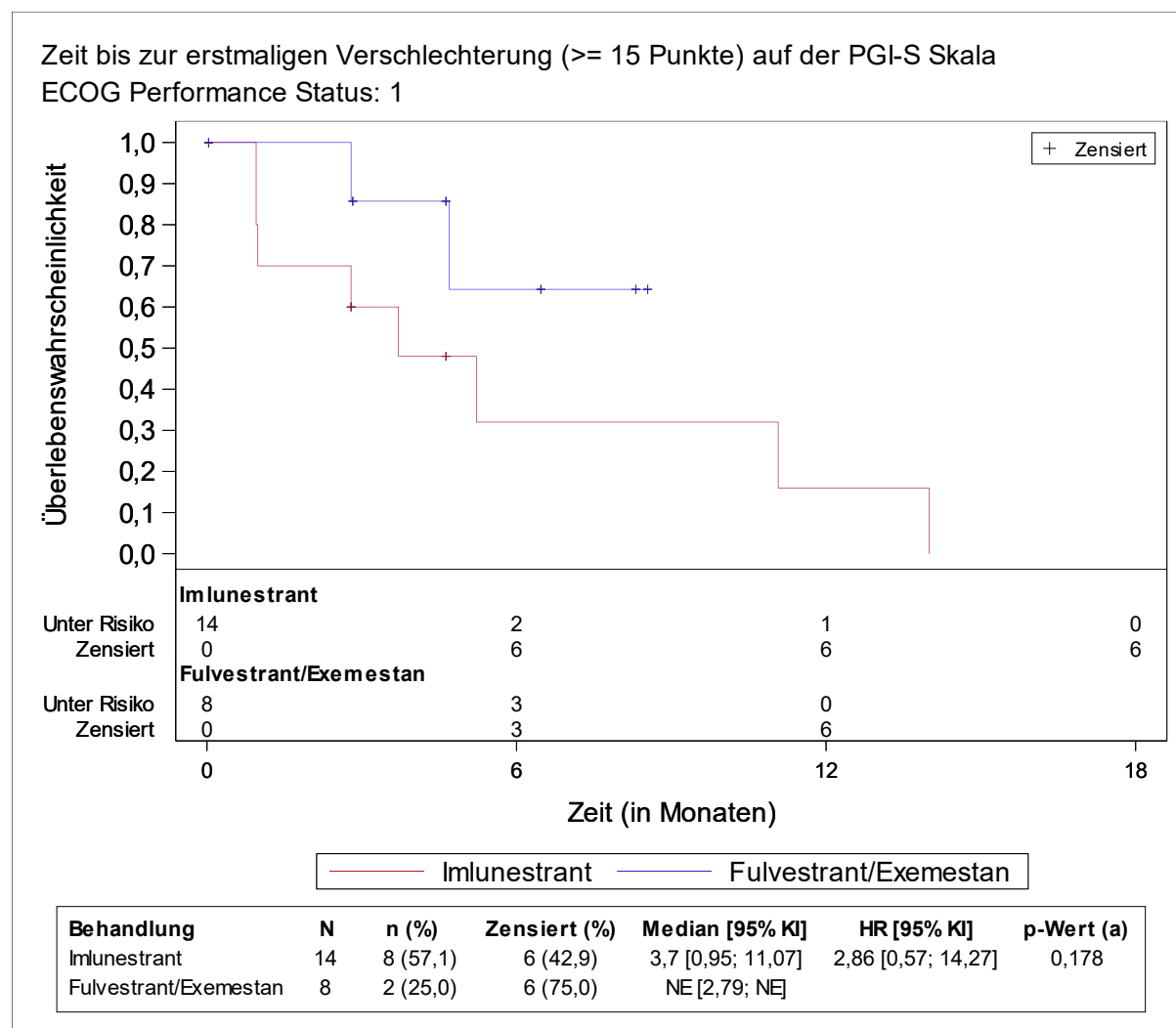


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) auf der PGI-S Skala, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1 - EMBER-3-Studie

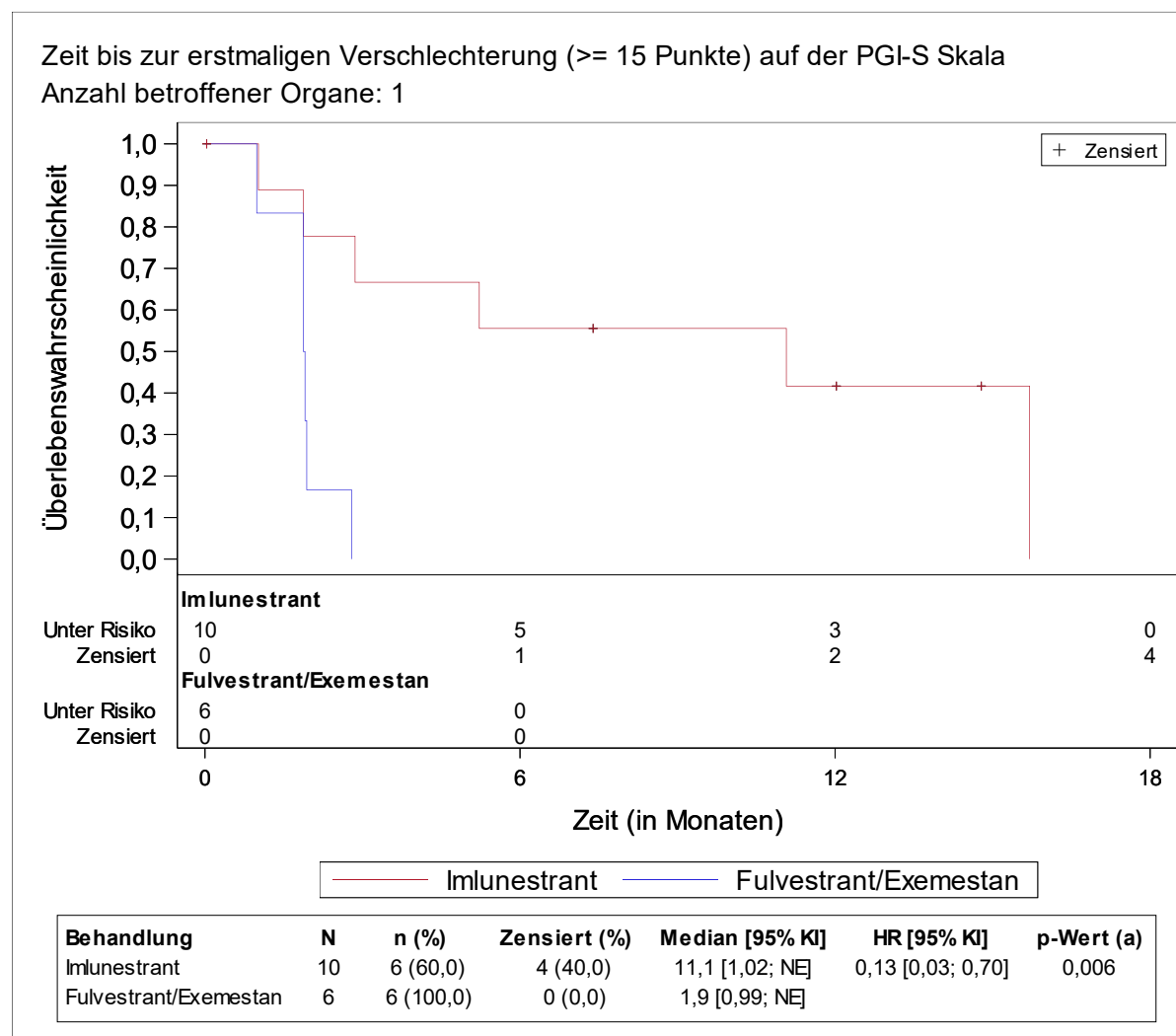


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) auf der PGI-S Skala, Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 1 - EMBER-3-Studie

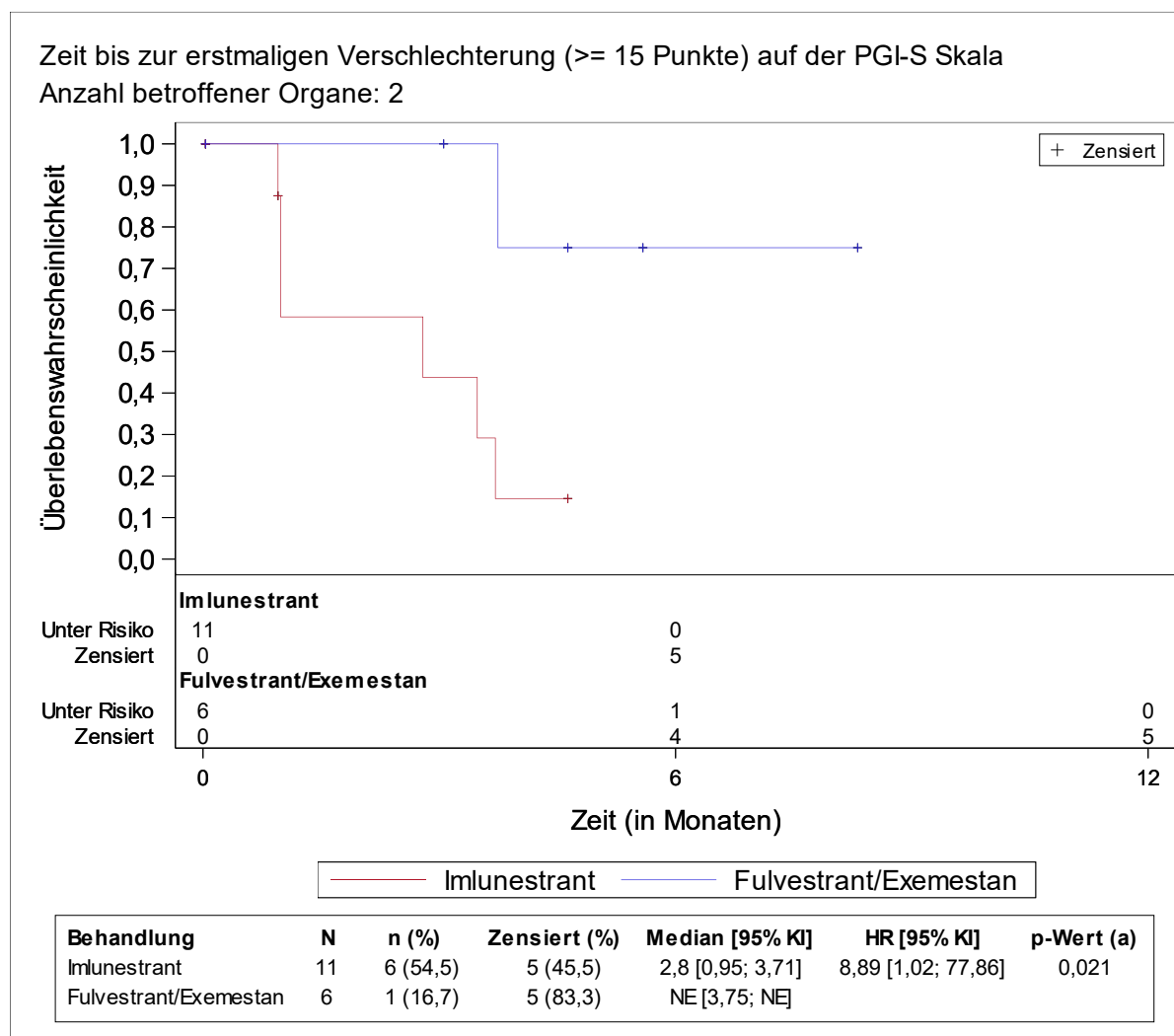


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) auf der PGI-S Skala, Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: 2 - EMBER-3-Studie

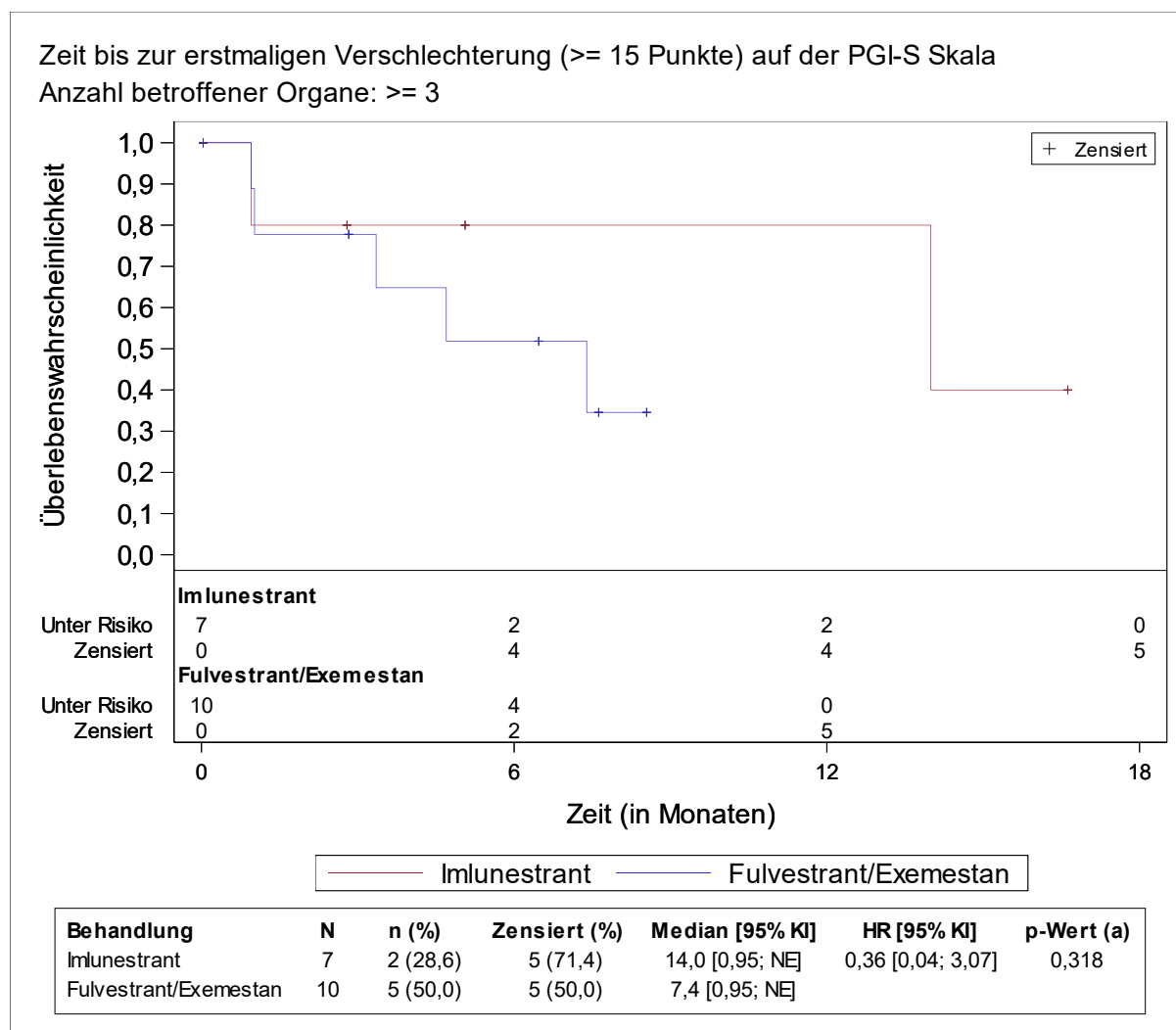


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) auf der PGI-S Skala, Subgruppenanalyse für Anzahl betroffener Organe: ≥ 3 - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Imlunestrant für Patientinnen mit 2 betroffenen Organen und ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen mit 1 betroffenem Organ. Aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen in der Subgruppen-Kategorie wird von einem Zufallsbefund und keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.1.6 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-113: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,040)					
Positiv	23/25 (92,0)	1,0 [0,72; 2,20]	14/16 (87,5)	0,8 [0,10; 1,94]	0,77 [0,39; 1,51] 0,400
Negativ	1/4 (25,0)	NE [0,99; NE]	6/7 (85,7)	0,4 [0,03; 0,95]	0,12 [0,01; 1,08] 0,032
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

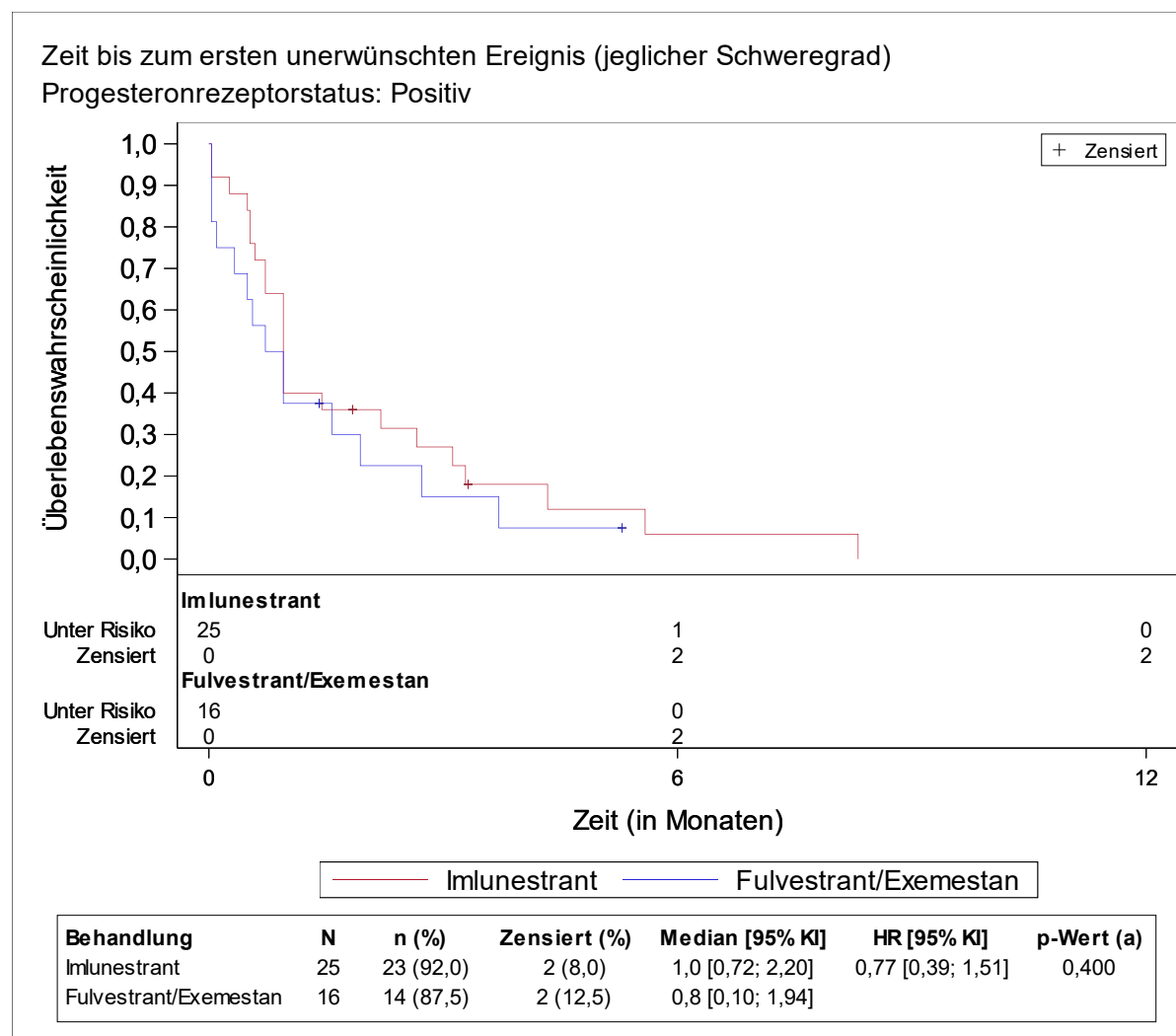


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv - EMBER-3-Studie

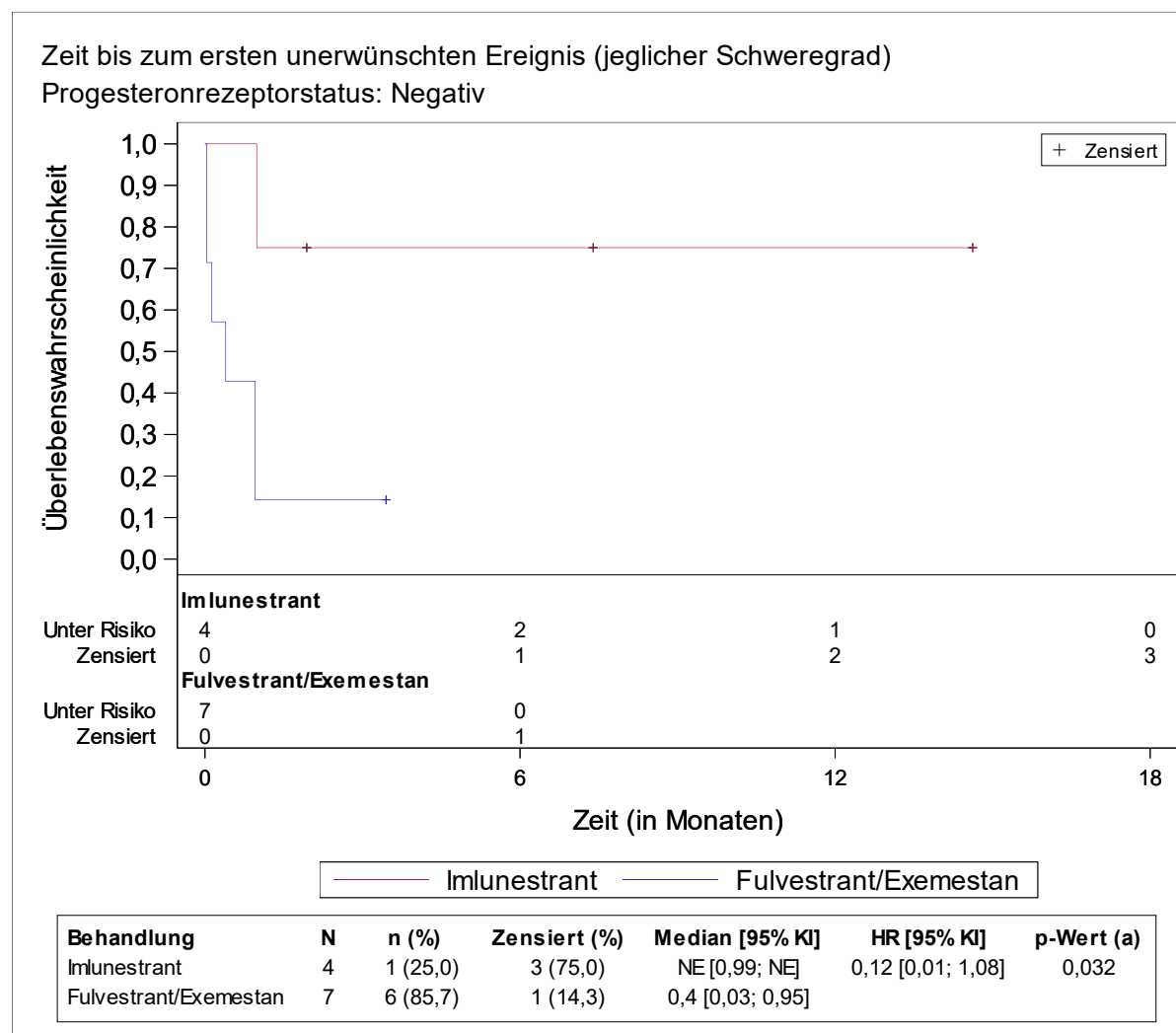


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ - EMBER-3-Studie

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-114: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,039)					
<65 Jahre	9/20 (45,0)	10,4 [2,17; NE]	2/13 (15,4)	NE [8,15; NE]	2,88 [0,61; 13,51] 0,161
≥65 Jahre	1/10 (10,0)	NE [12,88; NE]	4/10 (40,0)	16,4 [0,03; NE]	0,13 [0,01; 1,29] 0,048
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.					

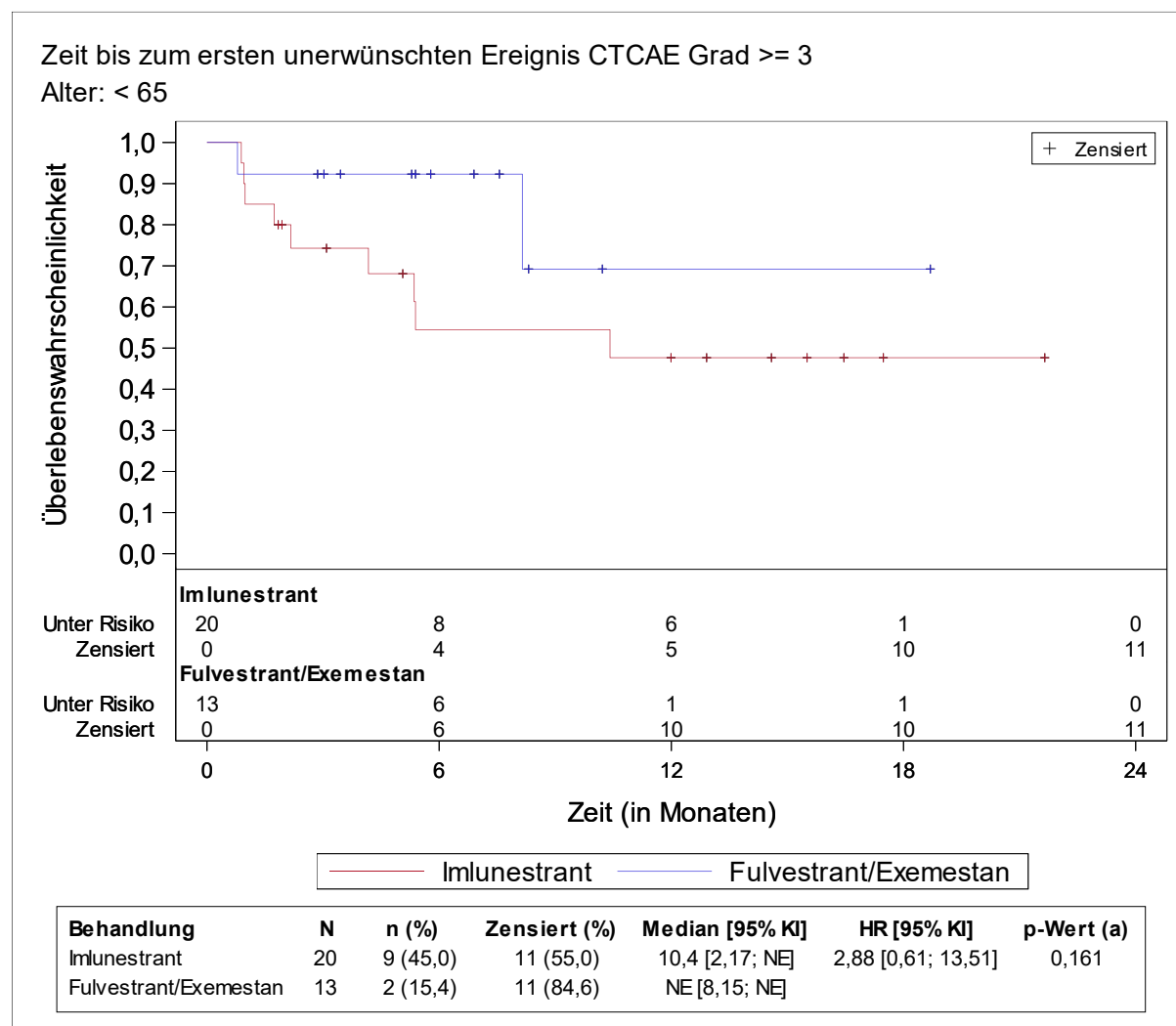


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre - EMBER-3-Studie

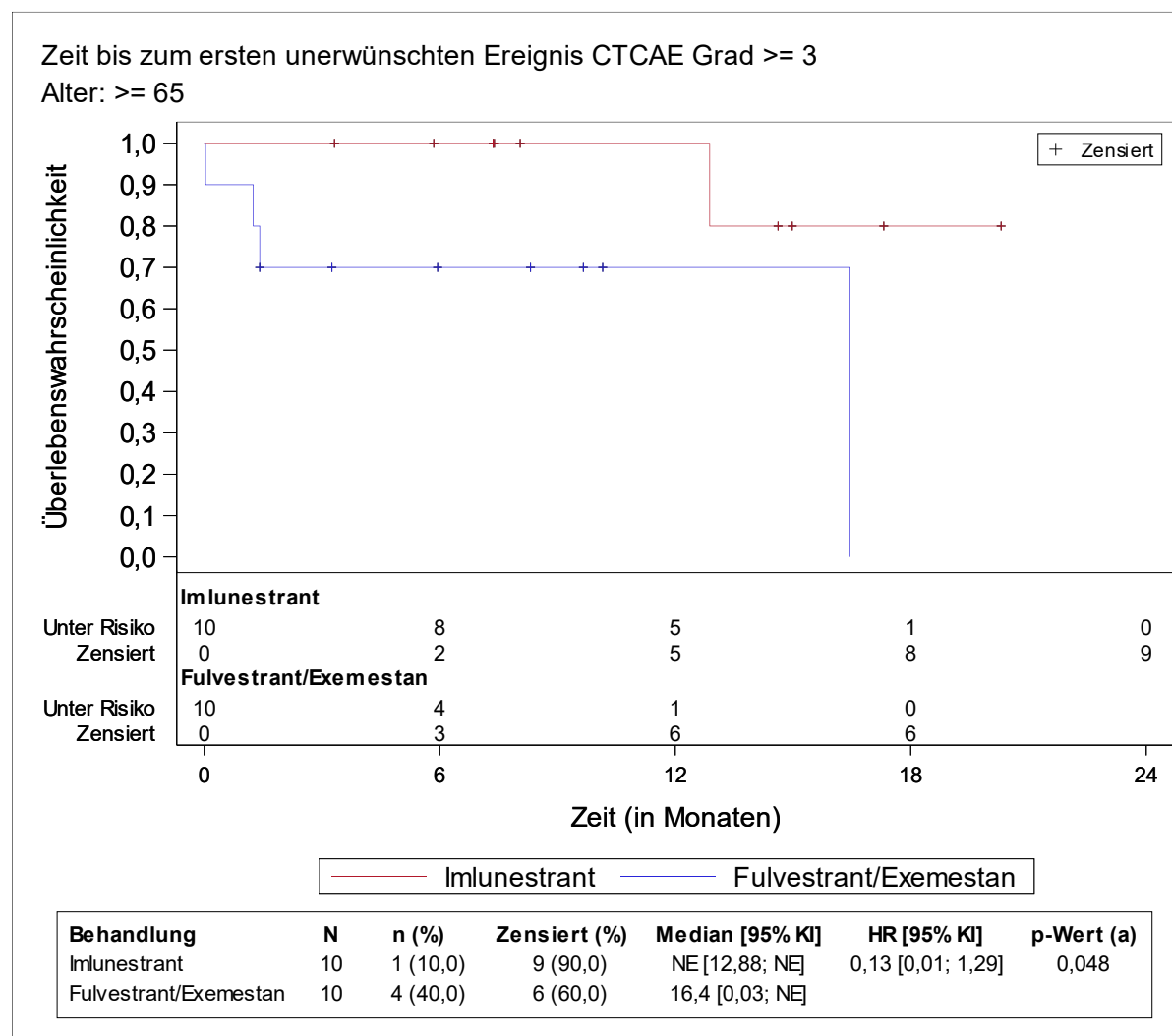


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Alter: ≥ 65 Jahre - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen ≥ 65 Jahre. Aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen in der Subgruppen-Kategorie wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

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

Insgesamt weisen folgende Subgruppen statistisch signifikante Interaktionsterme in den folgenden Endpunkten auf:

- Gesamtüberleben:
 - HER2 IHC Status
- Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt):
 - Geografische Region 1
- Erste nachfolgende Chemotherapie:
 - Geografische Region 2
- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen):
 - **Symptomskala Diarrhö:** Alter
 - **Symptomskala Dyspnoe:** Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF), Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS), therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF), therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)
 - **Symptomskala Fatigue:** Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF), Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS), Progesteronrezeptorstatus, therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF), therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS), Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium
 - **Symptomskala Verstopfung:** Progesteronrezeptorstatus
 - **Symptomskala Schmerz:** Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF), Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS), therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF), therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS), Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium
- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)
 - **Funktionsskala Emotionale Funktion:** Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF), therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem

CDK4/6 Inhibitor (CRF), therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)

- **Funktionsskala Körperliche Funktion:** Menopausenstatus
- Kurzschmerzfragebogen: mBPI-sf (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden):
 - Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF), Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS), therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF), therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS)
- Unerwünschte Ereignisse
 - **Jeglicher Schweregrad:** geografische Region 2, viszerale Metastasen (IWRS), Menopausenstatus, *PIK3CA* Mutation
 - **CTCAE Grad ≥ 3 :** Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium
- PT Anämie:
 - Viszerale Metastasen (CRF)

Zusammenfassend werden keine systematischen Effektmodifikationen festgestellt. Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse der interagierenden Subgruppen dargestellt.

4.3.1.3.2.2.1 Gesamtüberleben

Tabelle 4-115: Interagierende Subgruppen für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
HER2 IHC Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,013)					
Negativ	18/39 (46,2)	23,2 [17,51; NE]	22/46 (47,8)	26,8 [14,52; 29,70]	0,94 [0,50; 1,75] 0,834
Gering	8/47 (17,0)	NE [NE; NE]	16/32 (50,0)	18,7 [13,83; NE]	0,25 [0,11; 0,58] <0,001

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HER2: Human epidermal growth factor receptor; HR: Hazard Ratio; IHC: immunohistochemistry; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl verstorbener Patientinnen; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

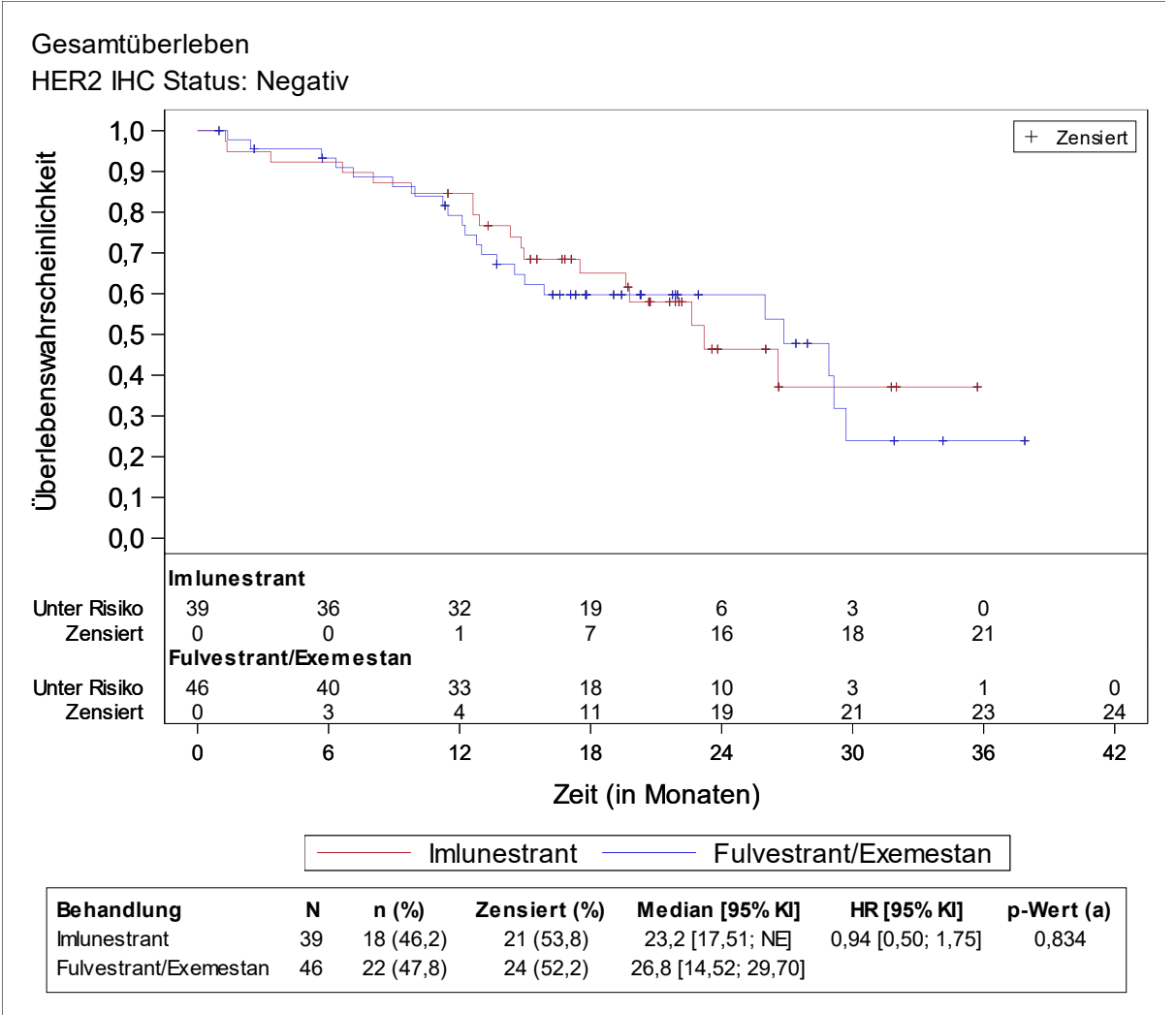


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse für HER2 IHC Status: Negativ - EMBER-3-Studie

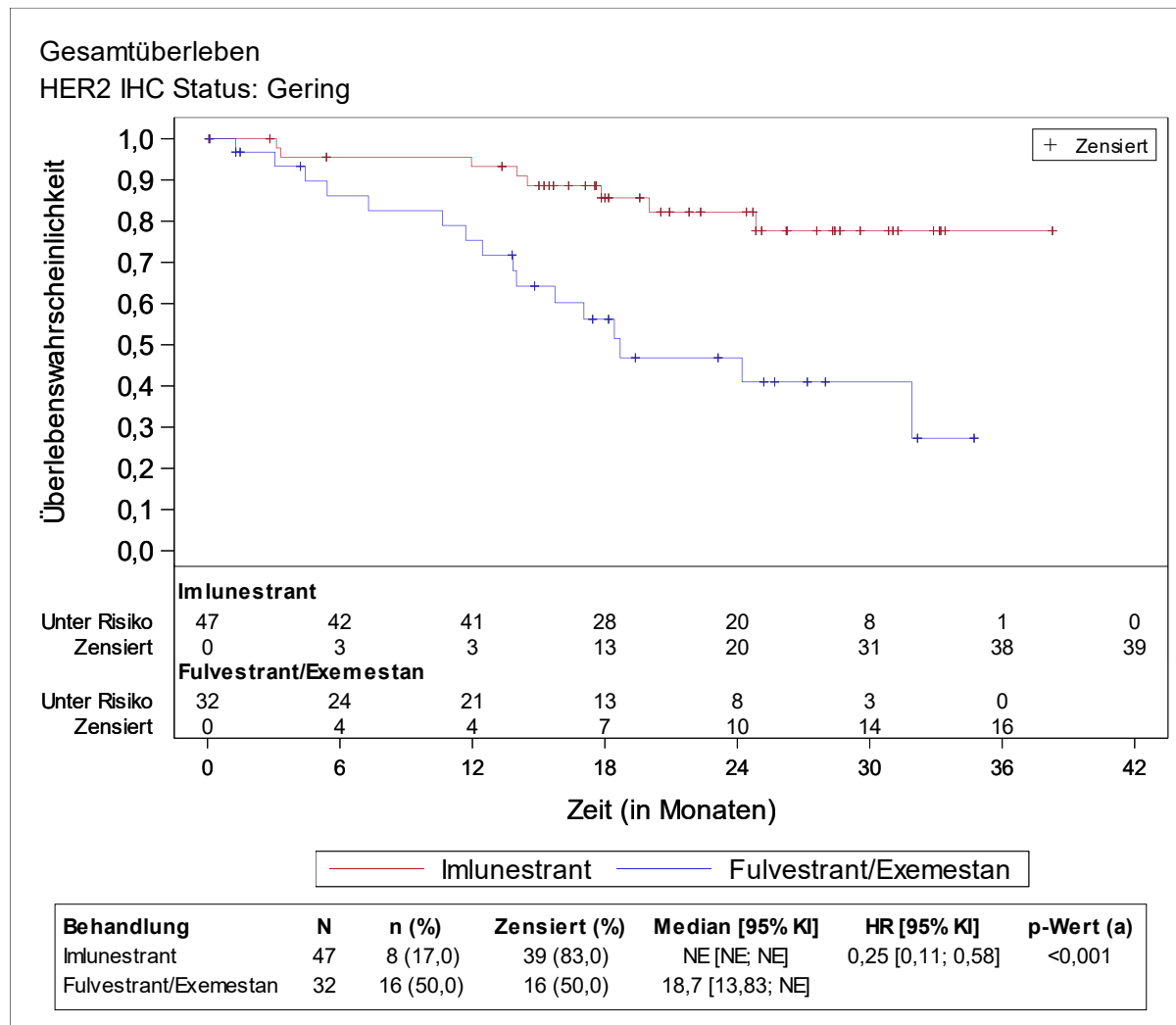


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse für HER2 IHC Status: Gering - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis im Gesamtüberleben zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen mit geringer HER2-Expression. Da hier kein systematischer Effekt beobachtet wird, kann von einem Zufallsbefund ausgegangen werden. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-116: Interagierende Subgruppen für Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Geografische Region 1 (p-Wert des Interaktionsterms: 0,049)					
Asien	20/23 (87,0)	5,5 [1,87; 16,56]	20/23 (87,0)	3,8 [1,97; 7,29]	0,54 [0,27; 1,07] 0,063
Nordamerika	14/17 (82,4)	7,5 [1,91; 13,90]	7/12 (58,3)	5,5 [1,87; 9,23]	0,60 [0,22; 1,67] 0,335
Europa	38/40 (95,0)	3,5 [1,87; 5,49]	31/34 (91,2)	3,7 [1,94; 5,52]	1,11 [0,69; 1,80] 0,659
Andere	24/28 (85,7)	9,1 [3,02; 12,91]	24/26 (92,3)	3,7 [1,91; 5,42]	0,44 [0,23; 0,81] 0,008
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

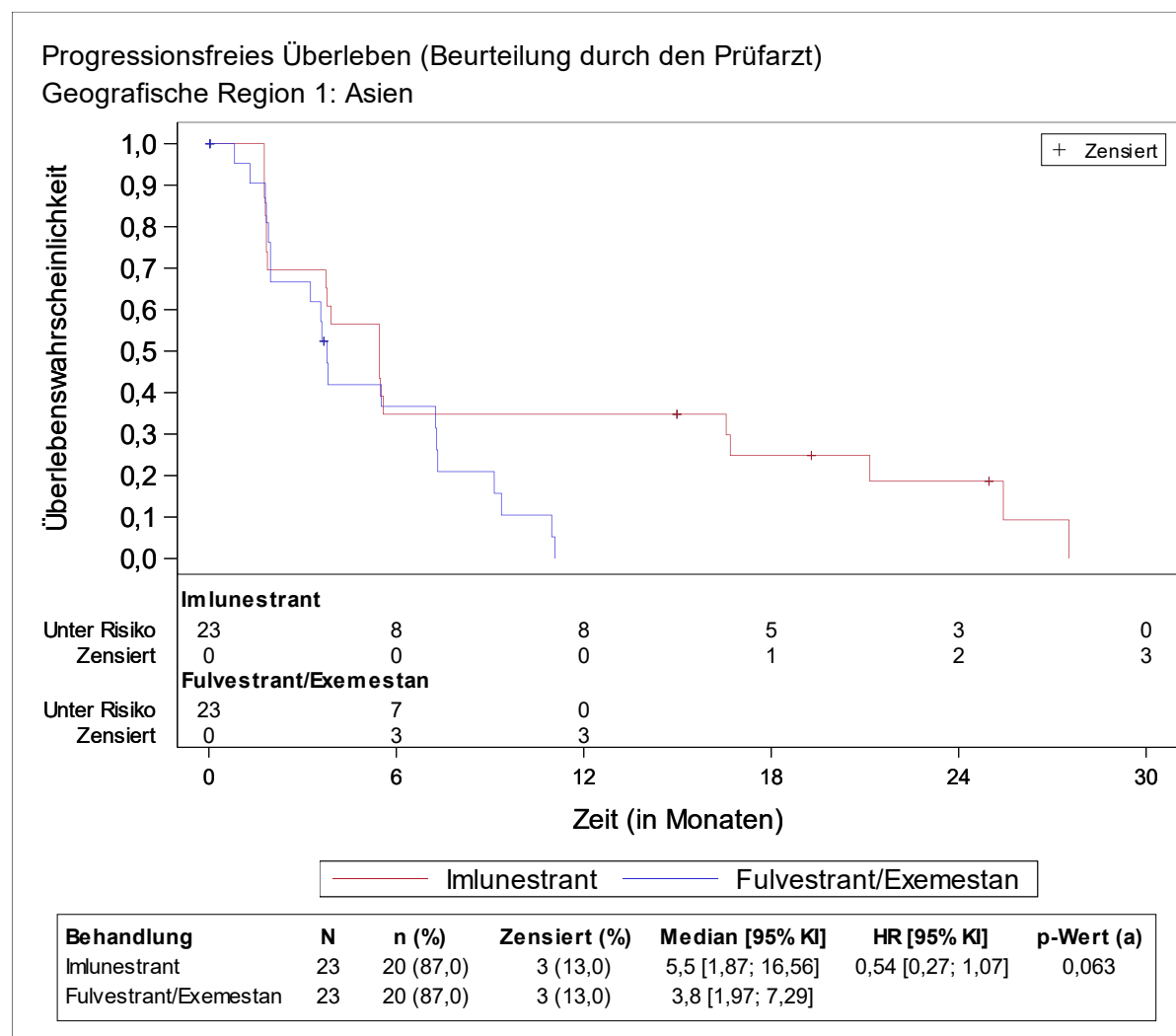


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Plot für Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt), Subgruppenanalyse für die geografische Region 1: Asien - EMBER-3-Studie

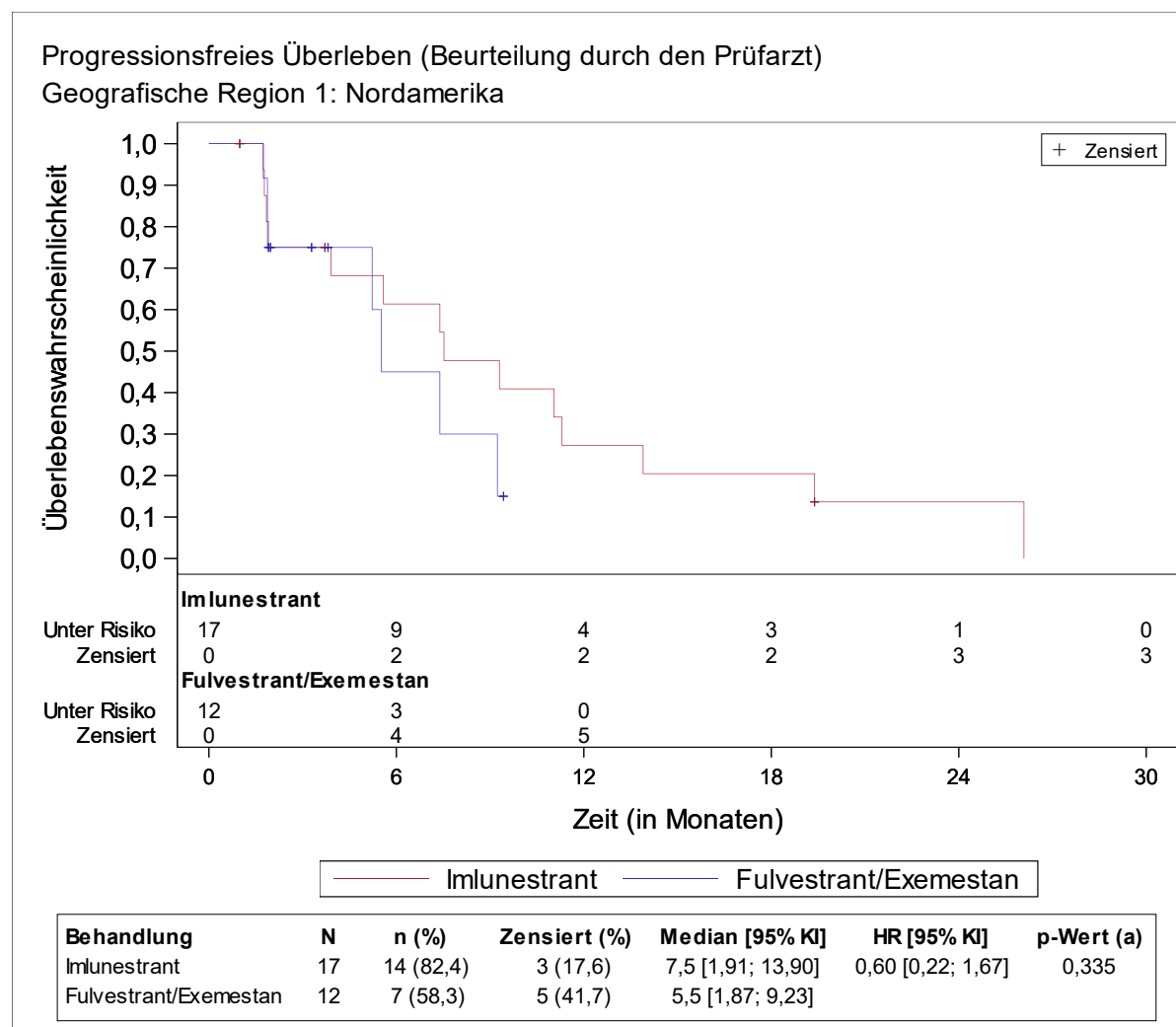


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier Plot für Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt), Subgruppenanalyse für die geografische Region 1: Nordamerika - EMBER-3-Studie

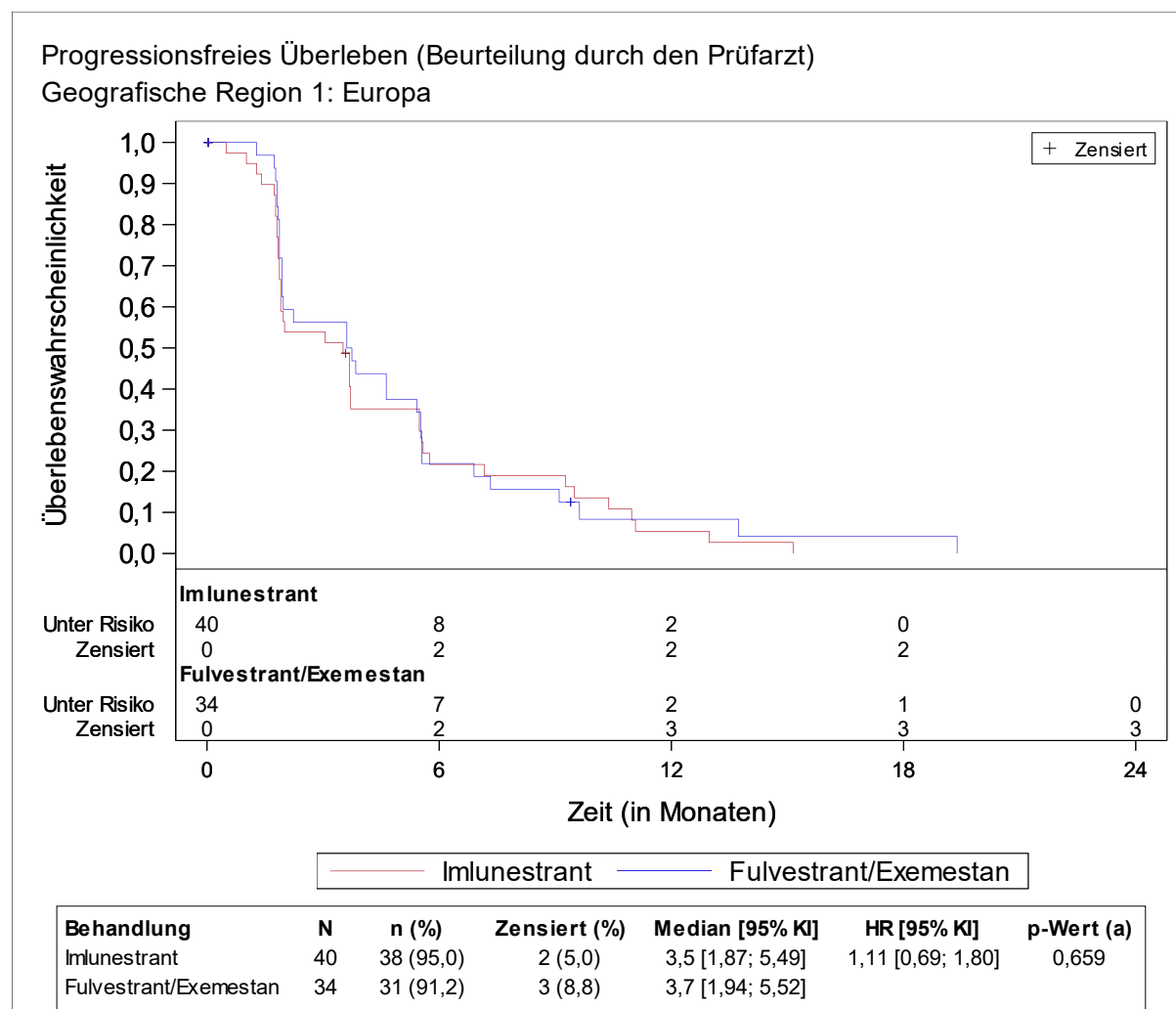


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier Plot für Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt), Subgruppenanalyse für die geografische Region 1: Europa - EMBER-3-Studie

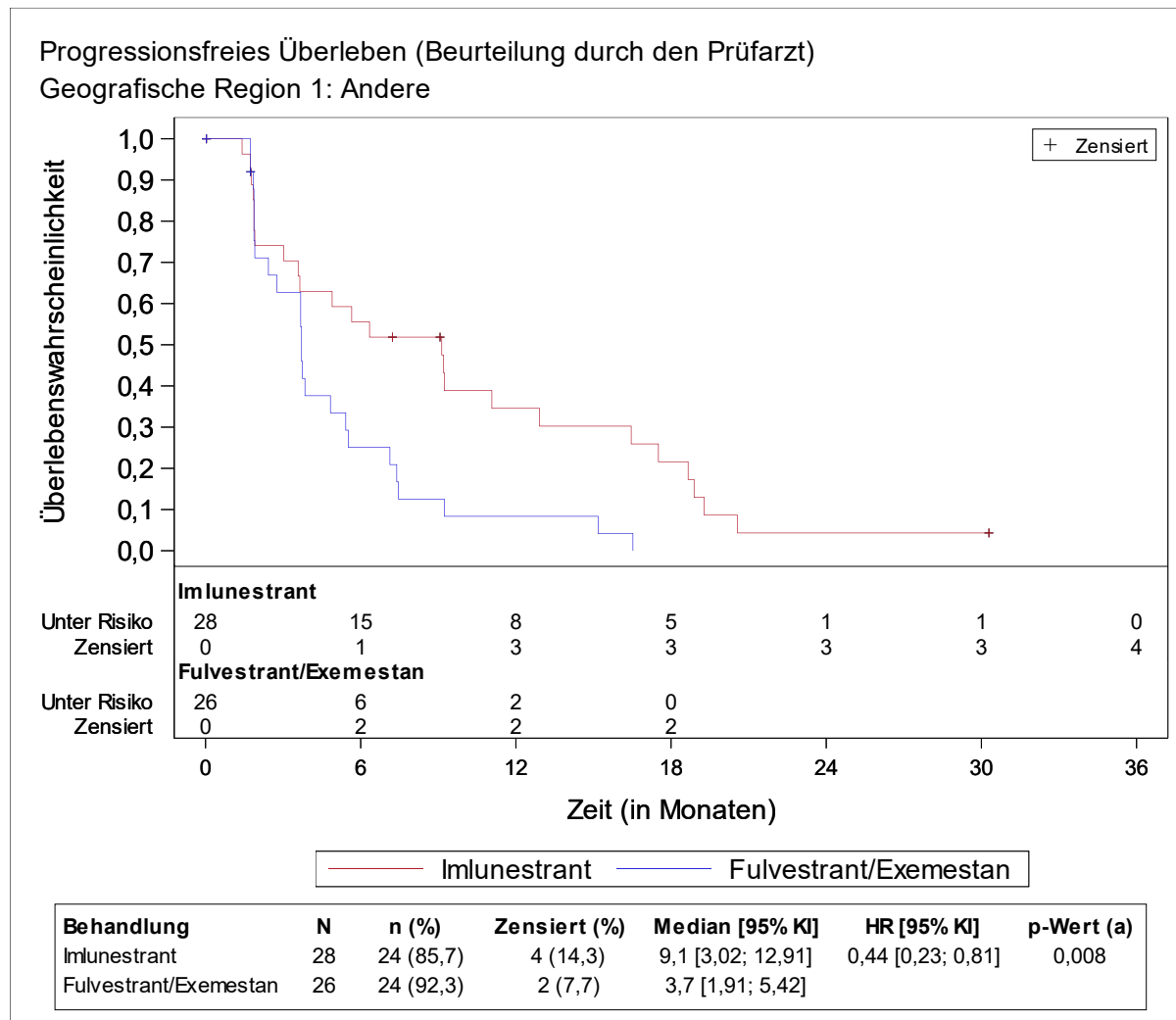


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier Plot für Progressionsfreies Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt), Subgruppenanalyse für die geografische Region 1: Andere - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen der Kategorie „Andere“. Insgesamt weisen die Effekte der einzelnen Kategorien, gemessen anhand des HR dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.3 Erste nachfolgende Chemotherapie

Tabelle 4-117: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Geografische Region 2 (p-Wert des Interaktionsterms: 0,045)					
Nordamerika / Westeuropa	39/57 (68,4)	7,7 [5,19; 11,24]	31/46 (67,4)	10,1 [4,76; 15,21]	1,03 [0,64; 1,65] 0,904
Ostasien	12/21 (57,1)	17,1 [8,11; NE]	17/22 (77,3)	7,6 [4,44; 12,91]	0,47 [0,22; 1,00] 0,045
Andere	9/30 (30,0)	NE [13,47; NE]	15/27 (55,6)	8,3 [4,34; 17,48]	0,37 [0,16; 0,85] 0,015
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Intention-to-Treat Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

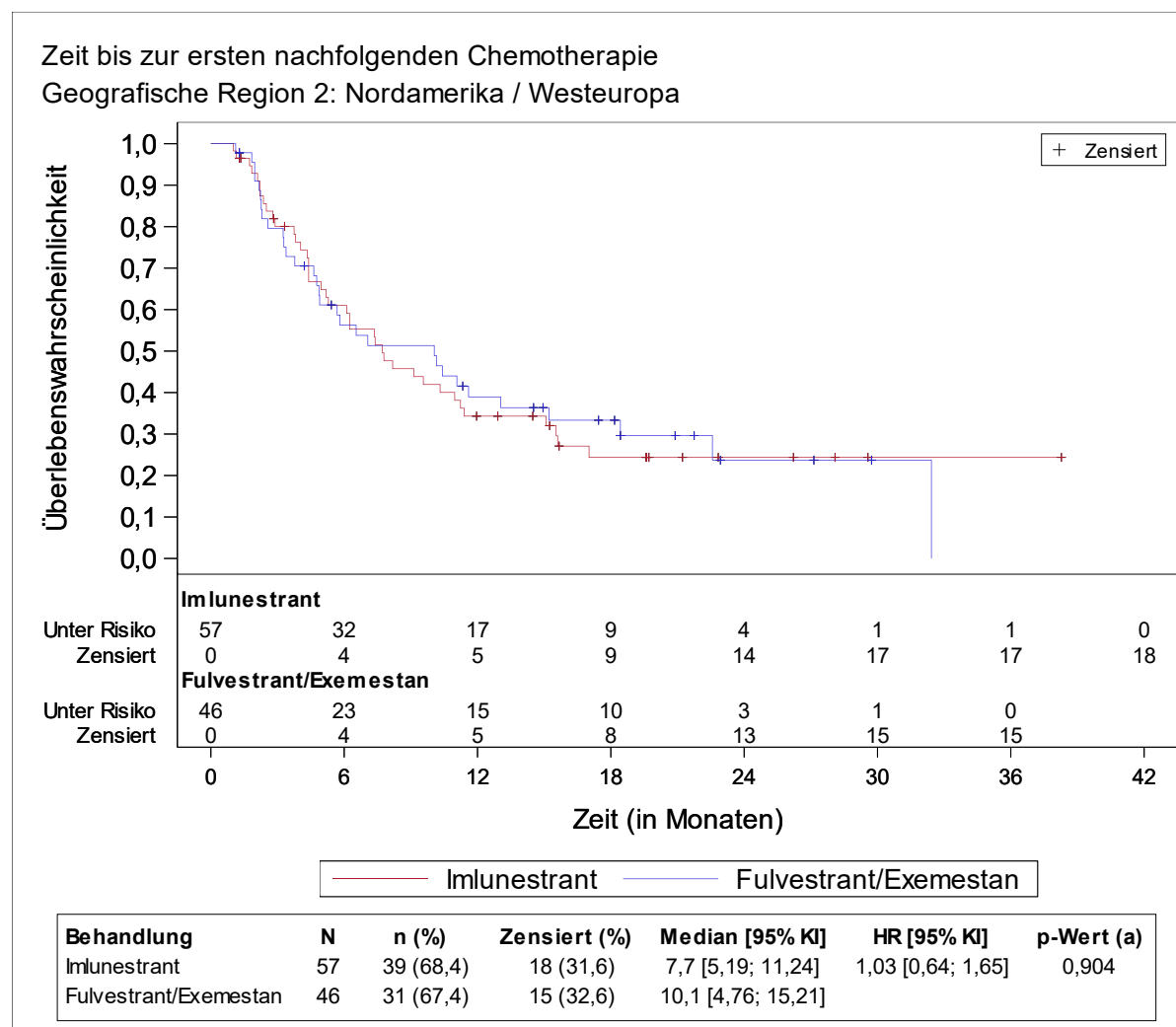


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Subgruppenanalyse für die geografische Region 2: Nordamerika / Westeuropa - EMBER-3-Studie

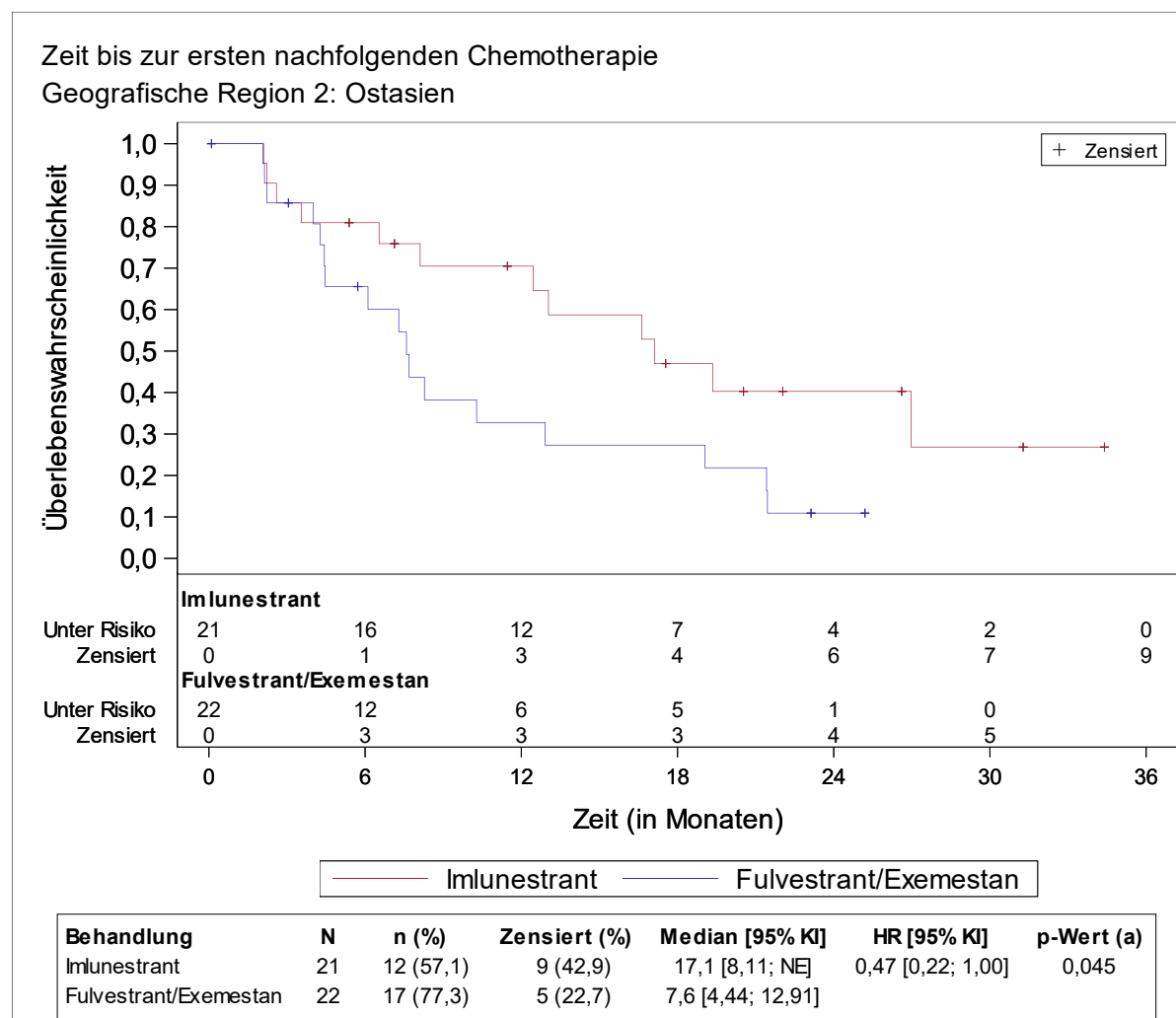


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Subgruppenanalyse für die geografische Region 2: Ostasien - EMBER-3-Studie

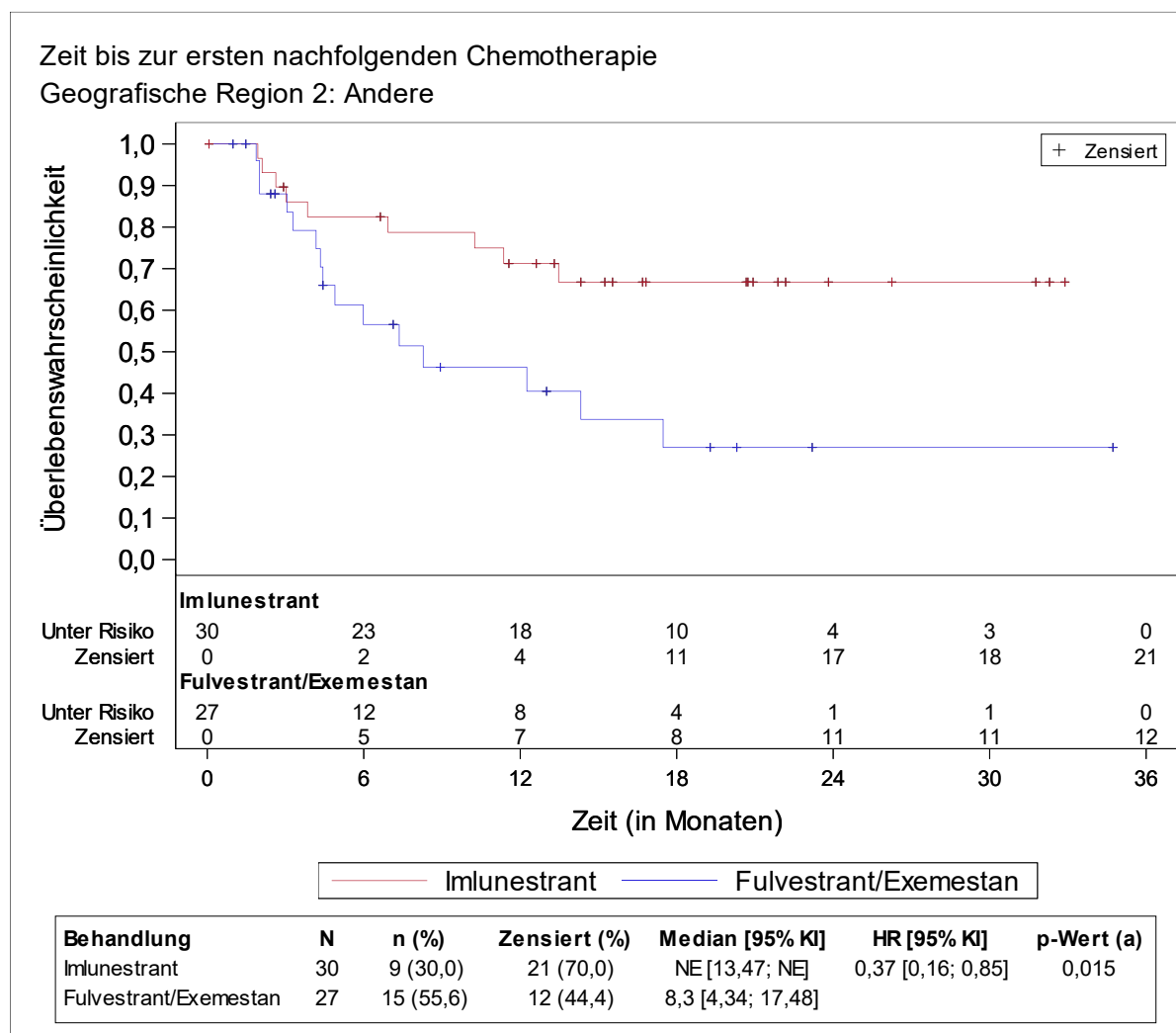


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Subgruppenanalyse für die geografische Region 2: Andere - EMBER-3-Studie

Es zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen von Ostasien und anderen Regionen als Nordamerika oder Europa. Insgesamt weisen die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.4 Symptomskalen EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-118: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,041)					
<65	13/69 (18,8)	14,8 [5,75; NE]	18/62 (29,0)	8,4 [3,71; NE]	0,51 [0,24; 1,05] 0,064
≥65	14/35 (40,0)	12,4 [3,78; NE]	4/28 (14,3)	NE [5,55; NE]	2,10 [0,67; 6,58] 0,196
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

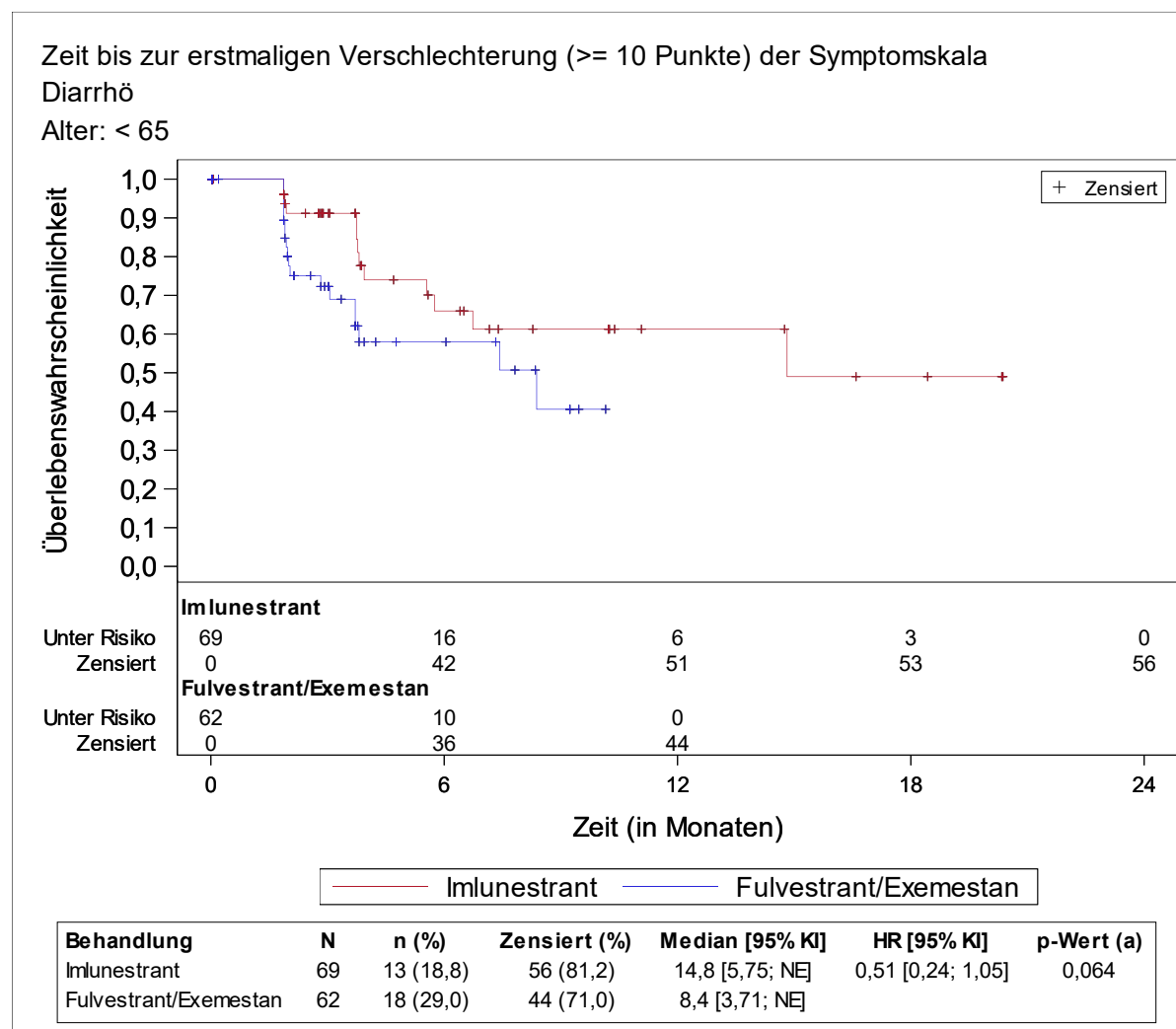


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Alter: <65 - EMBER-3-Studie

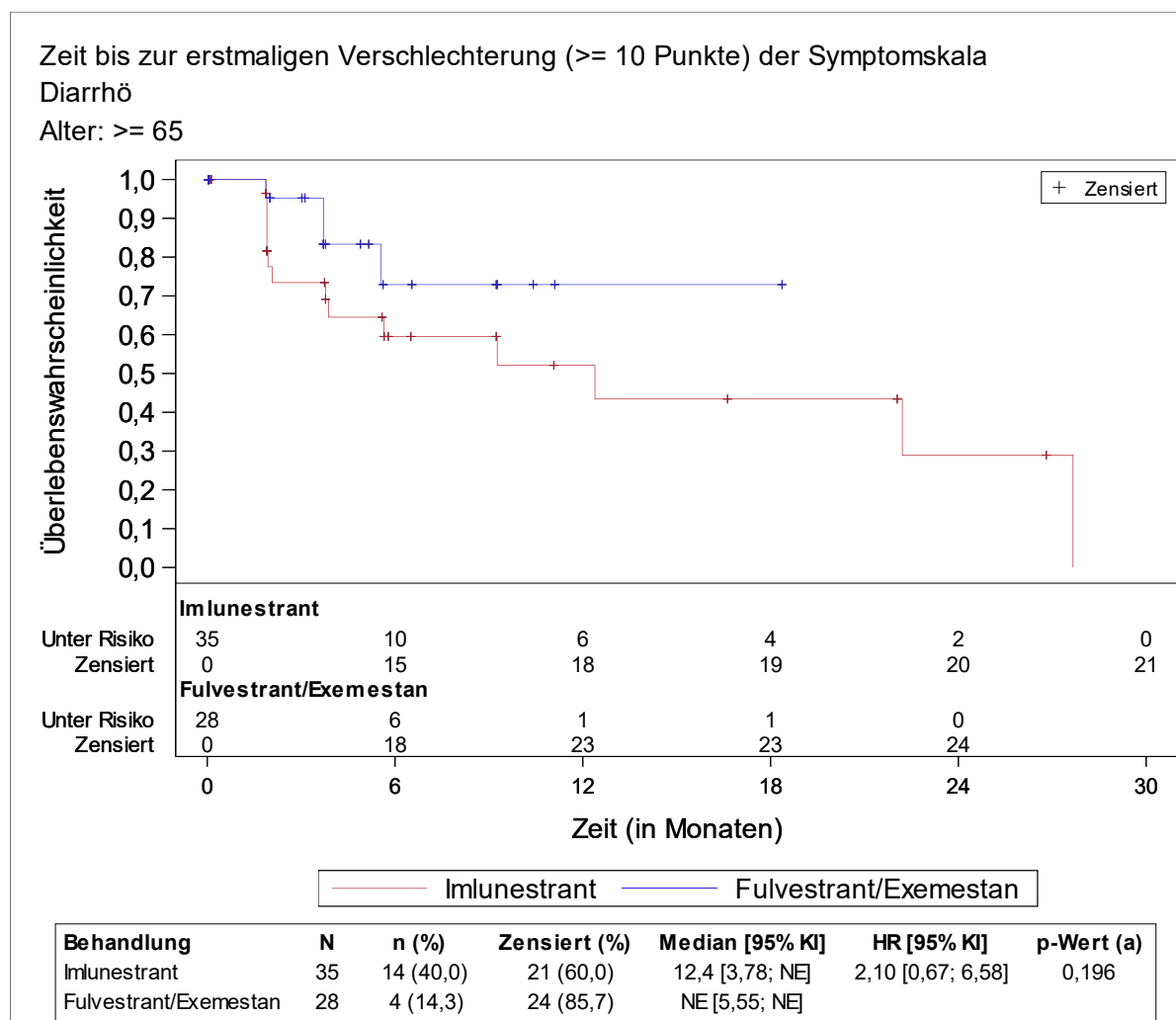


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Alter: ≥ 65 - EMBER-3-Studie

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR zeigen keine statistische Signifikanz. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-119: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,020)					
Nein	2/17 (11,8)	NE [NE; NE]	6/13 (46,2)	10,4 [1,94; NE]	0,20 [0,04; 1,02] 0,033
Ja	23/87 (26,4)	9,3 [5,78; NE]	12/77 (15,6)	NE [4,90; NE]	1,64 [0,81; 3,33] 0,168
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,029)					
Nein	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	6/13 (46,2)	10,4 [1,94; NE]	0,22 [0,04; 1,12] 0,046
Ja	23/88 (26,1)	9,3 [5,78; NE]	12/77 (15,6)	NE [4,90; NE]	1,60 [0,79; 3,24] 0,195
Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,020)					
Metastatisch	23/87 (26,4)	9,3 [5,78; NE]	12/77 (15,6)	NE [4,90; NE]	1,64 [0,81; 3,33] 0,168
Kein CDK4/6 Inhibitor	2/17 (11,8)	NE [NE; NE]	6/13 (46,2)	10,4 [1,94; NE]	0,20 [0,04; 1,02] 0,033
Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,027)					
Metastatisch	23/87 (26,4)	9,3 [5,78; NE]	12/77 (15,6)	NE [4,90; NE]	1,64 [0,81; 3,33] 0,168
Kein CDK4/6 Inhibitor	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	6/13 (46,2)	10,4 [1,94; NE]	0,22 [0,04; 1,12] 0,046

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CRF: Studiendokumentationsbogen; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

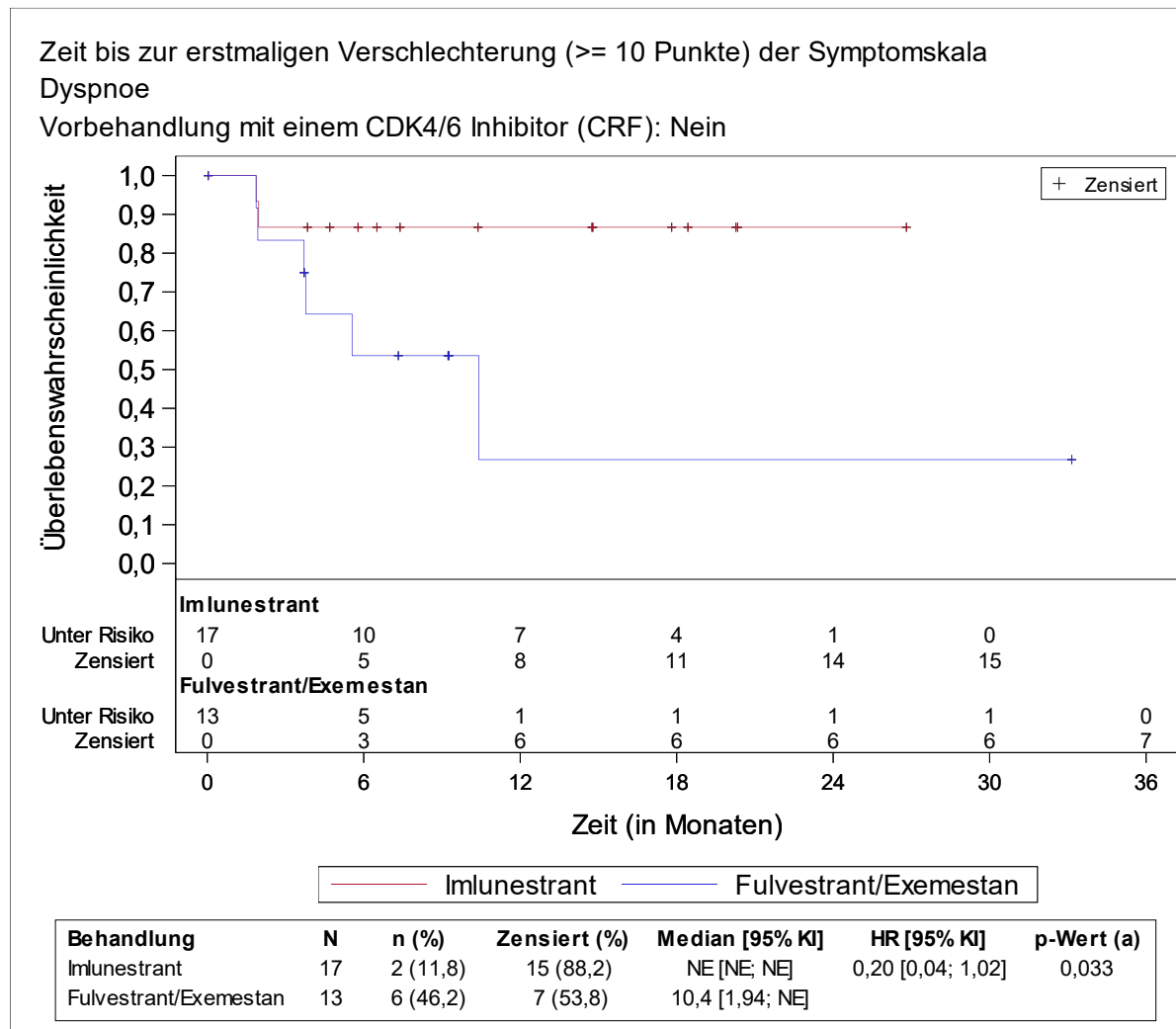


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Nein - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala

Dyspnoe

Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja

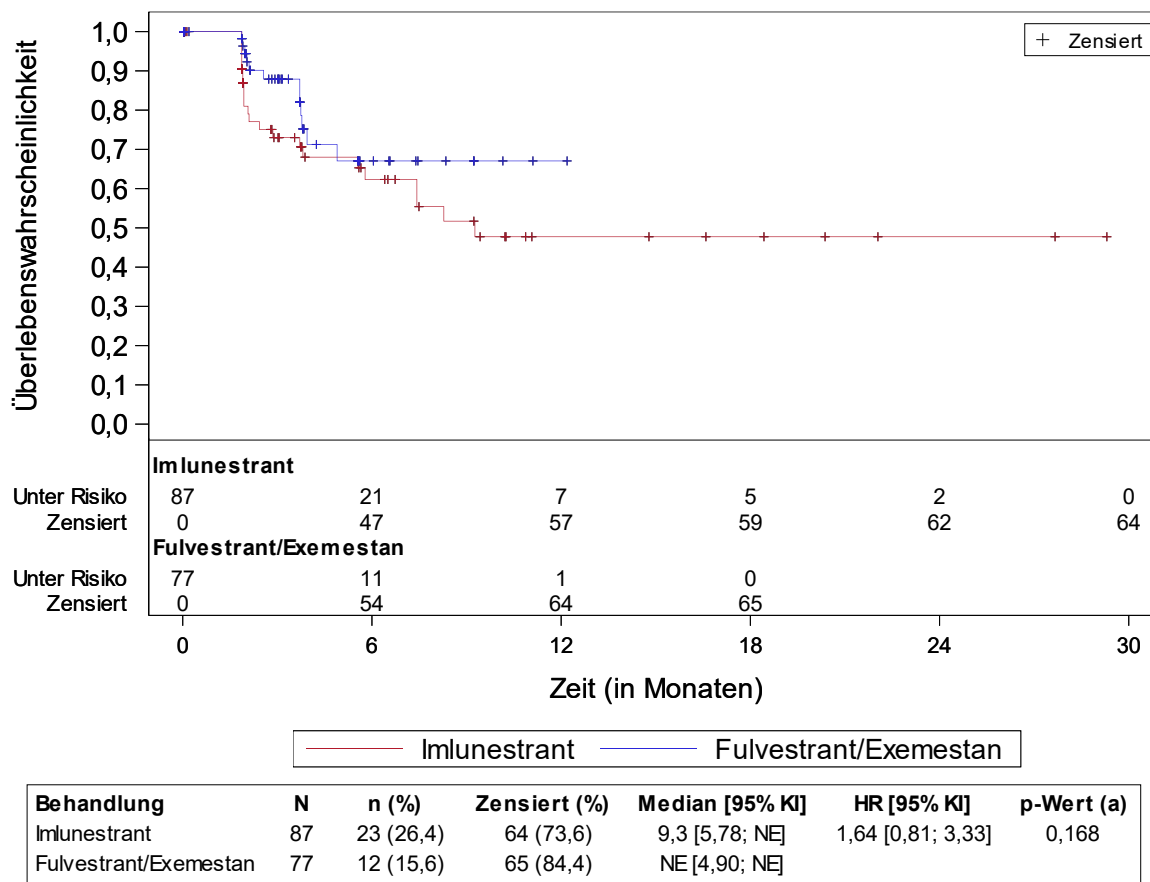


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja - EMBER-3-Studie

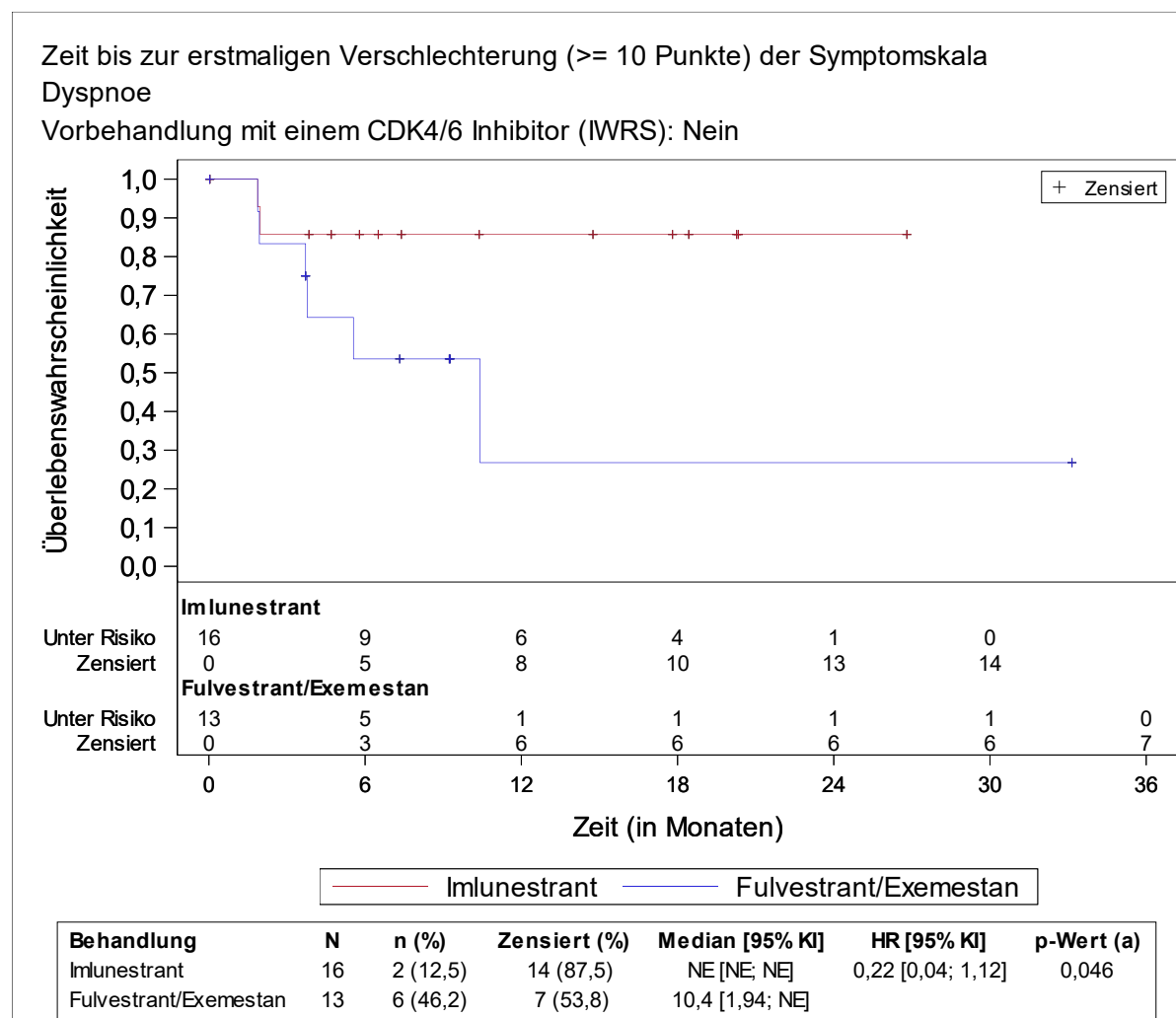


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Nein - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala

Dyspnoe

Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Ja

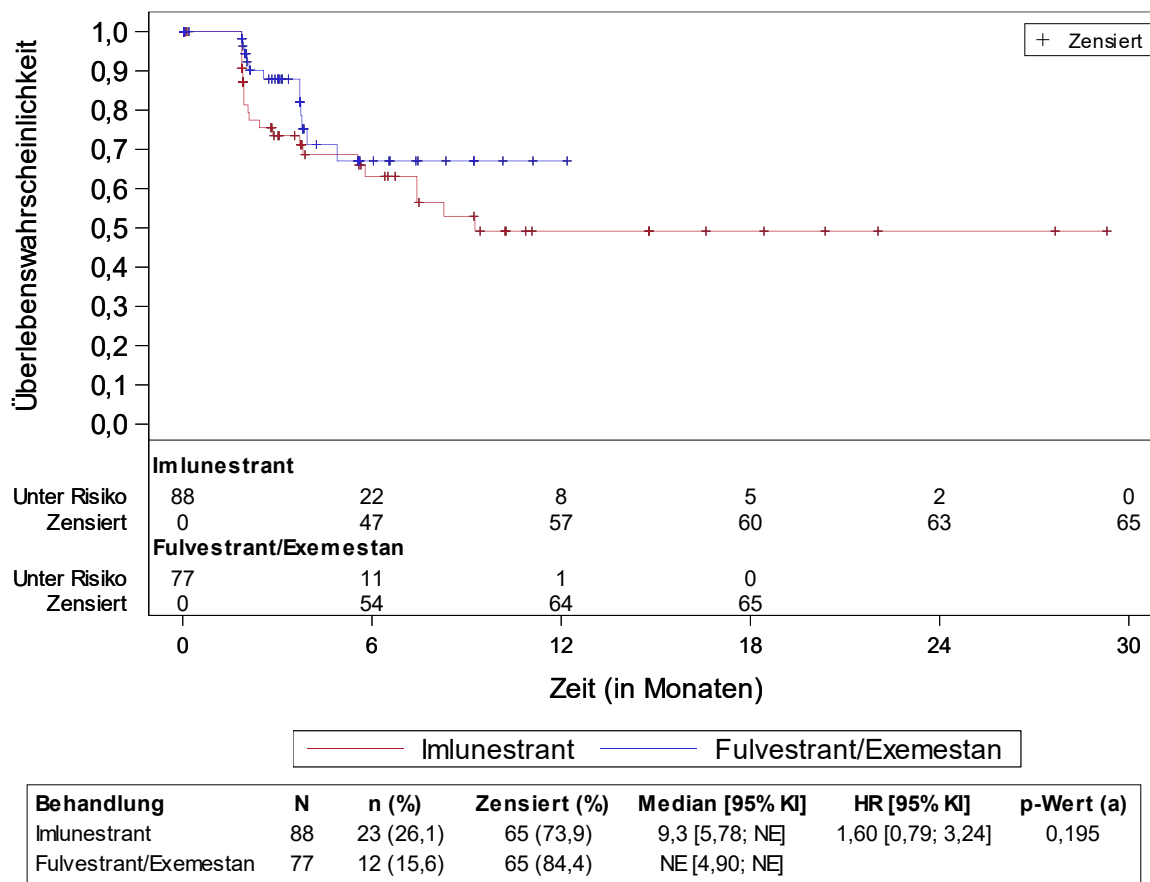


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Ja - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala
Dyspnoe

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF):
Metastatisch

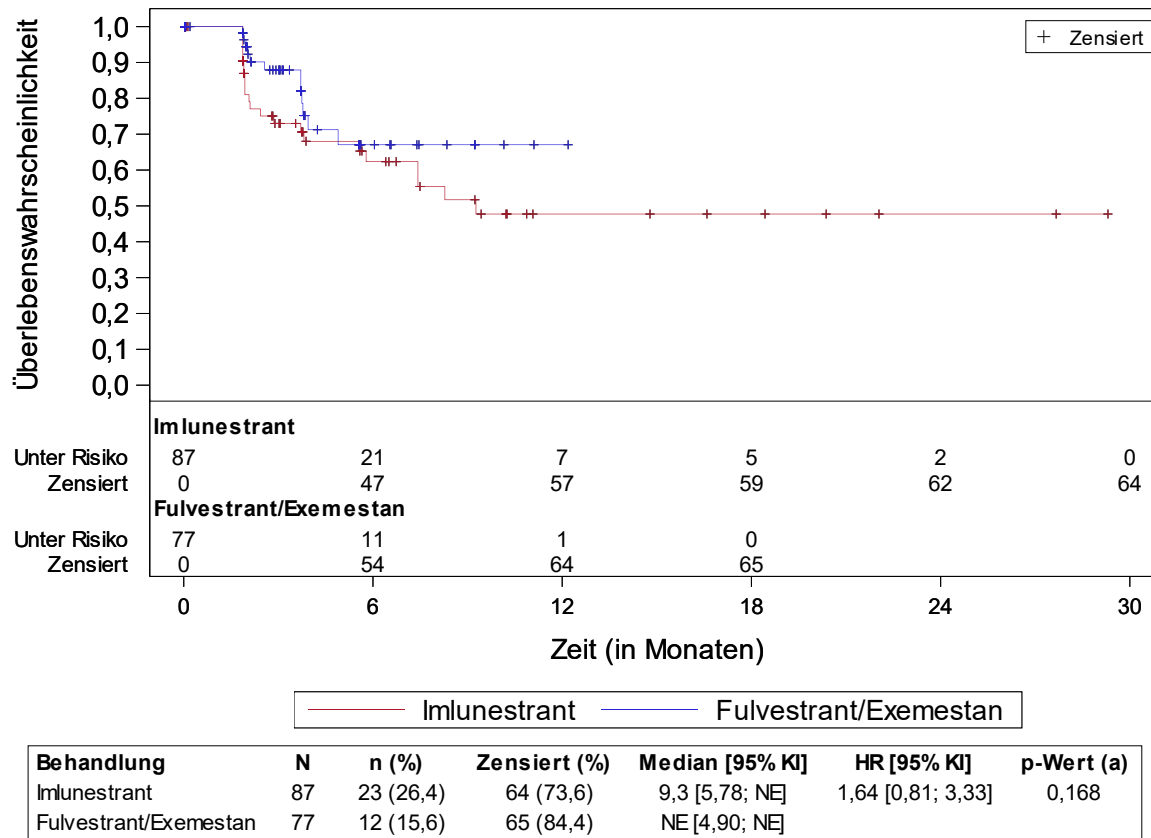


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Metastatisch - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala
Dyspnoe

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF):

Kein CDK4/6 Inhibitor

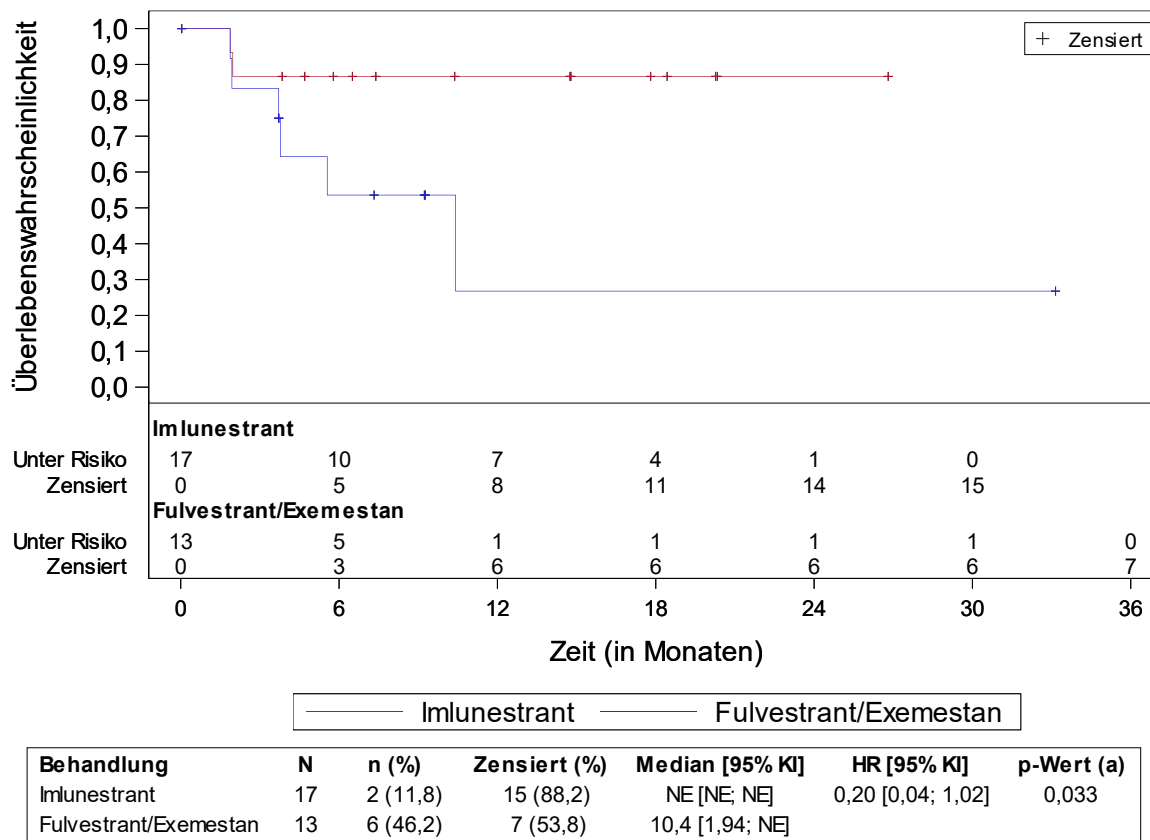


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala
Dyspnoe

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS):
Metastatisch

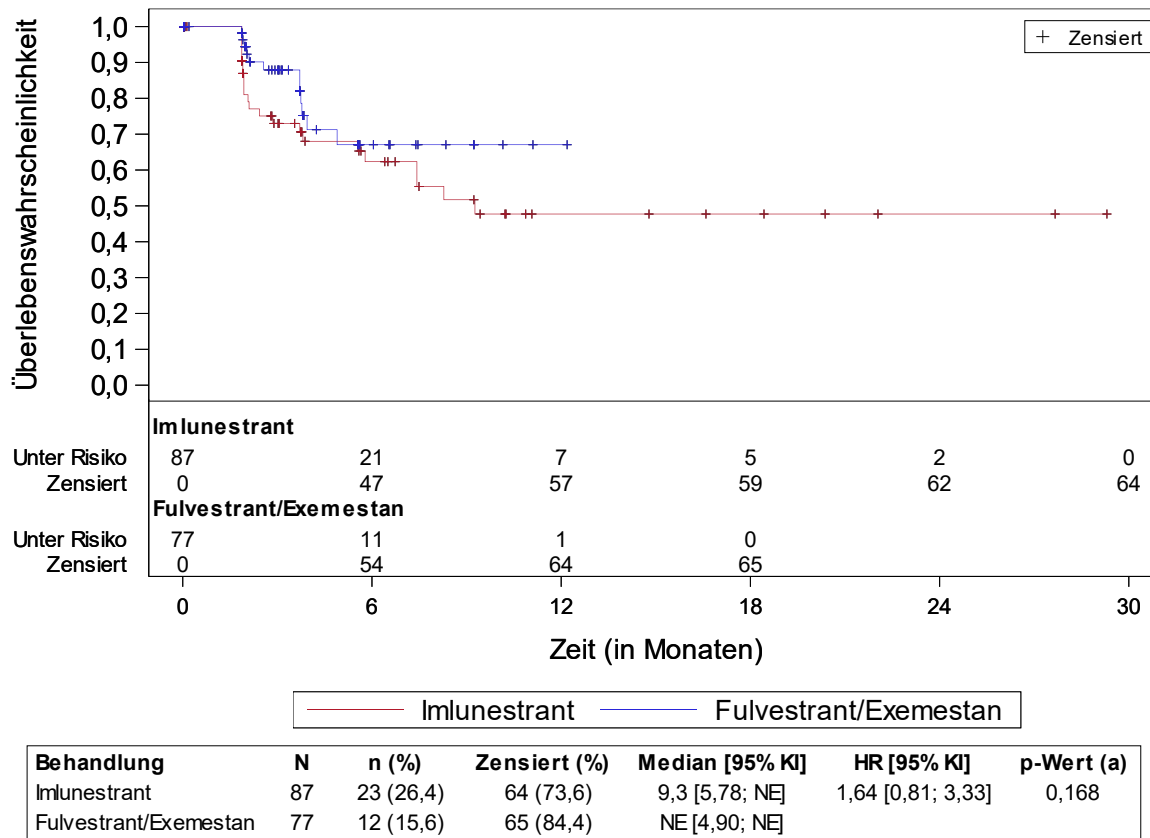


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Metastatisch - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala
Dyspnoe

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWR5):

Kein CDK4/6 Inhibitor

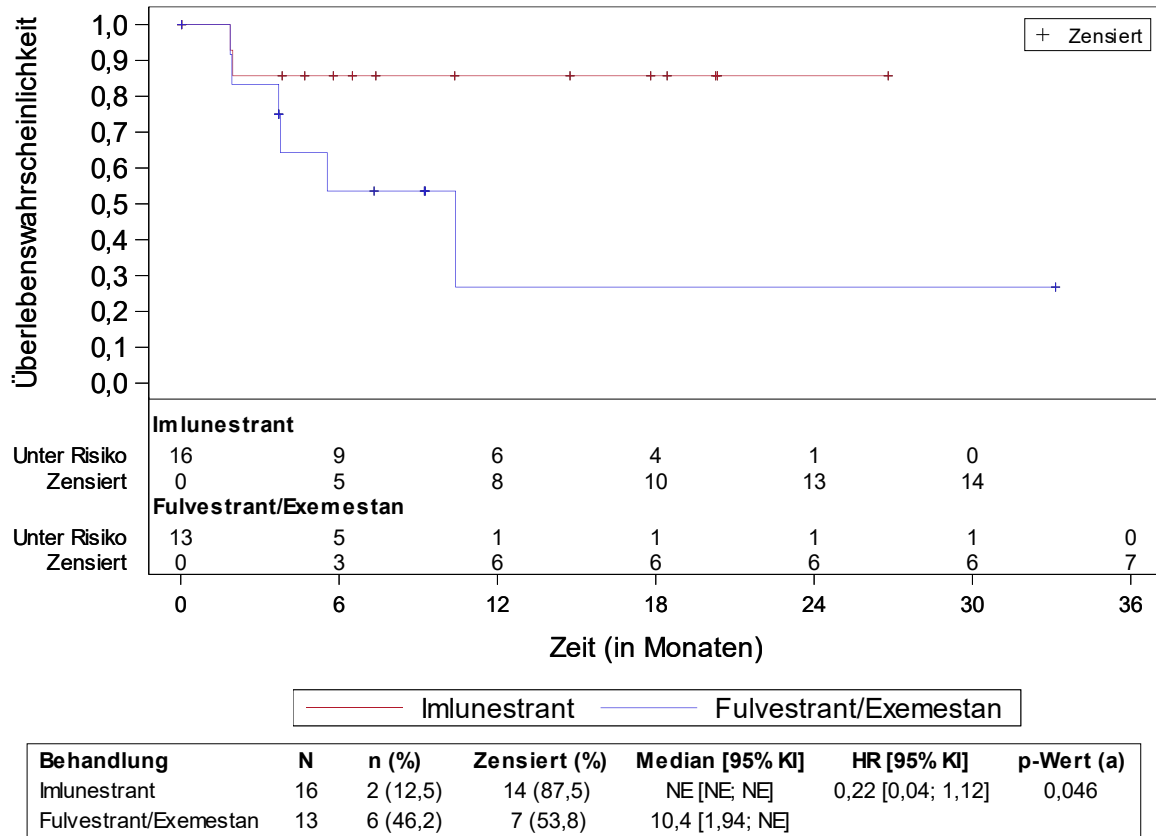


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWR5): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

Es zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen ohne Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen in der Kategorie, wird hier von einem Zufallsbefund ausgegangen. Zudem zeigen die statistisch signifikanten Effekte in die gleiche Richtung, wie in der Hauptanalyse. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-120: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,021)					
Nein	5/17 (29,4)	NE [1,94; NE]	8/13 (61,5)	5,6 [1,87; 10,41]	0,34 [0,11; 1,04] 0,052
Ja	40/87 (46,0)	3,7 [1,97; 7,39]	27/77 (35,1)	3,8 [3,71; 7,43]	1,29 [0,78; 2,12] 0,348
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,039)					
Nein	5/16 (31,3)	NE [1,94; NE]	8/13 (61,5)	5,6 [1,87; 10,41]	0,37 [0,12; 1,15] 0,080
Ja	40/88 (45,5)	3,7 [1,97; 7,39]	27/77 (35,1)	3,8 [3,71; 7,43]	1,25 [0,76; 2,05] 0,419
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,005)					
Positiv	37/80 (46,3)	3,7 [1,97; 7,49]	26/78 (33,3)	5,6 [3,78; 10,41]	1,28 [0,77; 2,13] 0,368
Negativ	7/22 (31,8)	7,4 [1,91; NE]	9/12 (75,0)	2,0 [1,87; NE]	0,24 [0,08; 0,74] 0,010
Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,021)					
Metastatisch	40/87 (46,0)	3,7 [1,97; 7,39]	27/77 (35,1)	3,8 [3,71; 7,43]	1,29 [0,78; 2,12] 0,348
Kein CDK4/6 Inhibitor	5/17 (29,4)	NE [1,94; NE]	8/13 (61,5)	5,6 [1,87; 10,41]	0,34 [0,11; 1,04] 0,052
Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,033)					
Metastatisch	40/87 (46,0)	3,7 [1,97; 7,39]	27/77 (35,1)	3,8 [3,71; 7,43]	1,29 [0,78; 2,12] 0,348

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Kein CDK4/6 Inhibitor	5/16 (31,3)	NE [1,94; NE]	8/13 (61,5)	5,6 [1,87; 10,41]	0,37 [0,12; 1,15] 0,080
Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,044)					
<12 Monate	8/13 (61,5)	2,0 [1,87; 2,79]	5/16 (31,3)	NE [1,87; NE]	2,51 [0,79; 7,90] 0,087
≥12 Monate	32/74 (43,2)	5,6 [1,97; 7,39]	22/61 (36,1)	3,8 [3,71; 7,43]	1,17 [0,68; 2,04] 0,628
Keine Vorbehandlung von Metastasen mit einem CDK4/6 Inhibitor	5/17 (29,4)	NE [1,94; NE]	8/13 (61,5)	5,6 [1,87; 10,41]	0,34 [0,11; 1,04] 0,052
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CRF: Studiendokumentationsbogen; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

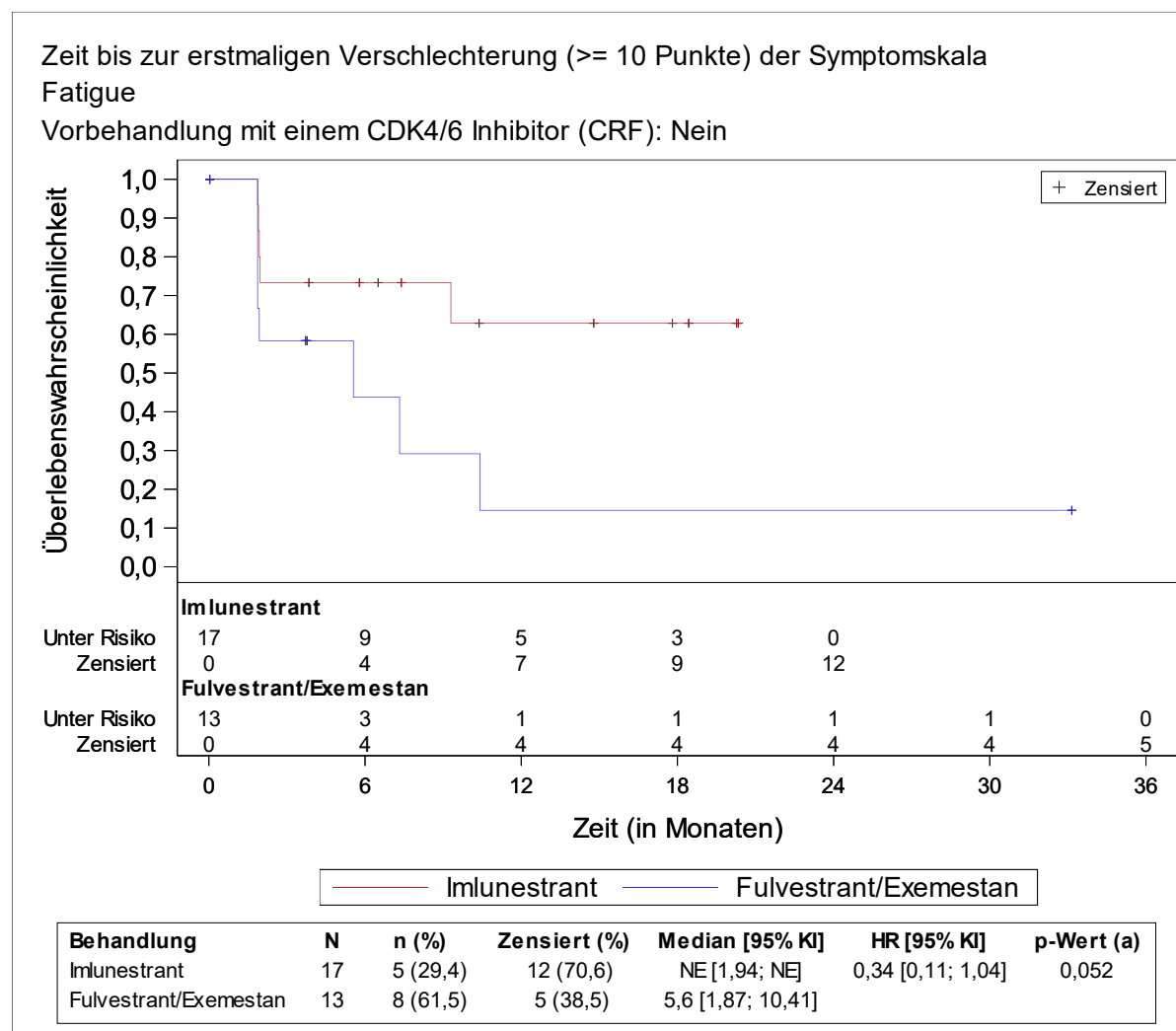


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Nein - EMBER-3-Studie

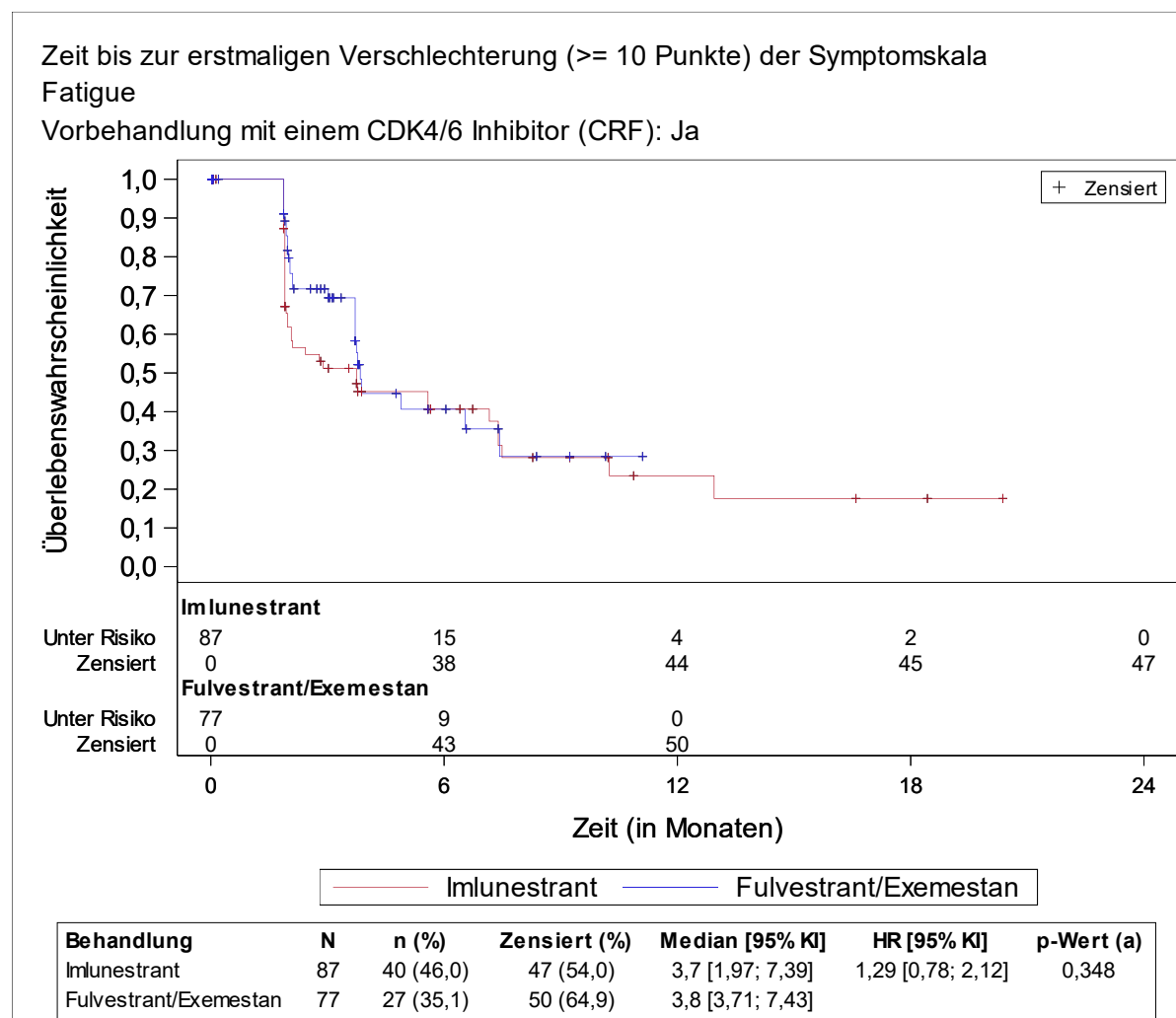


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala
Fatigue

Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Nein

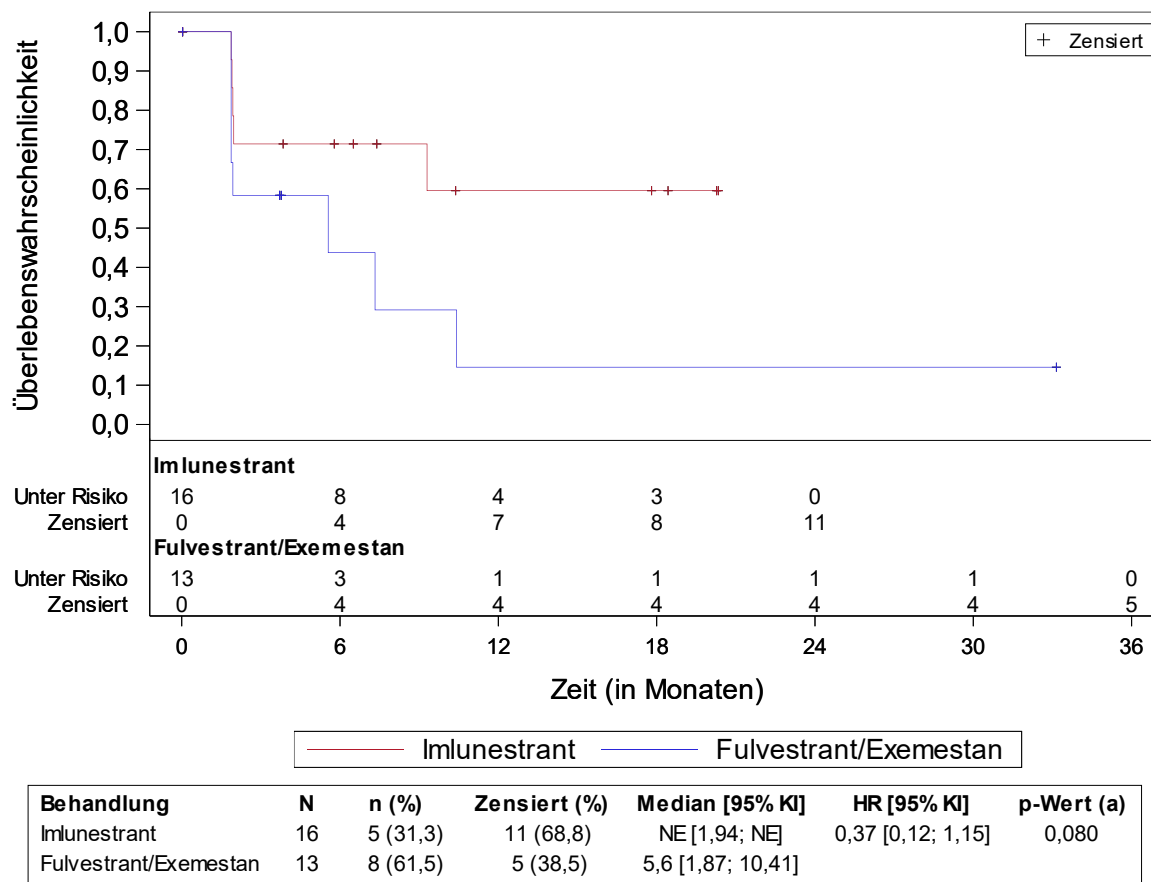


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Nein - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala
Fatigue

Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Ja

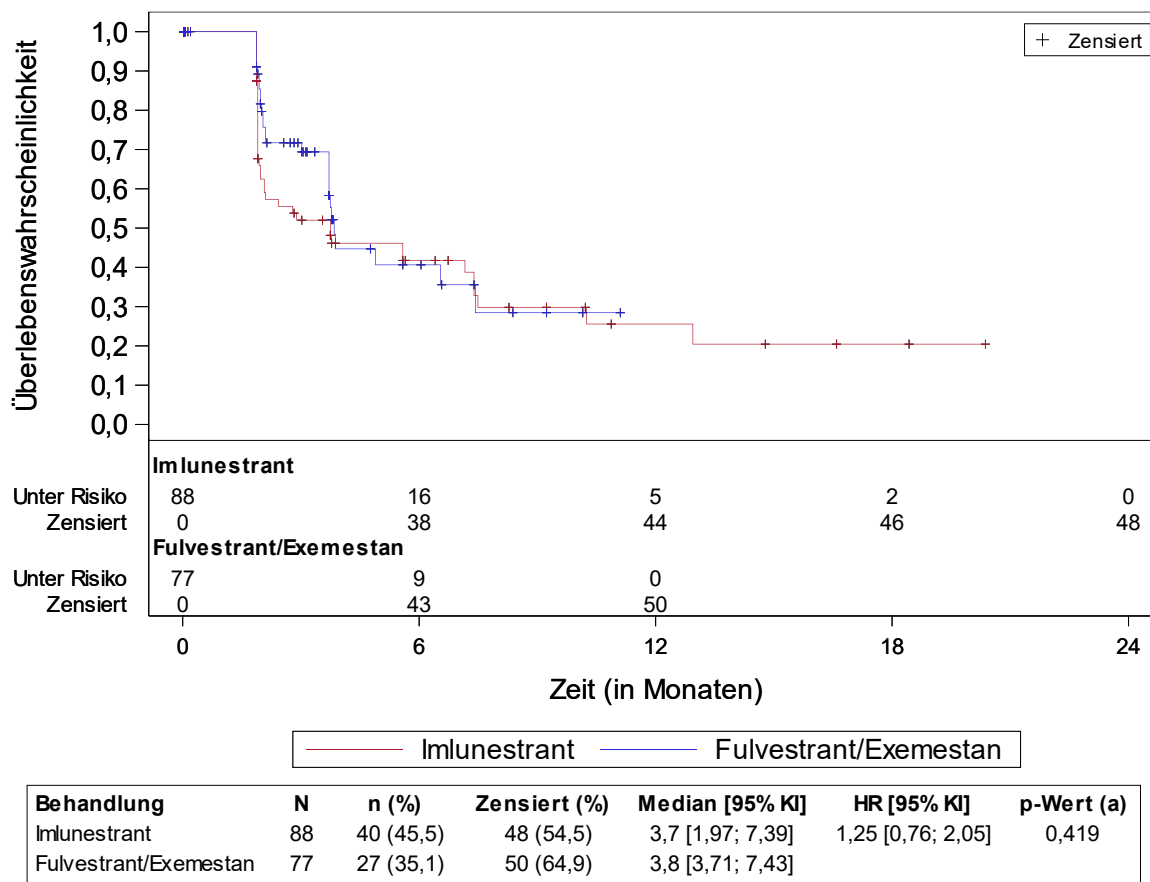


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Ja - EMBER-3-Studie

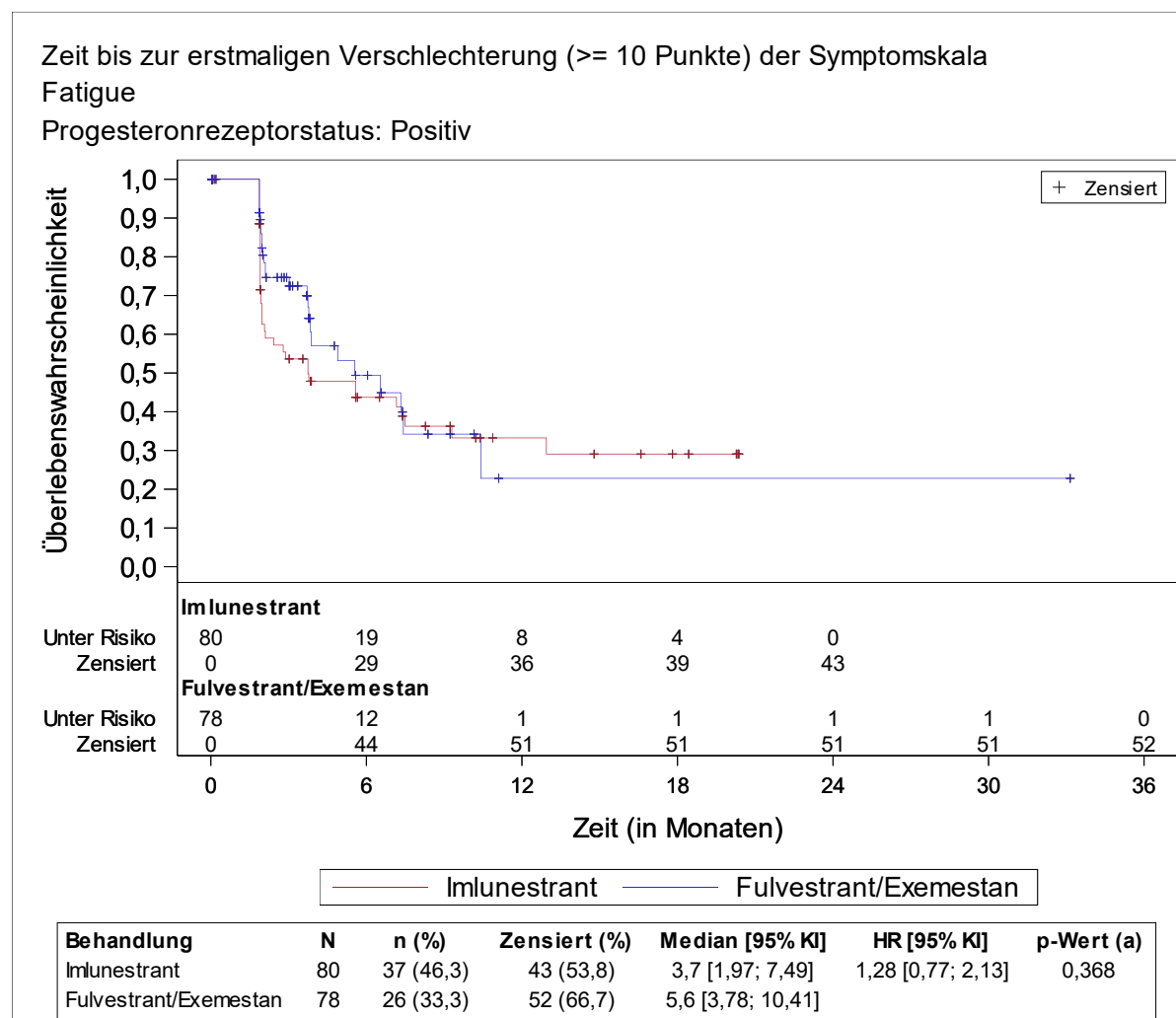


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv - EMBER-3-Studie

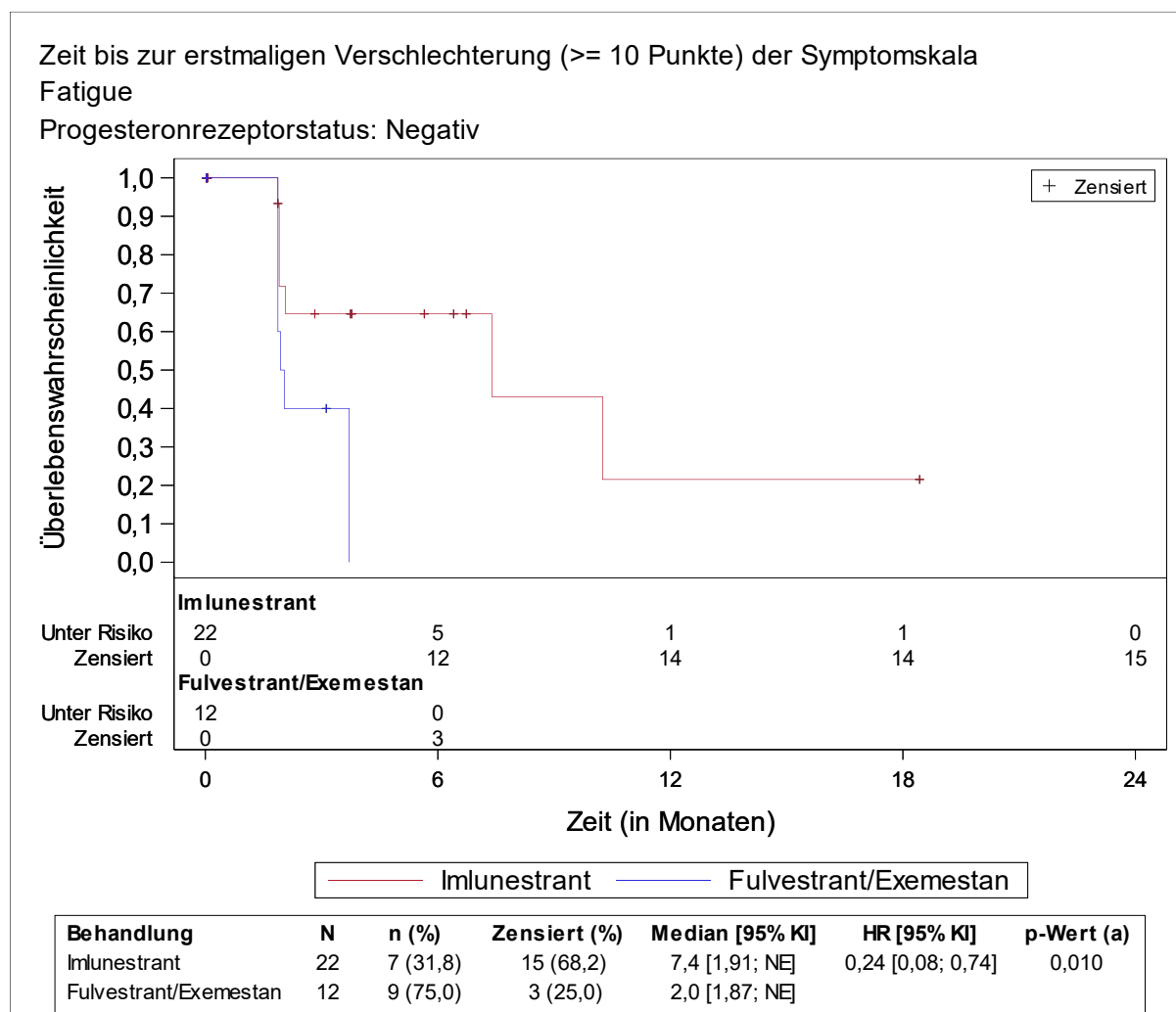


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala
Fatigue

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF):
Metastatisch

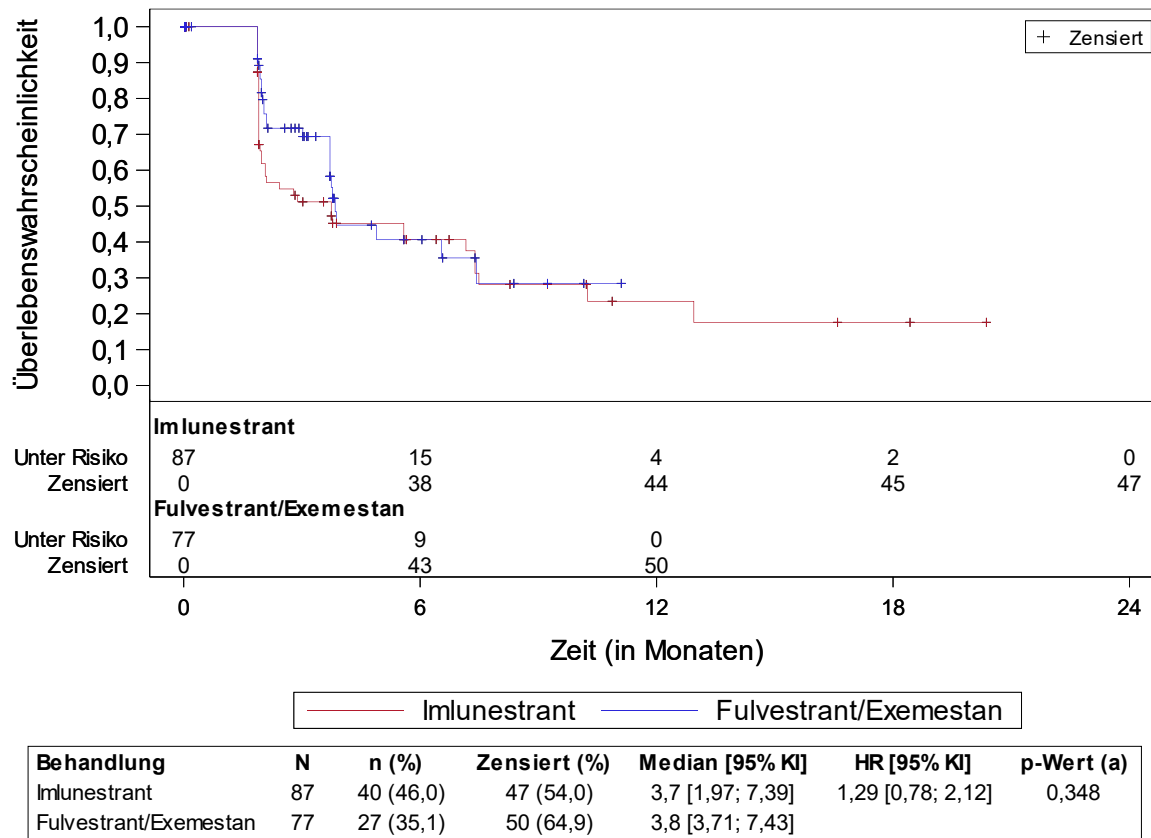


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Metastatisch - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala
Fatigue

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF):

Kein CDK4/6 Inhibitor

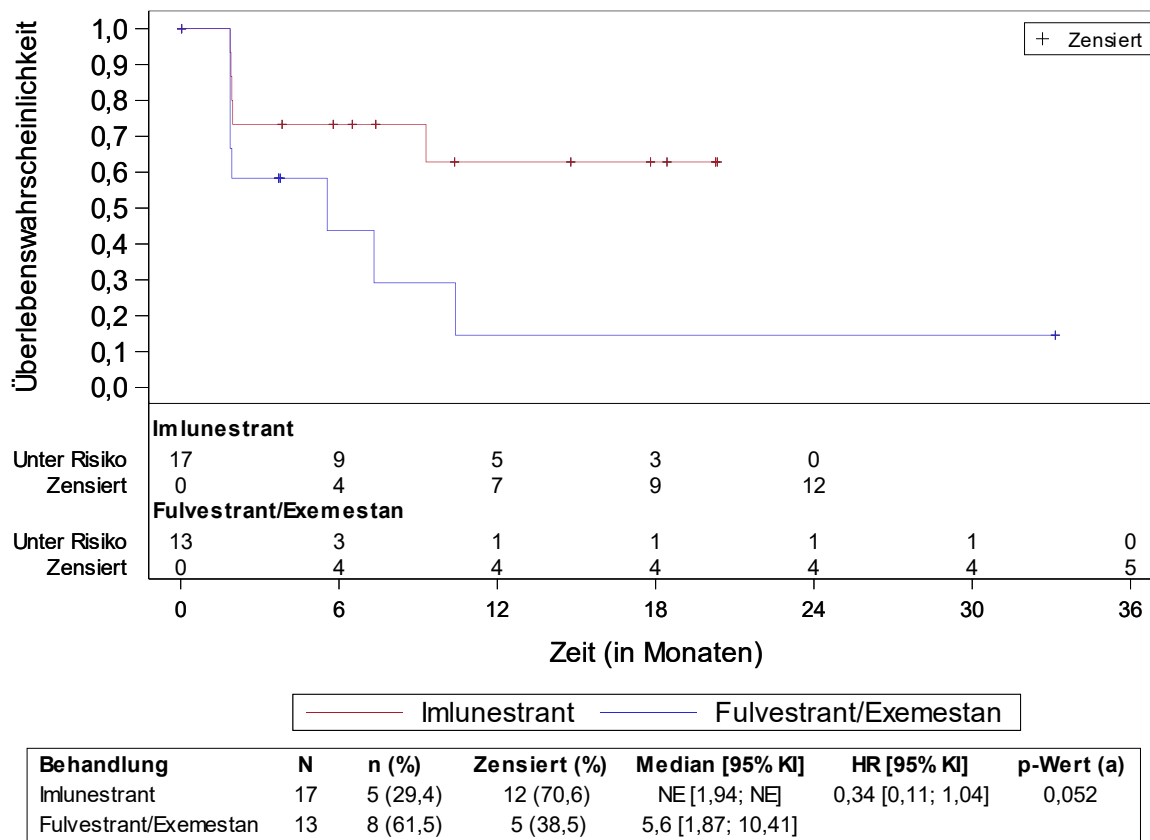


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala
Fatigue

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWR5):
Metastatisch

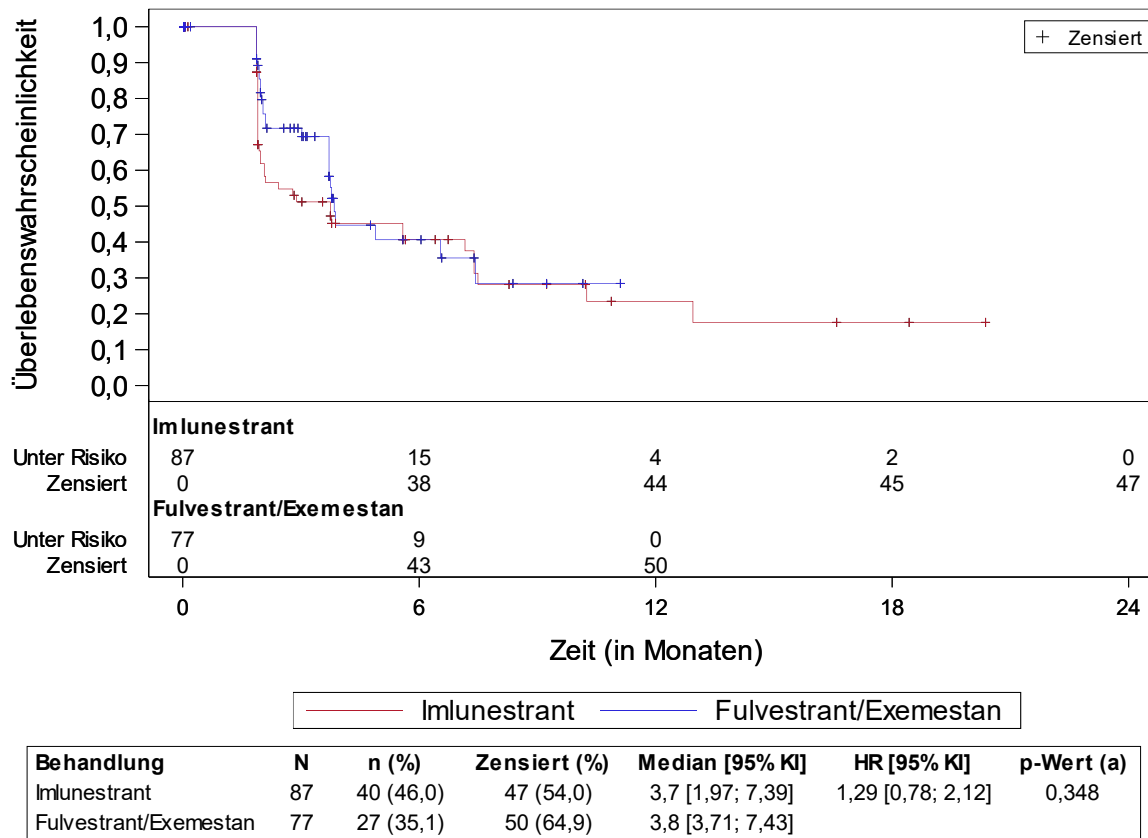


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWR5): Metastatisch - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs):

Kein CDK4/6 Inhibitor

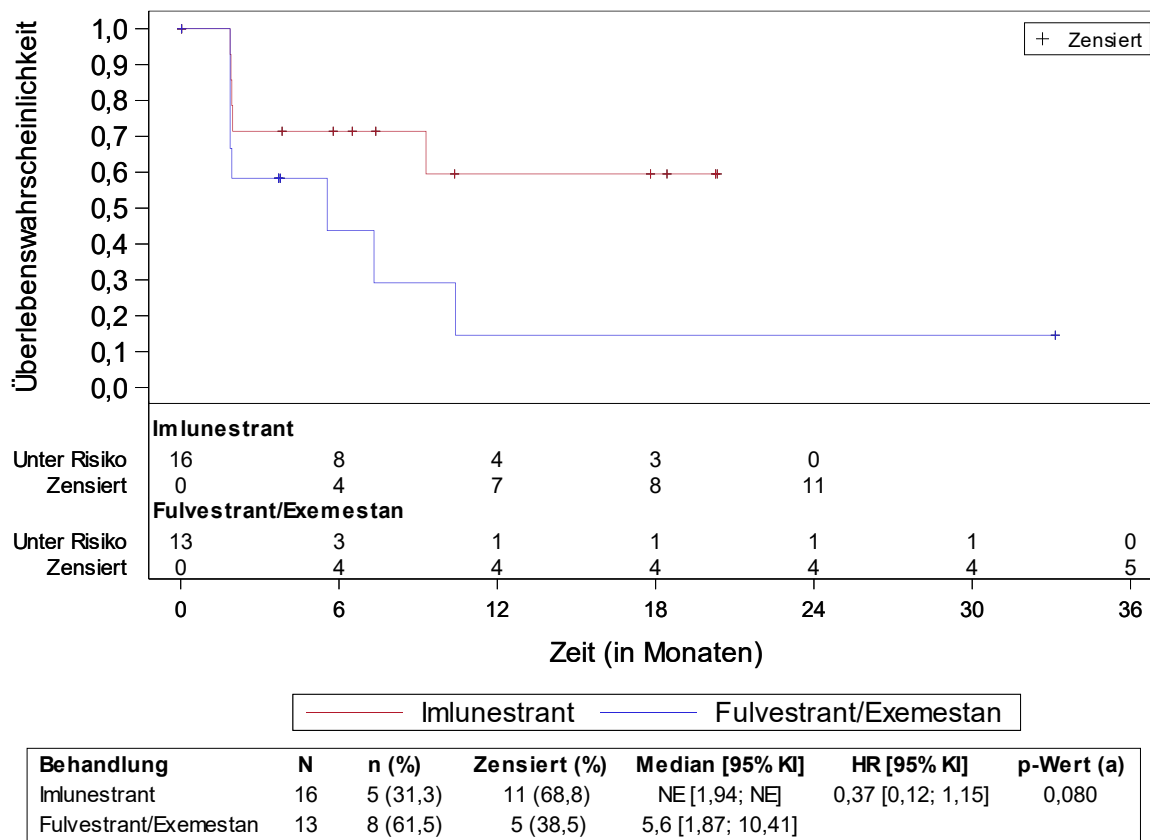


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

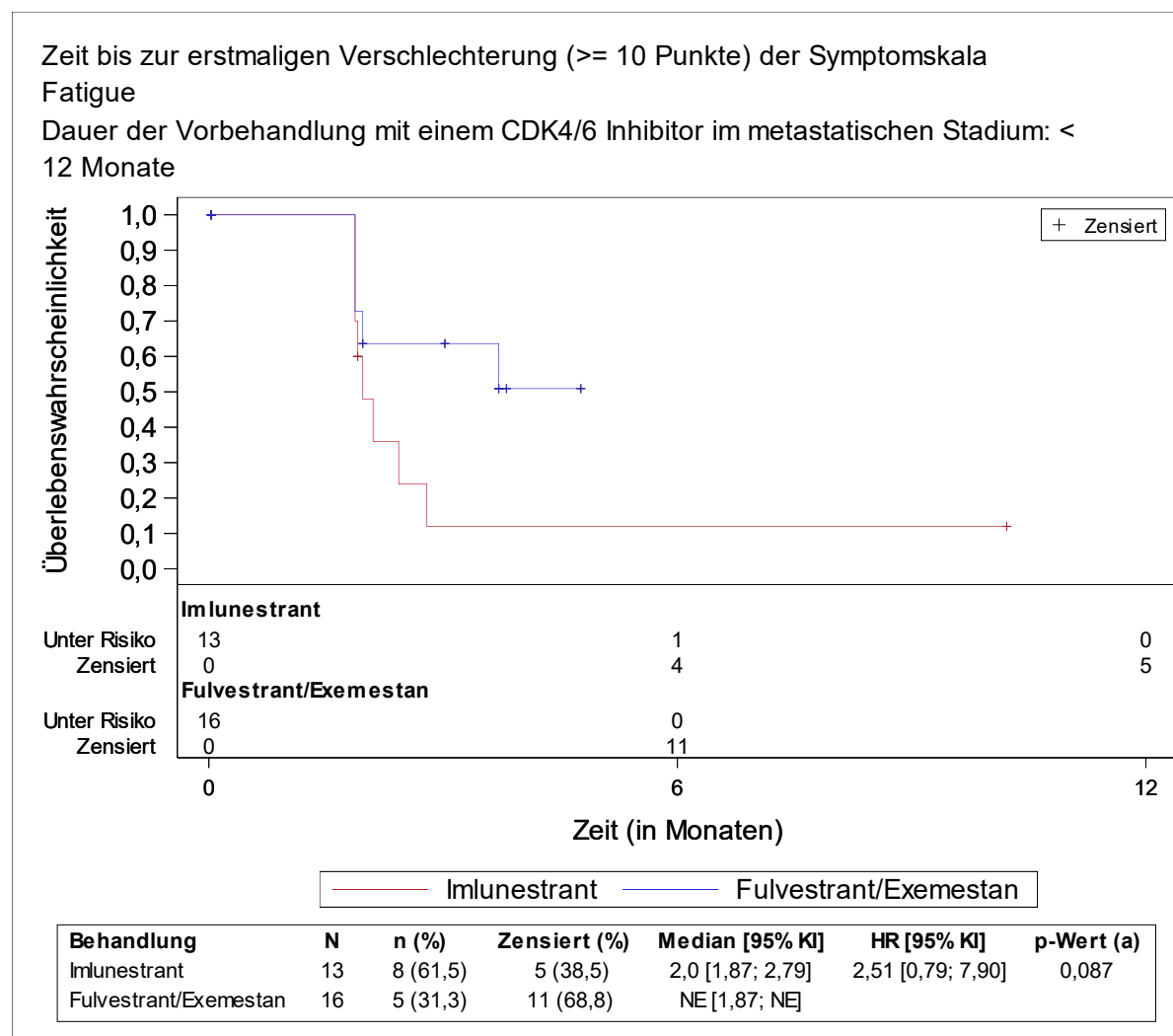


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: <12 Monate - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala
Fatigue

Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium:
 ≥ 12 Monate

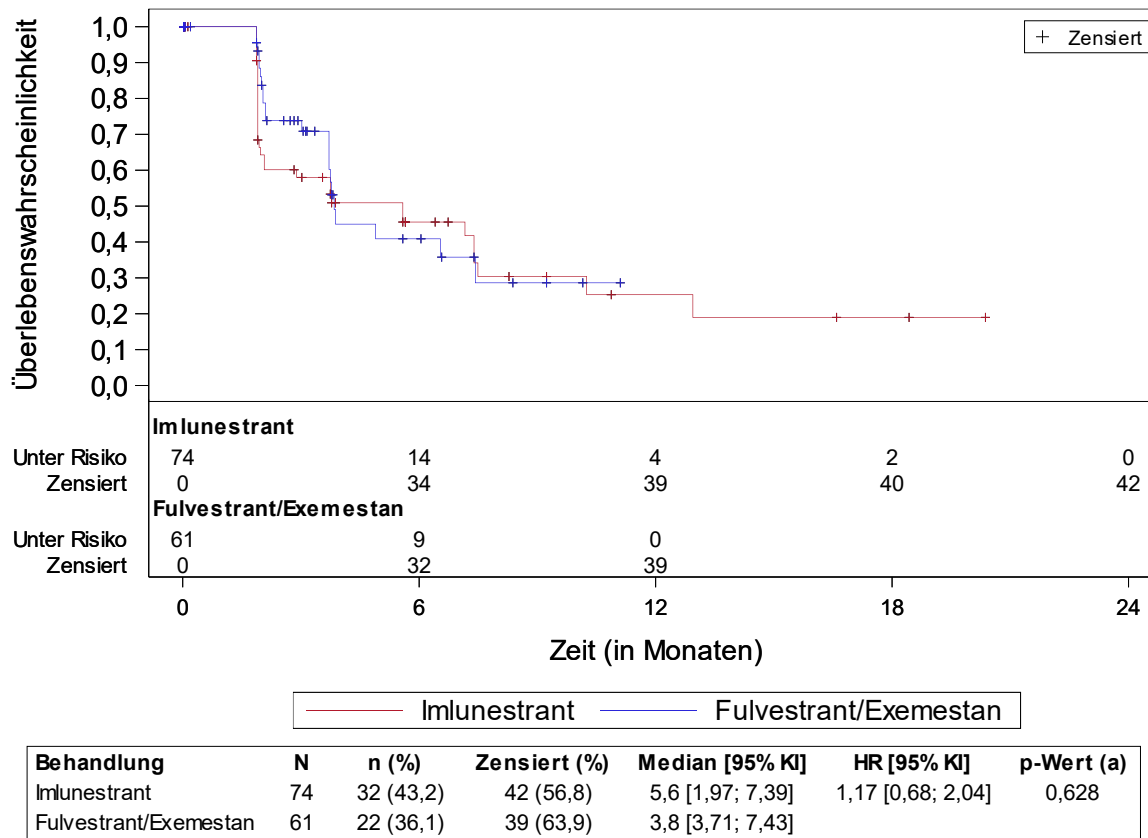


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: ≥ 12 Monate - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala
Fatigue

Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium:

Keine Vorbehandlung von Metastasen mit einem CDK4/6 Inhibitor

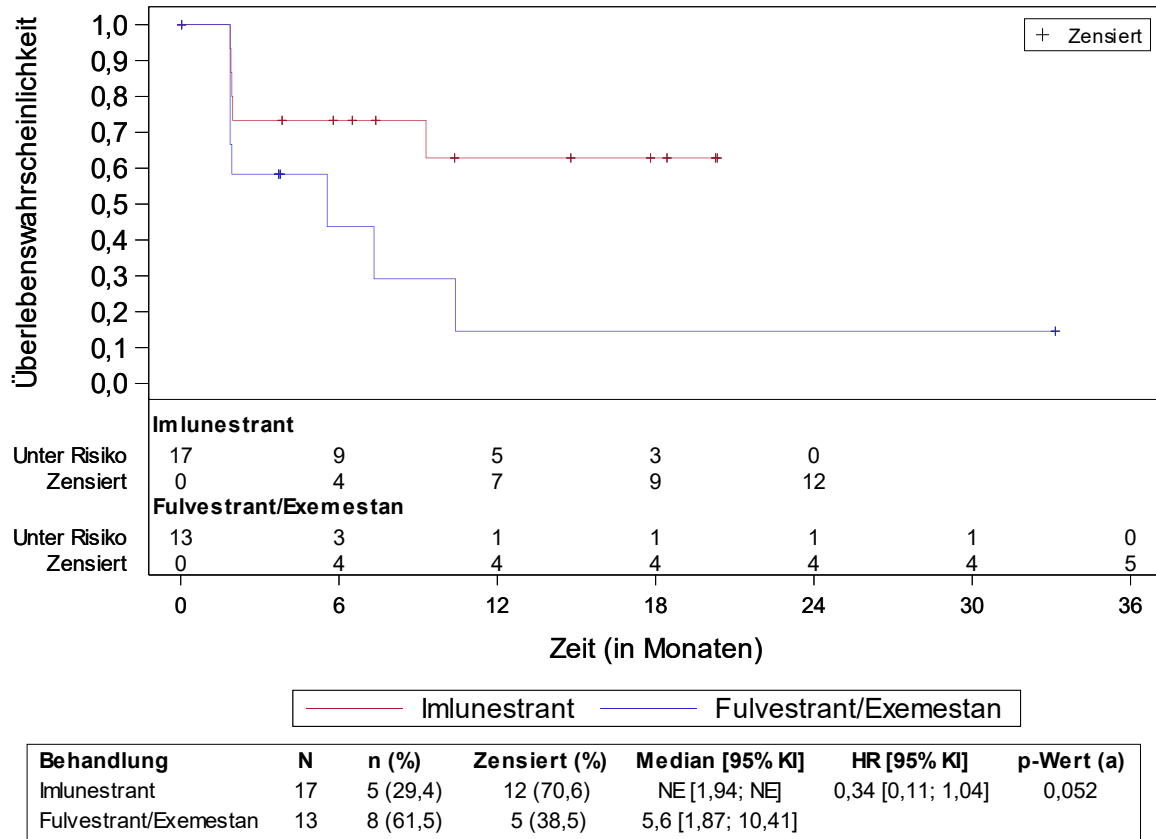


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: Keine Vorbehandlung von Metastasen mit einem CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen mit negativem Progesteronrezeptorstatus, jedoch ohne systematischen Effekt. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-121: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Progesteronrezeptorstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,005)					
Positiv	29/80 (36,3)	7,4 [4,70; 18,53]	11/78 (14,1)	10,2 [6,57; NE]	2,04 [1,00; 4,13] 0,044
Negativ	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	6/12 (50,0)	5,6 [1,87; NE]	0,19 [0,04; 0,94] 0,024
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

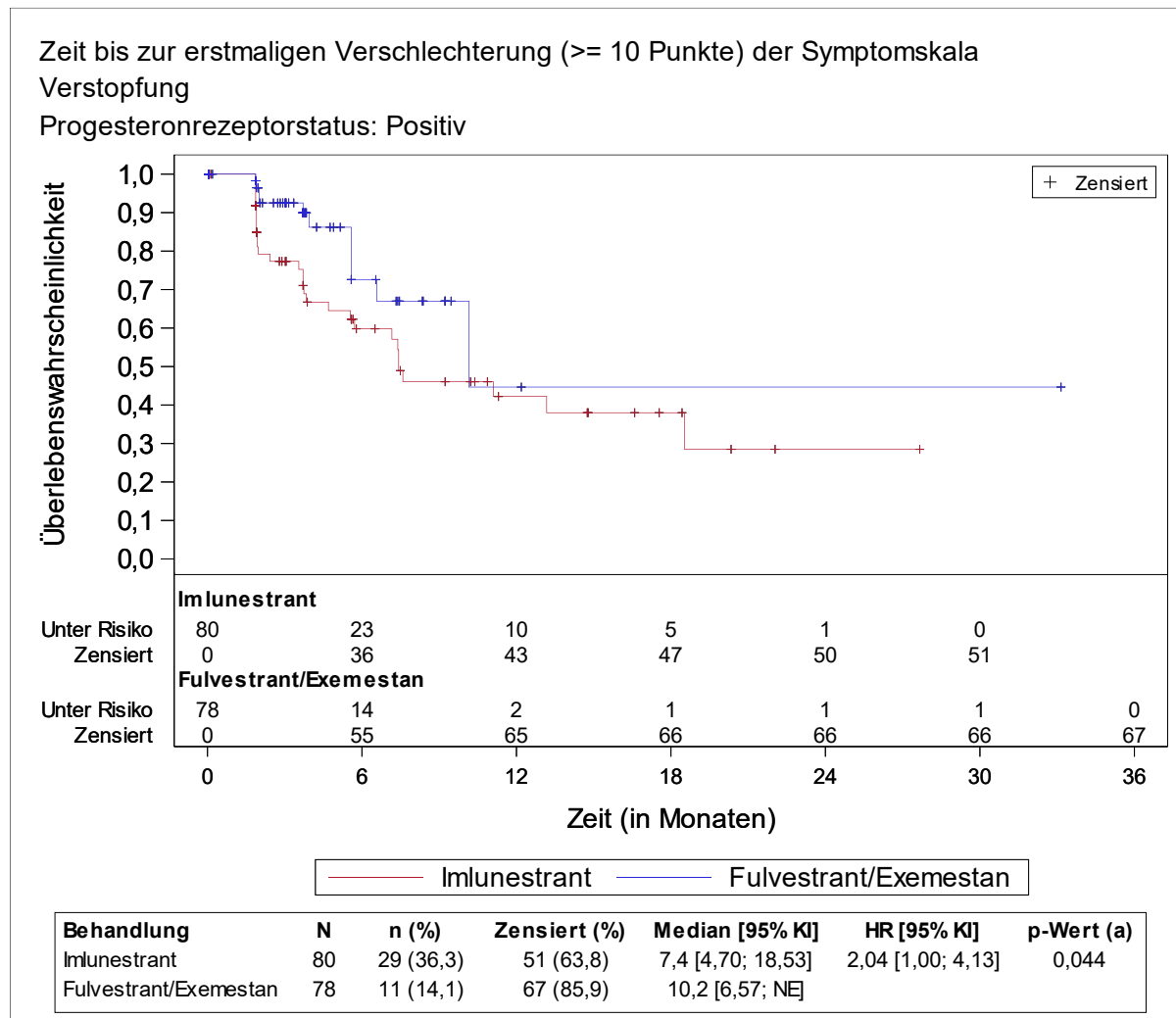


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Positiv - EMBER-3-Studie

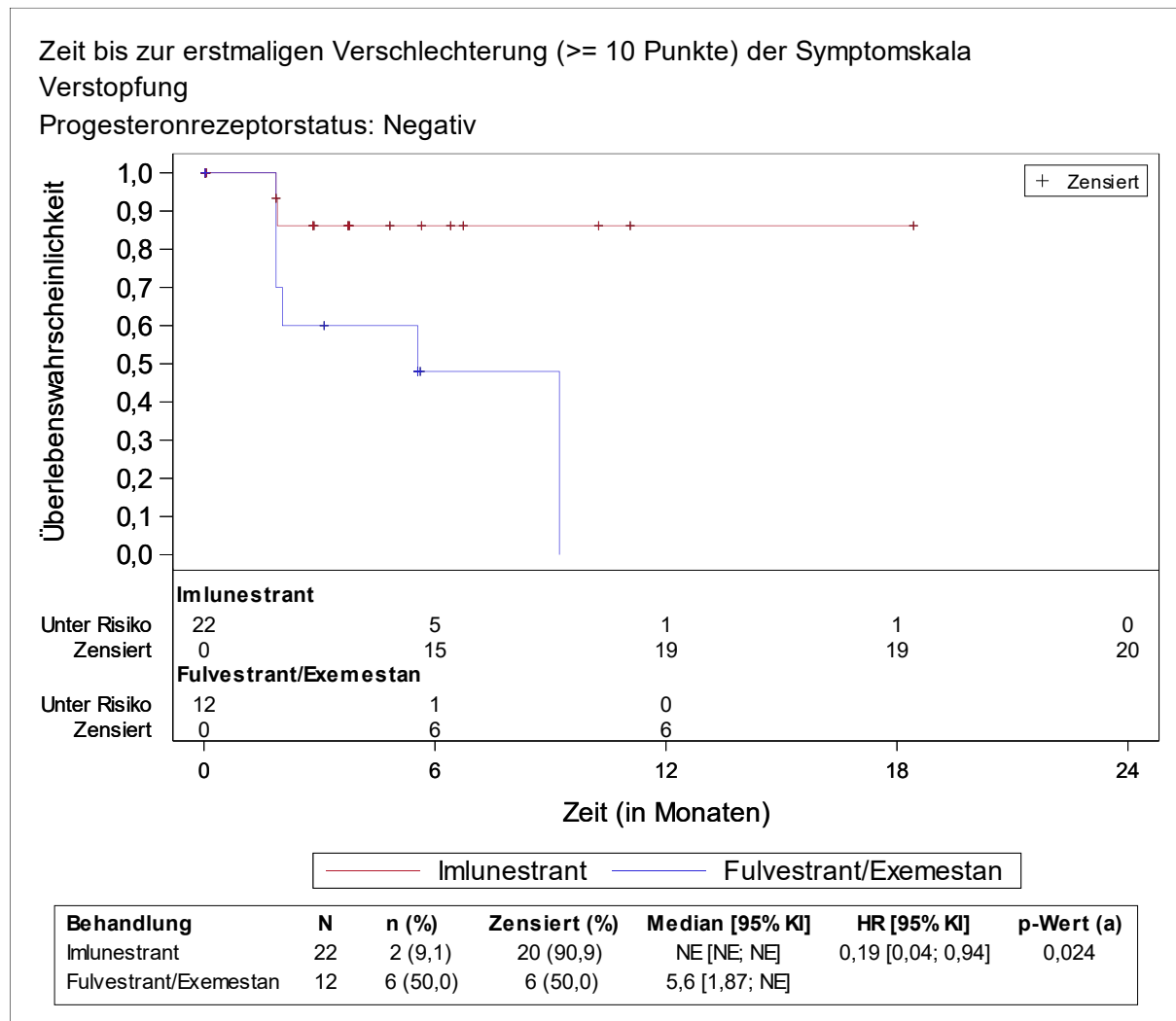


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Progesteronrezeptorstatus: Negativ - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen mit negativem Progesteronrezeptorstatus und ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Imlunestrant für Patientinnen mit positivem Progesteronrezeptorstatus. Es kann hier von einem Zufallseffekt ausgegangen werden, da kein systematischer Effekt erkennbar ist. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-122: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,013)					
Nein	3/17 (17,6)	NE [7,39; NE]	9/13 (69,2)	3,7 [1,87; NE]	0,13 [0,04; 0,51] <0,001
Ja	31/87 (35,6)	6,7 [3,75; 12,94]	30/77 (39,0)	3,8 [2,10; 5,55]	0,76 [0,45; 1,27] 0,282
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,021)					
Nein	3/16 (18,8)	NE [7,39; NE]	9/13 (69,2)	3,7 [1,87; NE]	0,15 [0,04; 0,55] 0,001
Ja	31/88 (35,2)	6,7 [3,75; 20,30]	30/77 (39,0)	3,8 [2,10; 5,55]	0,74 [0,44; 1,23] 0,235
Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,013)					
Metastatisch	31/87 (35,6)	6,7 [3,75; 12,94]	30/77 (39,0)	3,8 [2,10; 5,55]	0,76 [0,45; 1,27] 0,282
Kein CDK4/6 Inhibitor	3/17 (17,6)	NE [7,39; NE]	9/13 (69,2)	3,7 [1,87; NE]	0,13 [0,04; 0,51] <0,001
Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,018)					
Metastatisch	31/87 (35,6)	6,7 [3,75; 12,94]	30/77 (39,0)	3,8 [2,10; 5,55]	0,76 [0,45; 1,27] 0,282
Kein CDK4/6 Inhibitor	3/16 (18,8)	NE [7,39; NE]	9/13 (69,2)	3,7 [1,87; NE]	0,15 [0,04; 0,55] 0,001
Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,047)					
<12 Monate	6/13 (46,2)	2,4 [1,87; NE]	6/16 (37,5)	2,0 [1,87; NE]	0,91 [0,27; 3,00] 0,910
≥12 Monate	25/74 (33,8)	6,7 [3,75; 20,30]	24/61 (39,3)	3,8 [2,10; 5,55]	0,75 [0,42; 1,34] 0,313

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Keine Vorbehandlung von Metastasen mit einem CDK4/6 Inhibitor	3/17 (17,6)	NE [7,39; NE]	9/13 (69,2)	3,7 [1,87; NE]	0,13 [0,04; 0,51] <0,001
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CRF: Studiendokumentationsbogen; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

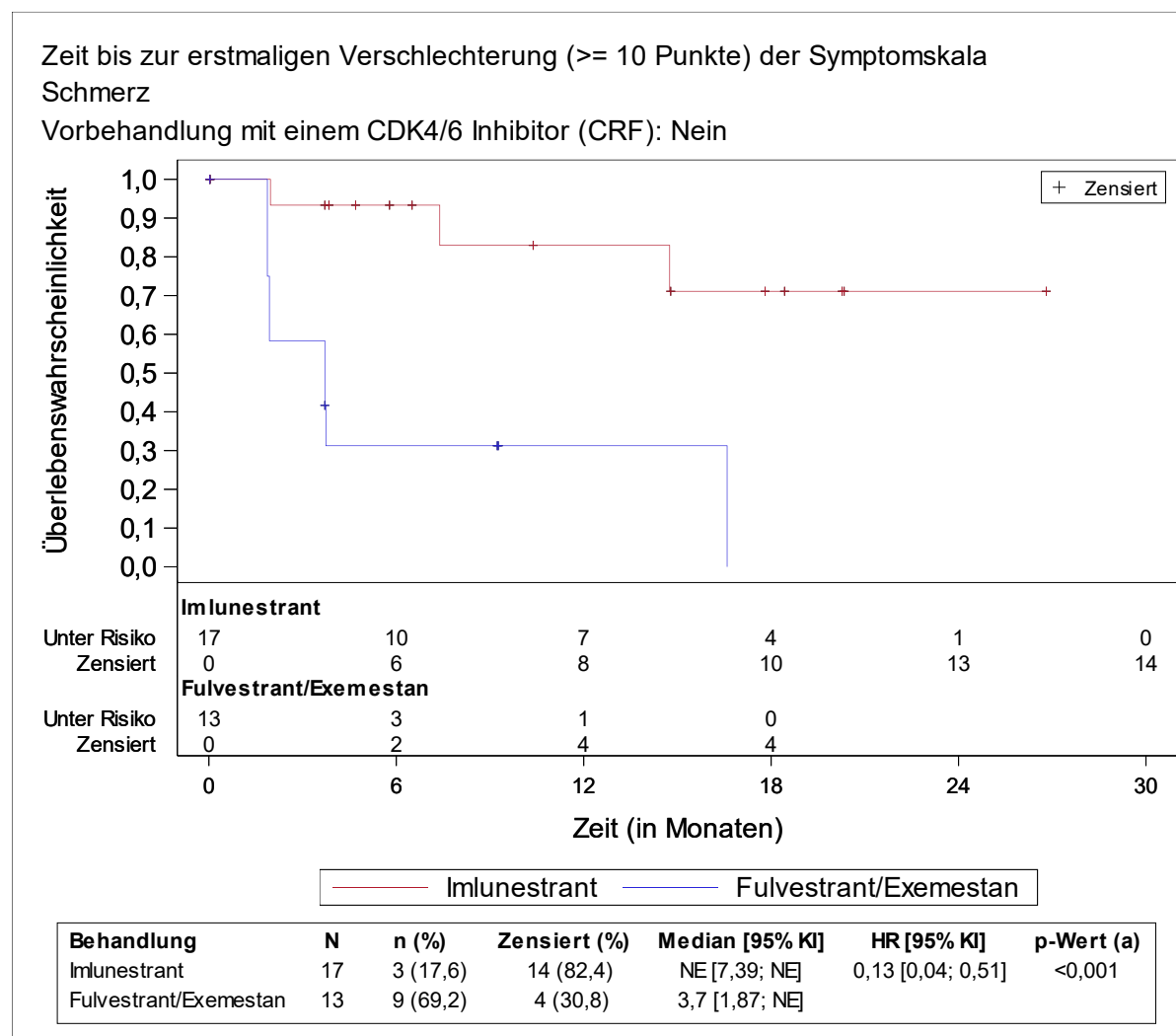


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Nein - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz

Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja

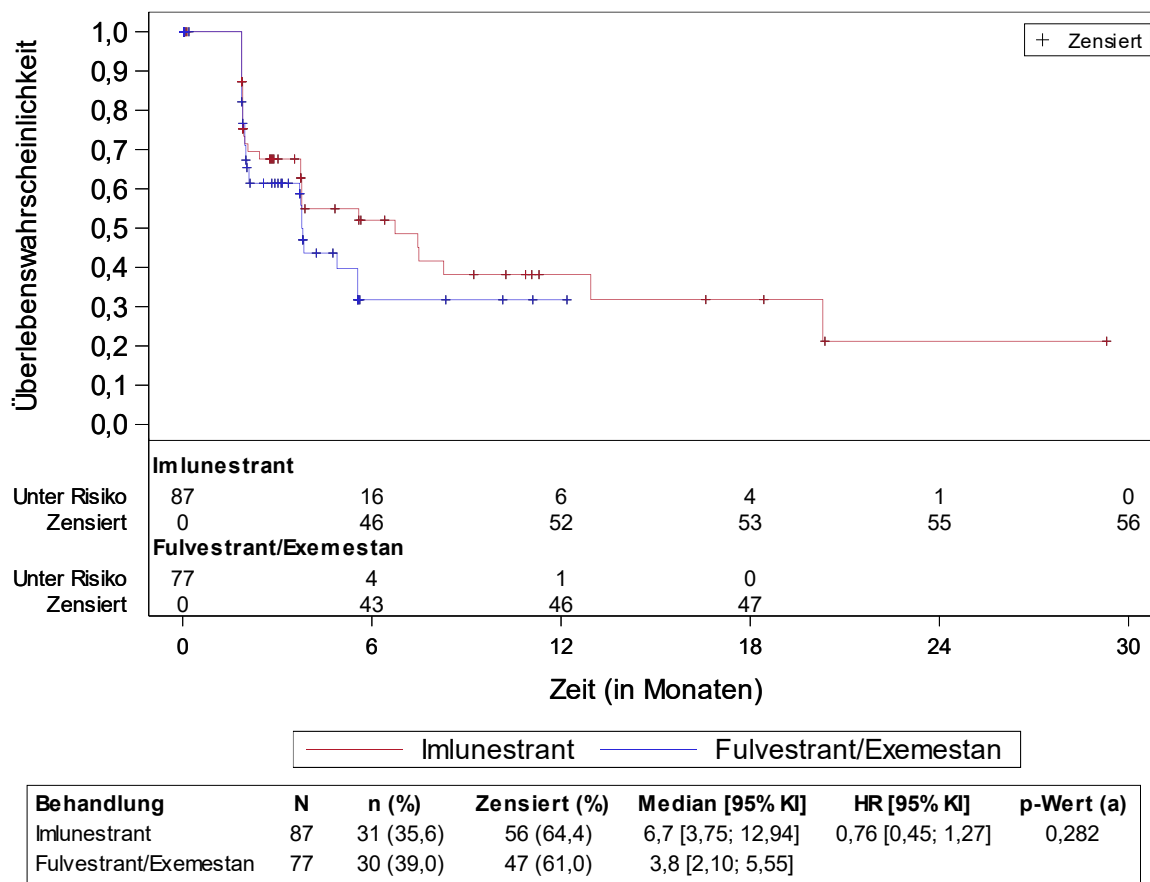


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja - EMBER-3-Studie

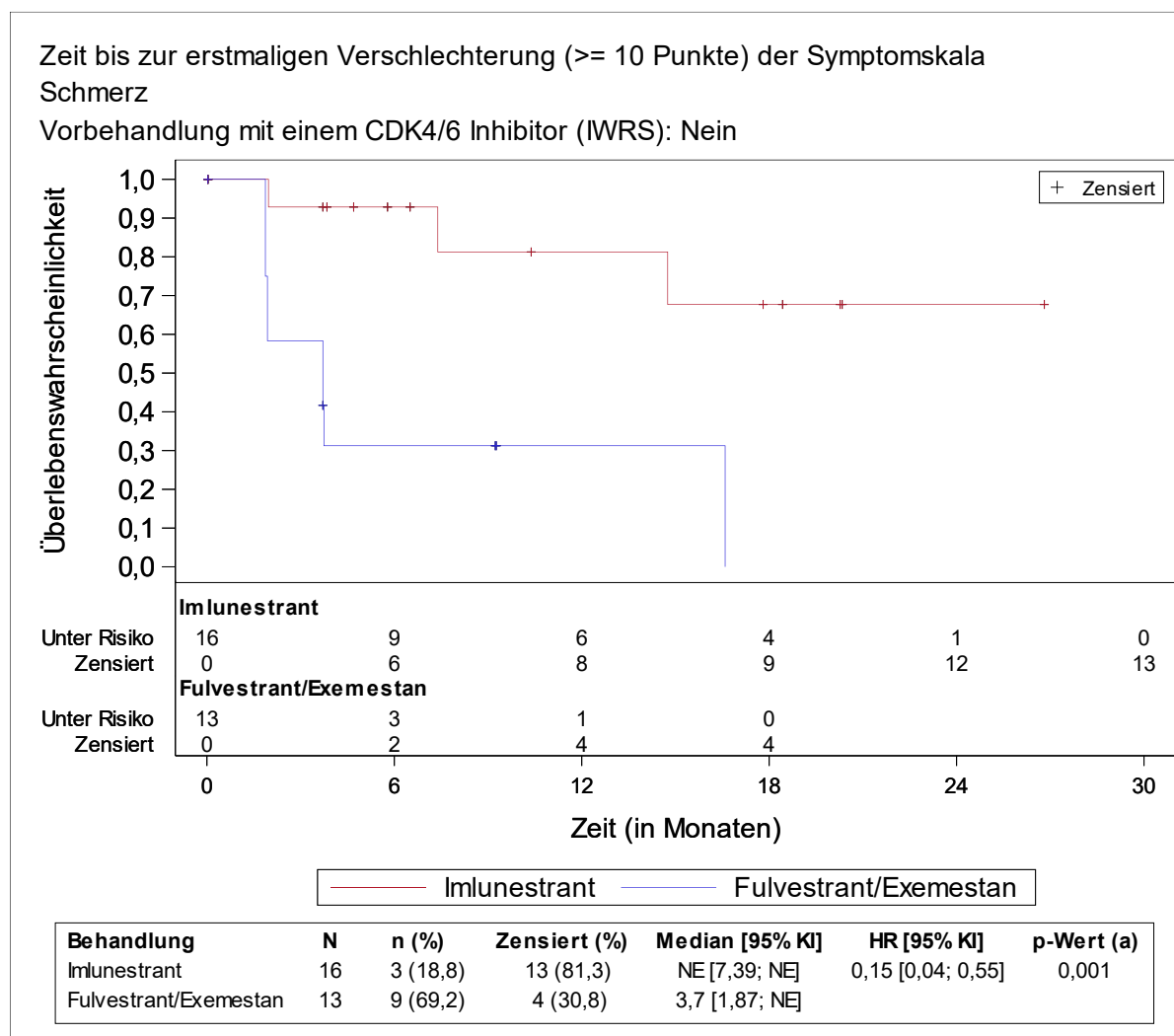


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Nein - EMBER-3-Studie

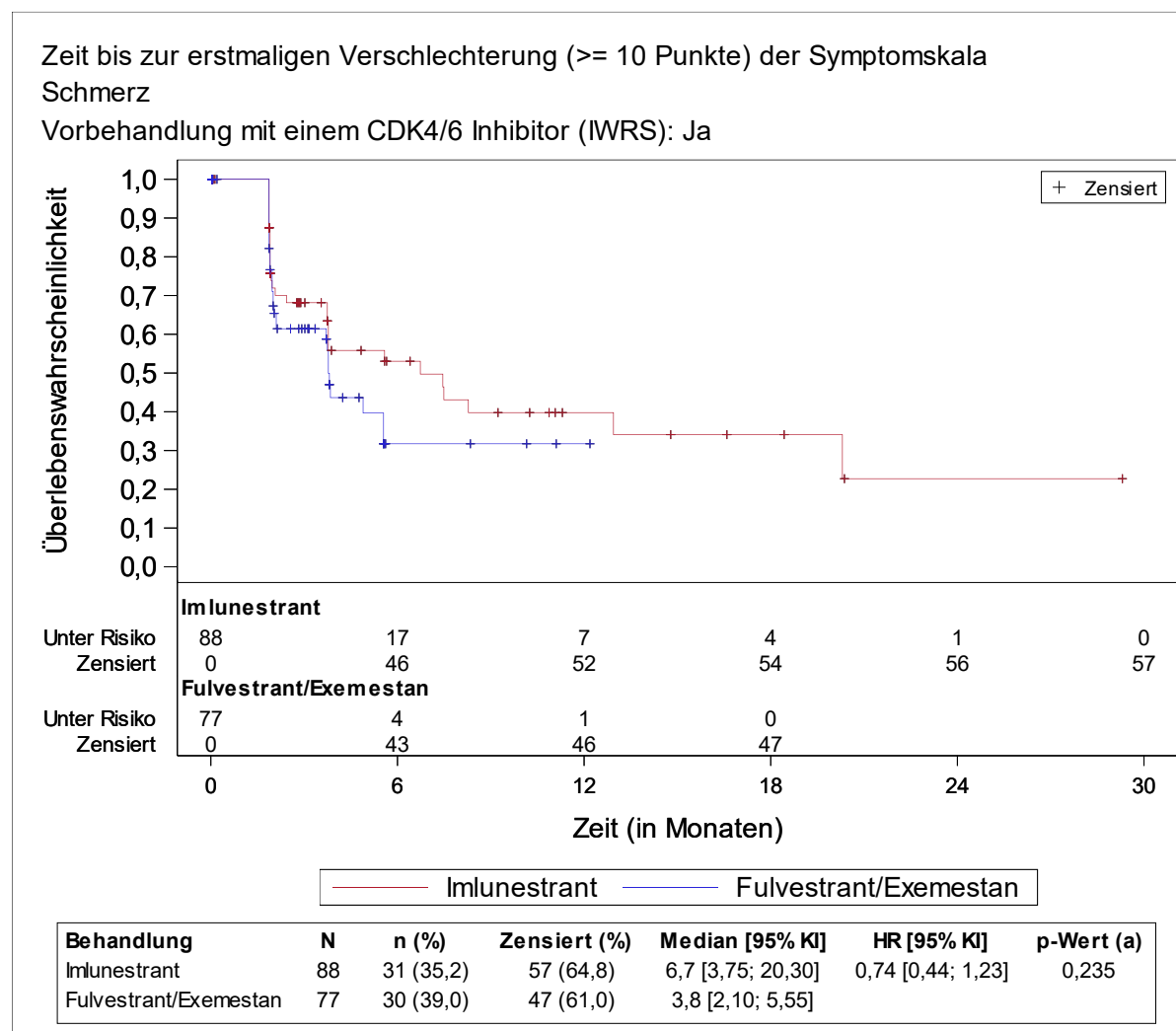


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWSR): Ja - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF):
Metastatisch

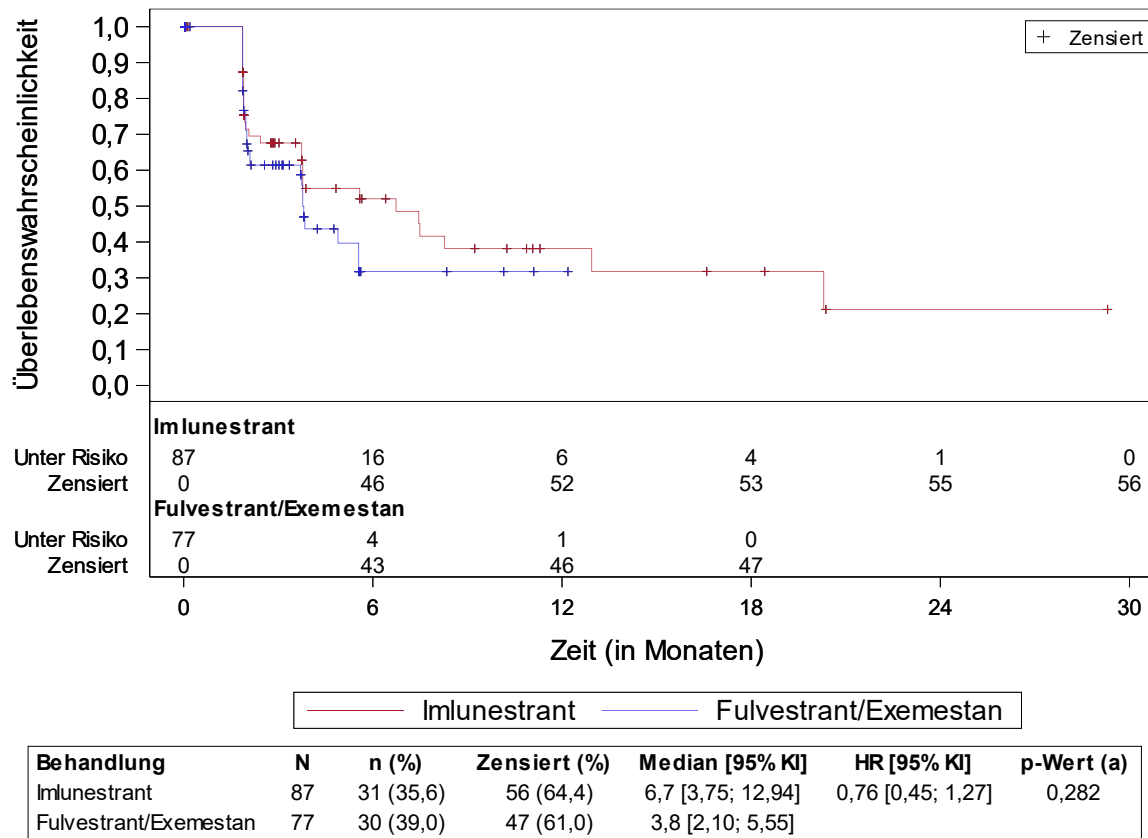


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Metastatisch - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF):

Kein CDK4/6 Inhibitor

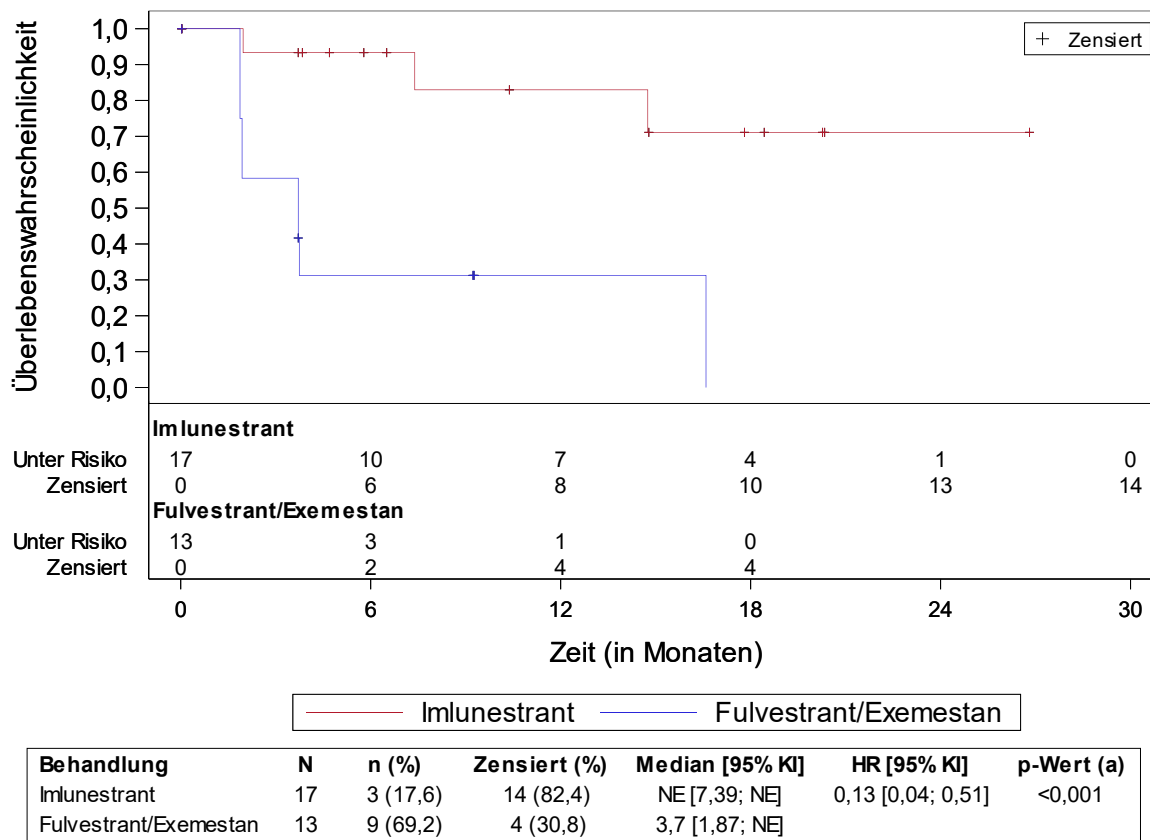


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs):
Metastatisch

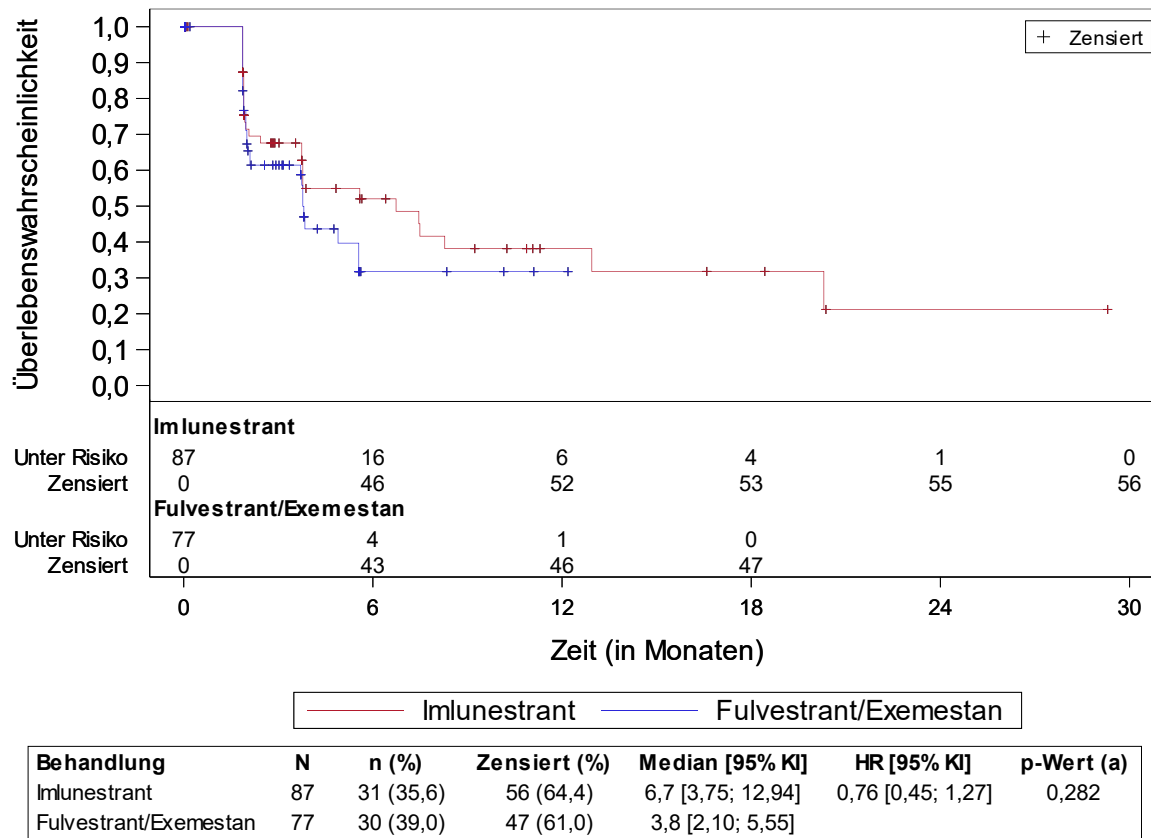


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Metastatisch - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS):

Kein CDK4/6 Inhibitor

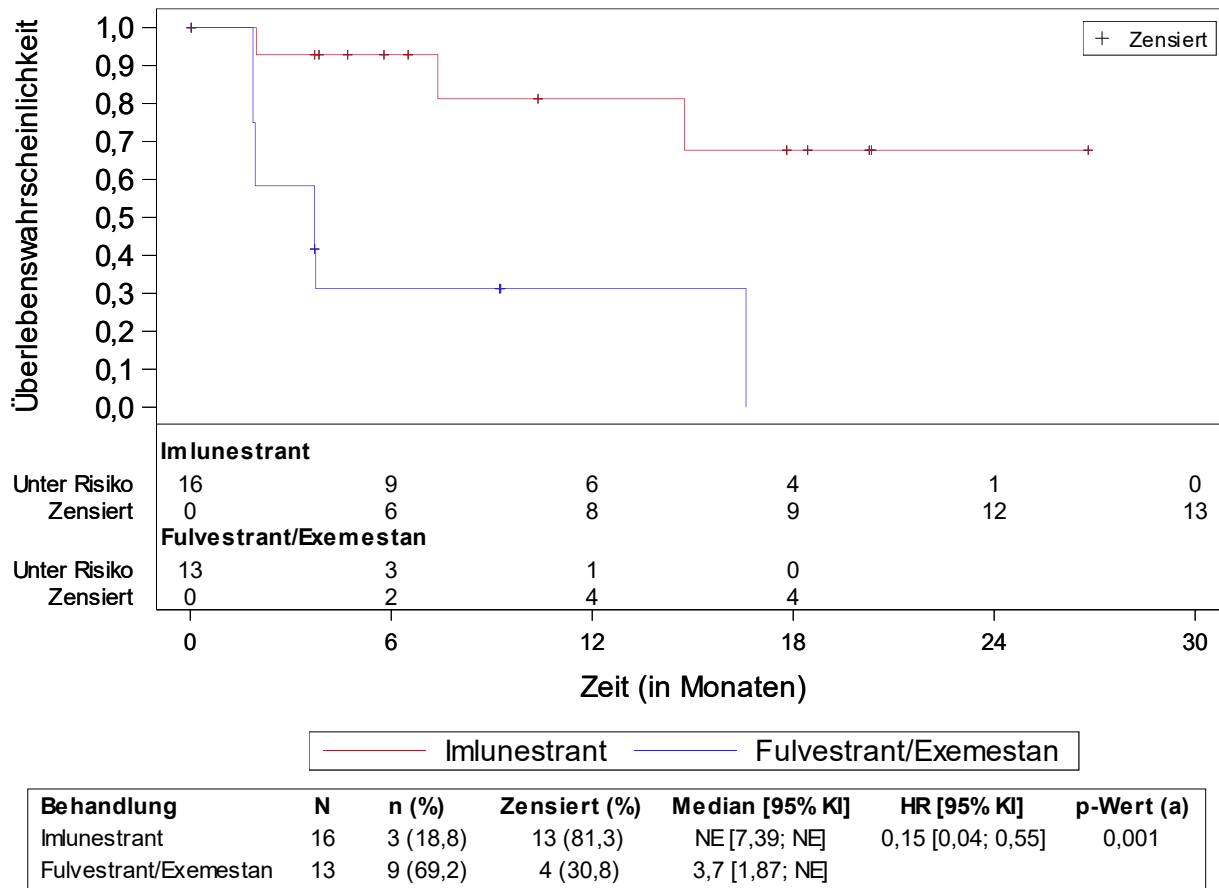


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz

Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: < 12 Monate

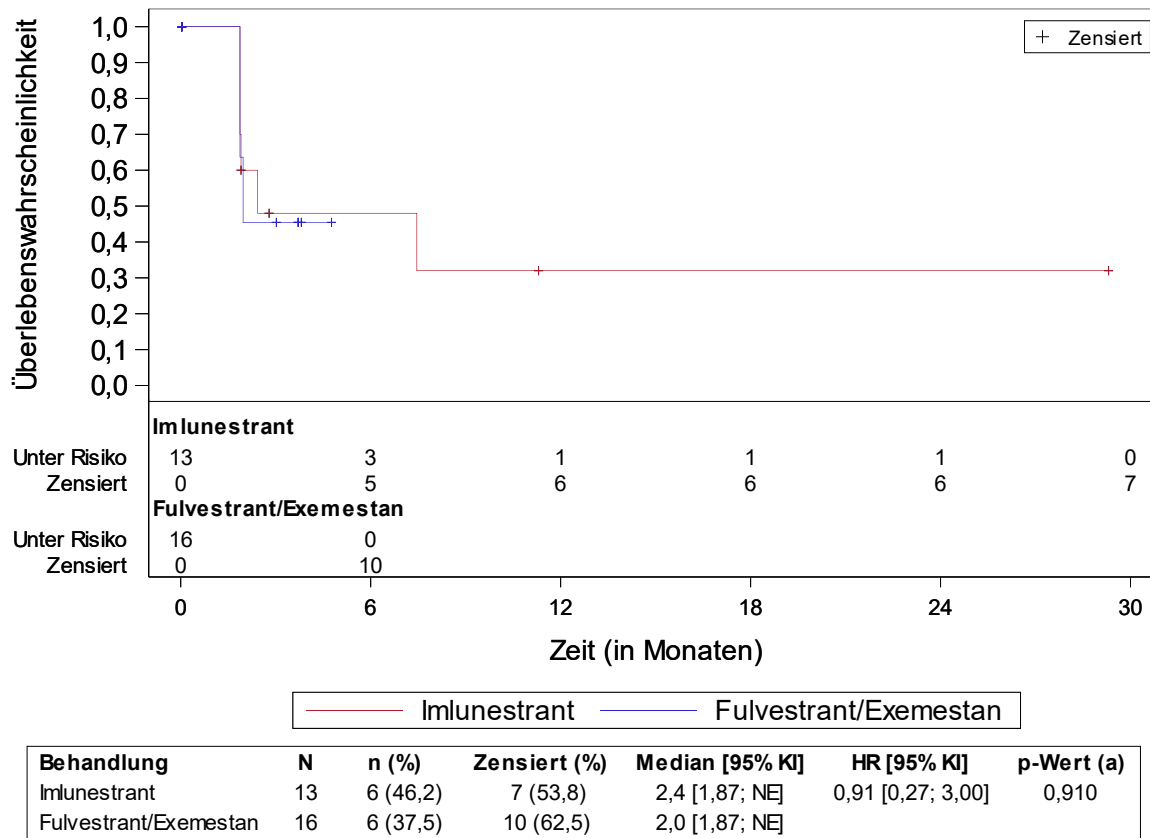


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: <12 Monate - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz

Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium:
 ≥ 12 Monate

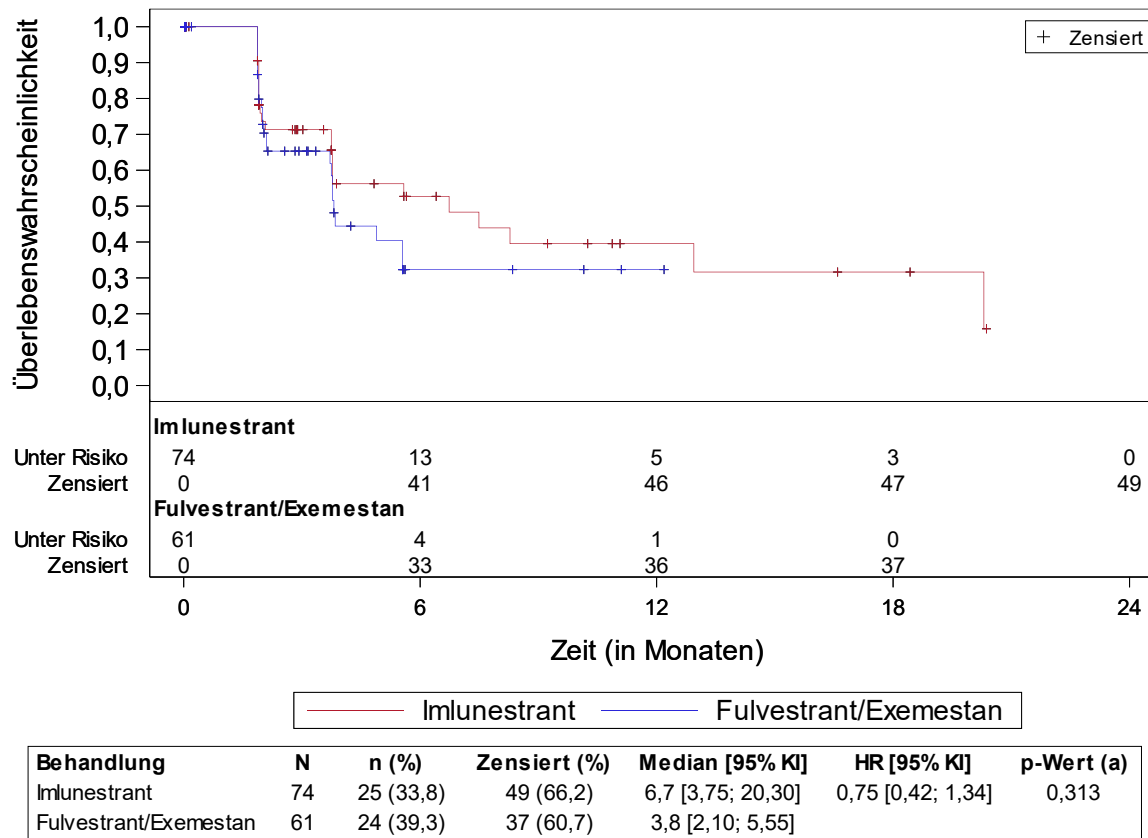


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: ≥ 12 Monate - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz

Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium:

Keine Vorbehandlung von Metastasen mit einem CDK4/6 Inhibitor

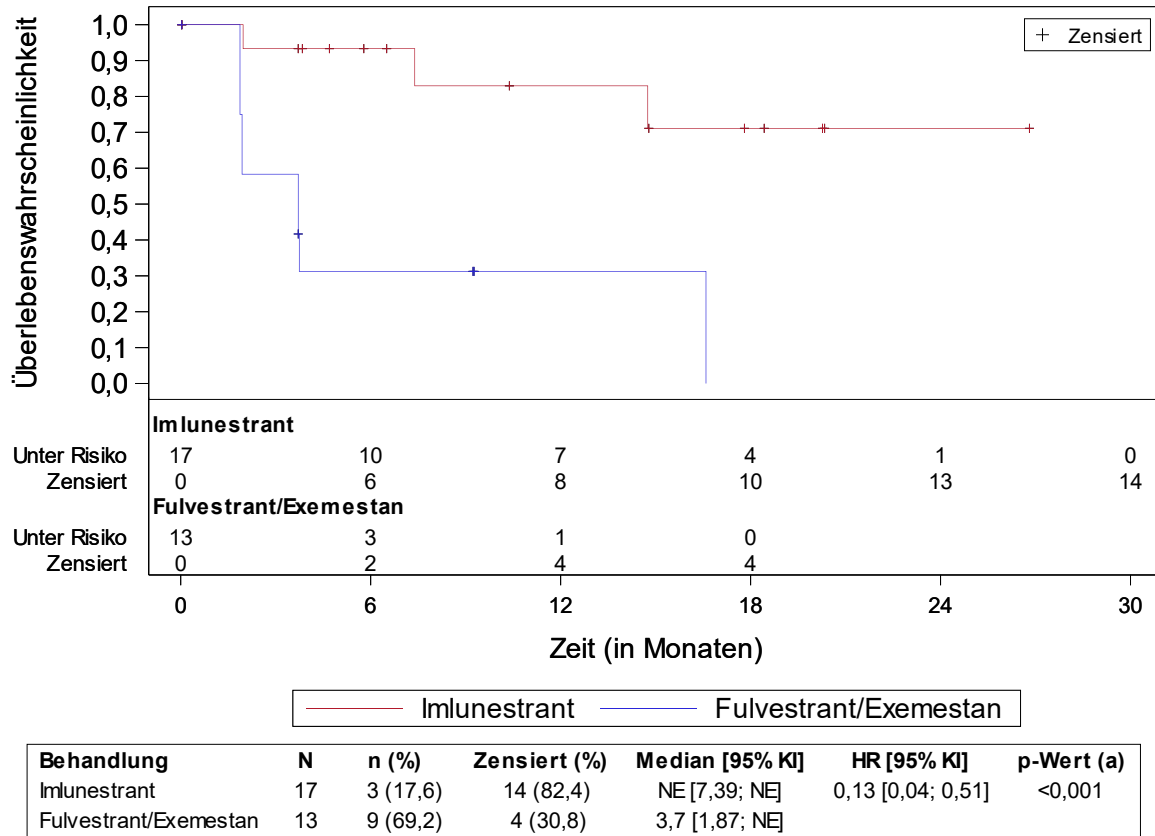


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: Keine Vorbehandlung von Metastasen mit einem CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

Es zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen ohne Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen in der Kategorie, wird hier von einem Zufallsbefund ausgegangen. Zudem zeigen die statistisch signifikanten Effekte in die gleiche Richtung, wie in der Hauptanalyse. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.5 Funktionsskalen EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-123: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,036)					
Nein	3/17 (17,6)	NE [7,39; NE]	6/13 (46,2)	8,9 [1,87; NE]	0,28 [0,07; 1,15] 0,060
Ja	23/87 (26,4)	14,8 [6,74; NE]	12/77 (15,6)	9,2 [6,54; NE]	1,48 [0,72; 3,04] 0,296
Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,036)					
Metastatisch	23/87 (26,4)	14,8 [6,74; NE]	12/77 (15,6)	9,2 [6,54; NE]	1,48 [0,72; 3,04] 0,296
Kein CDK4/6 Inhibitor	3/17 (17,6)	NE [7,39; NE]	6/13 (46,2)	8,9 [1,87; NE]	0,28 [0,07; 1,15] 0,060
Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,048)					
Metastatisch	23/87 (26,4)	14,8 [6,74; NE]	12/77 (15,6)	9,2 [6,54; NE]	1,48 [0,72; 3,04] 0,296
Kein CDK4/6 Inhibitor	3/16 (18,8)	NE [7,39; NE]	6/13 (46,2)	8,9 [1,87; NE]	0,31 [0,08; 1,26] 0,084
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CRF: Studiendokumentationsbogen; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

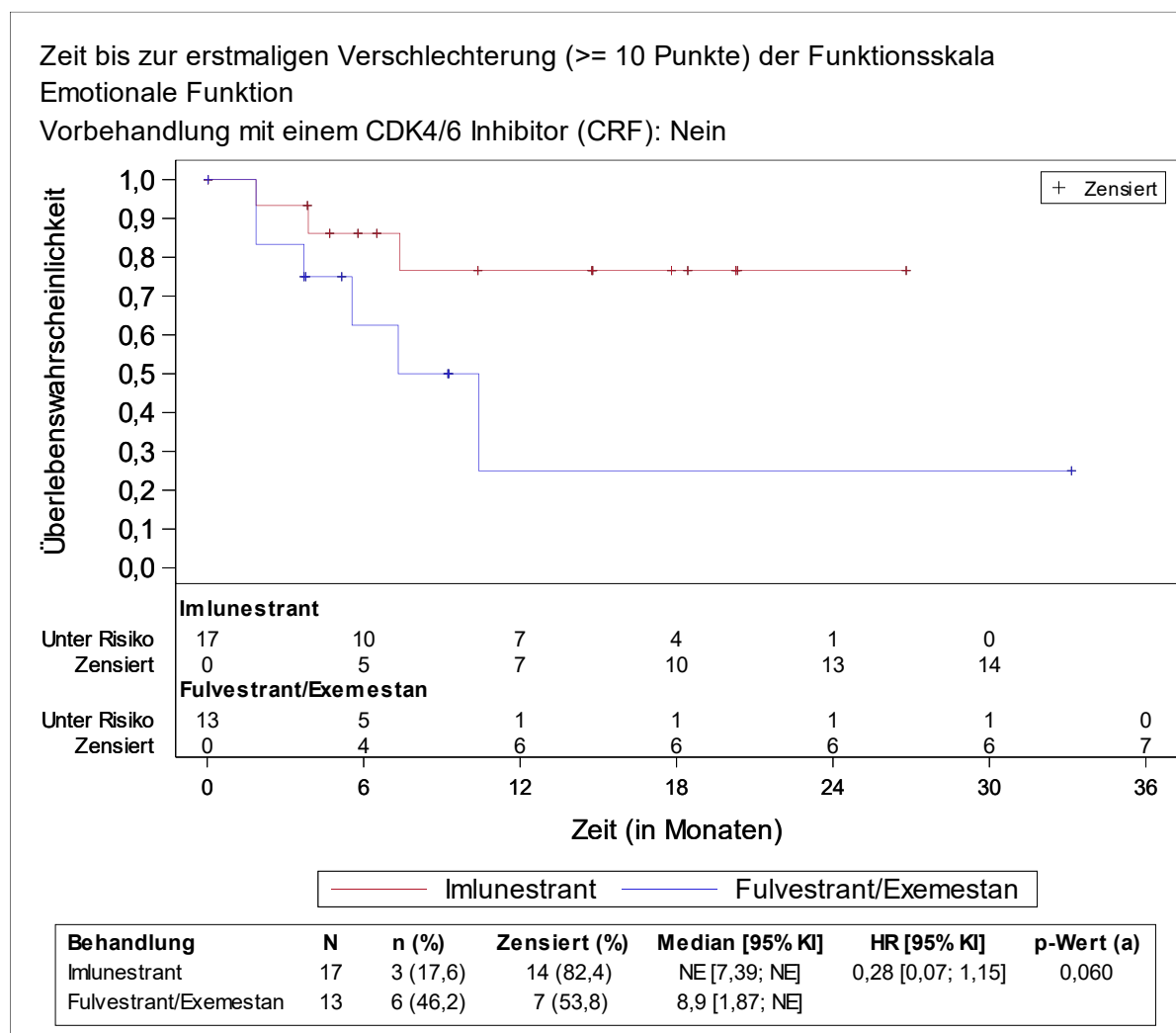


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Nein - EMBER-3-Studie

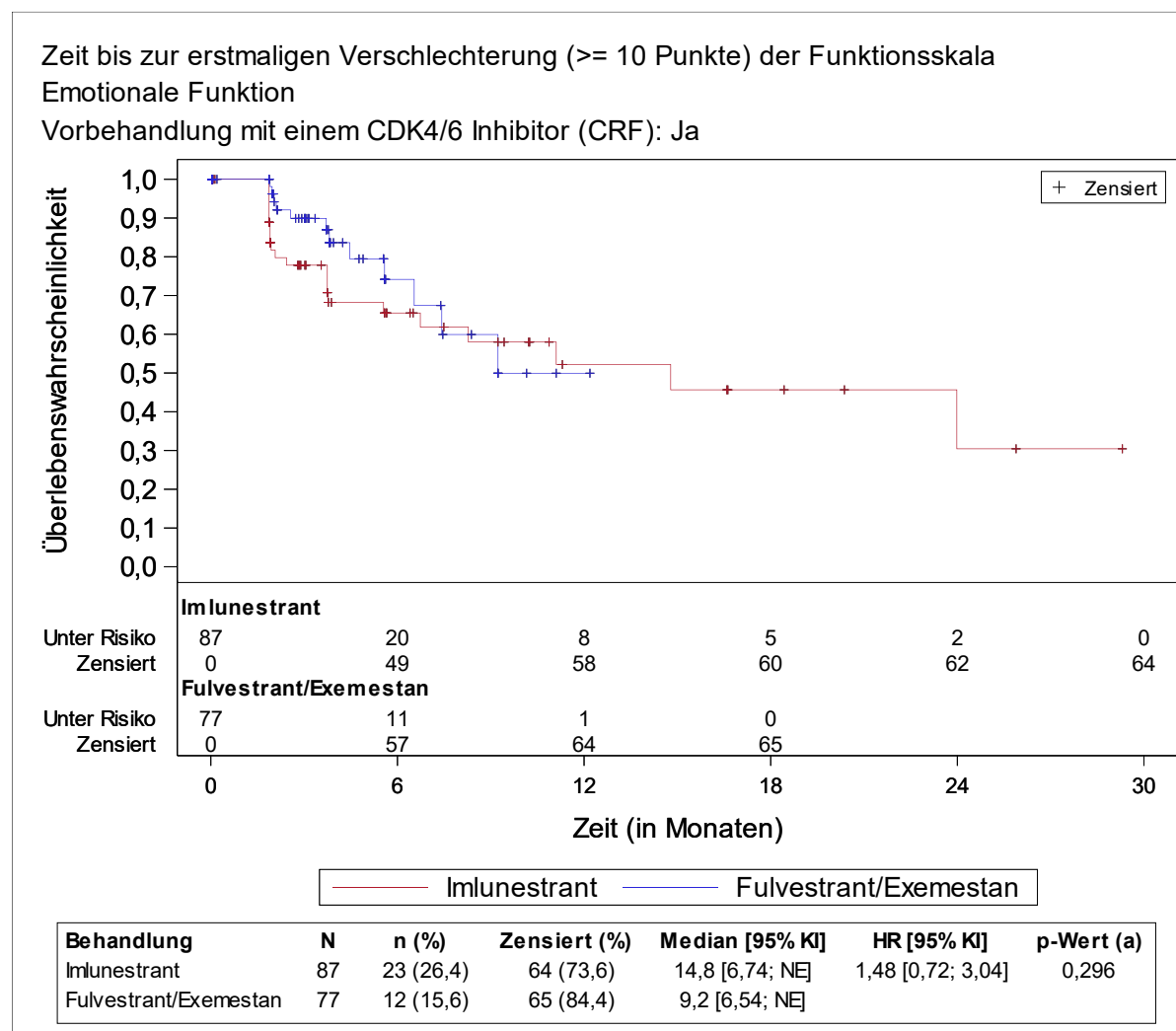


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF):
Metastatisch

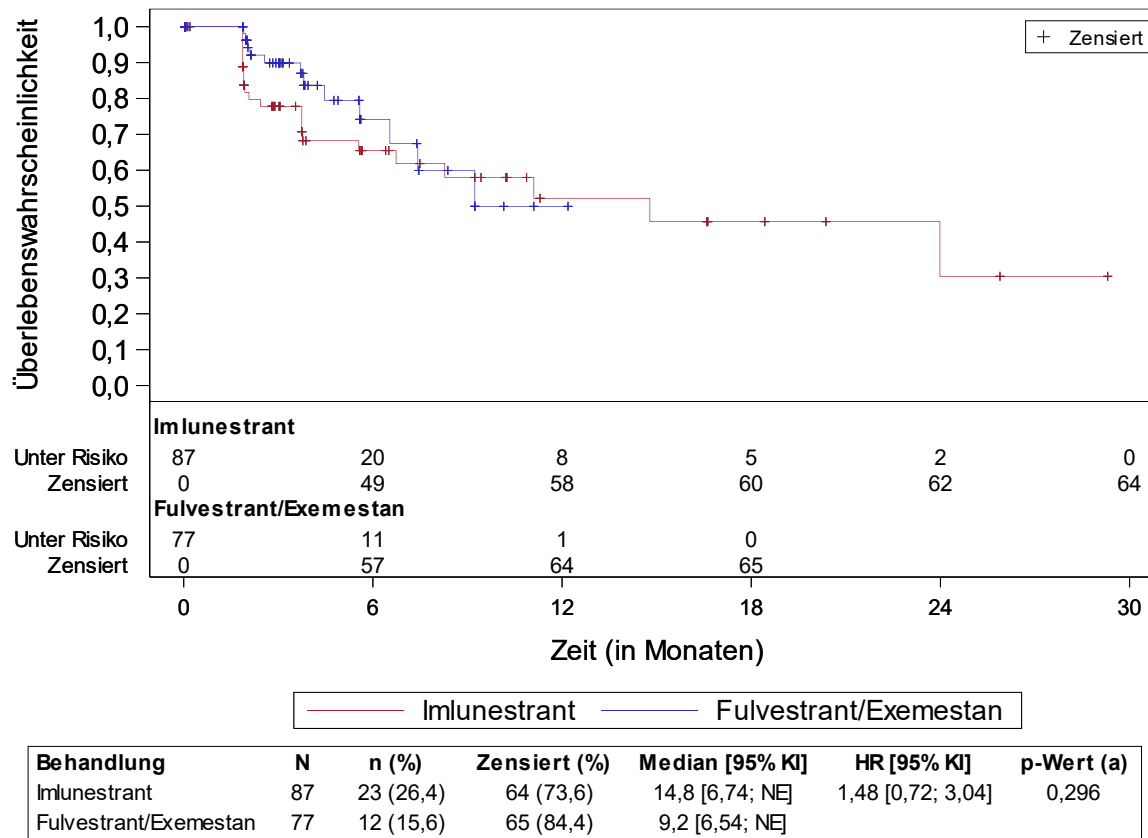


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Metastatisch - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF):

Kein CDK4/6 Inhibitor

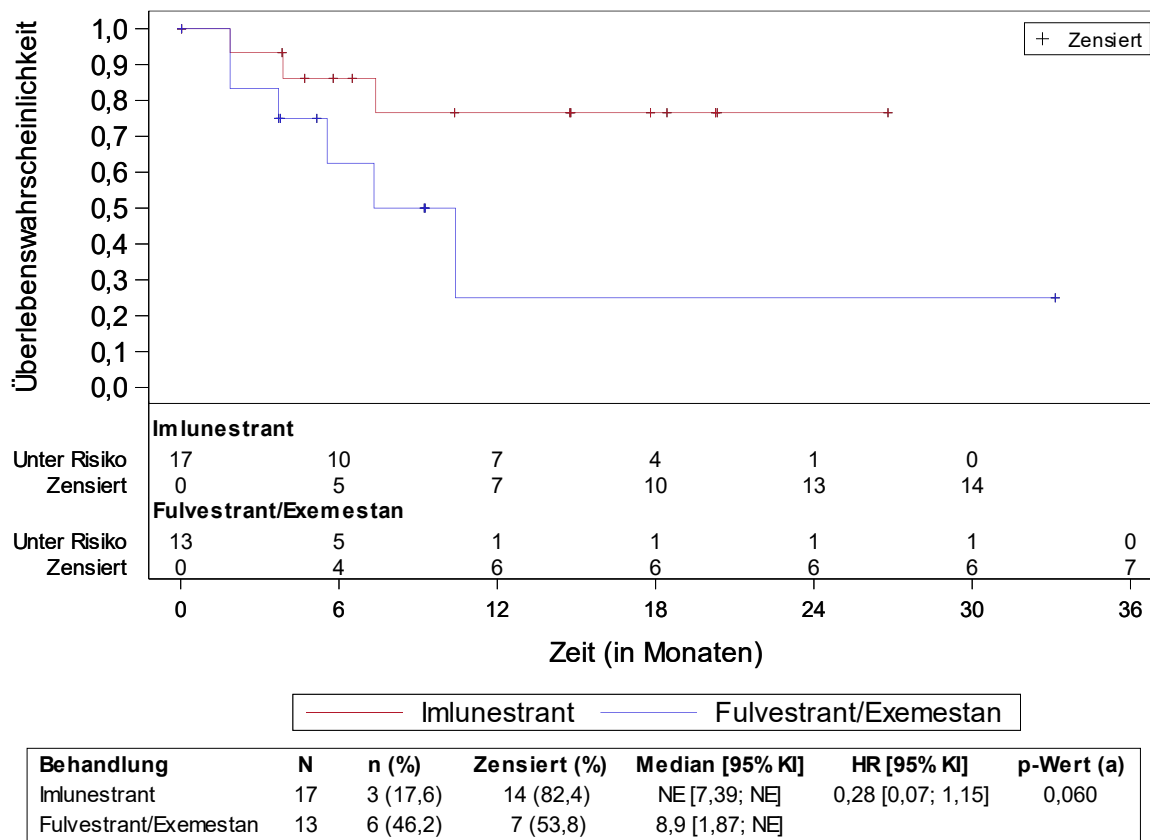


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs):
Metastatisch

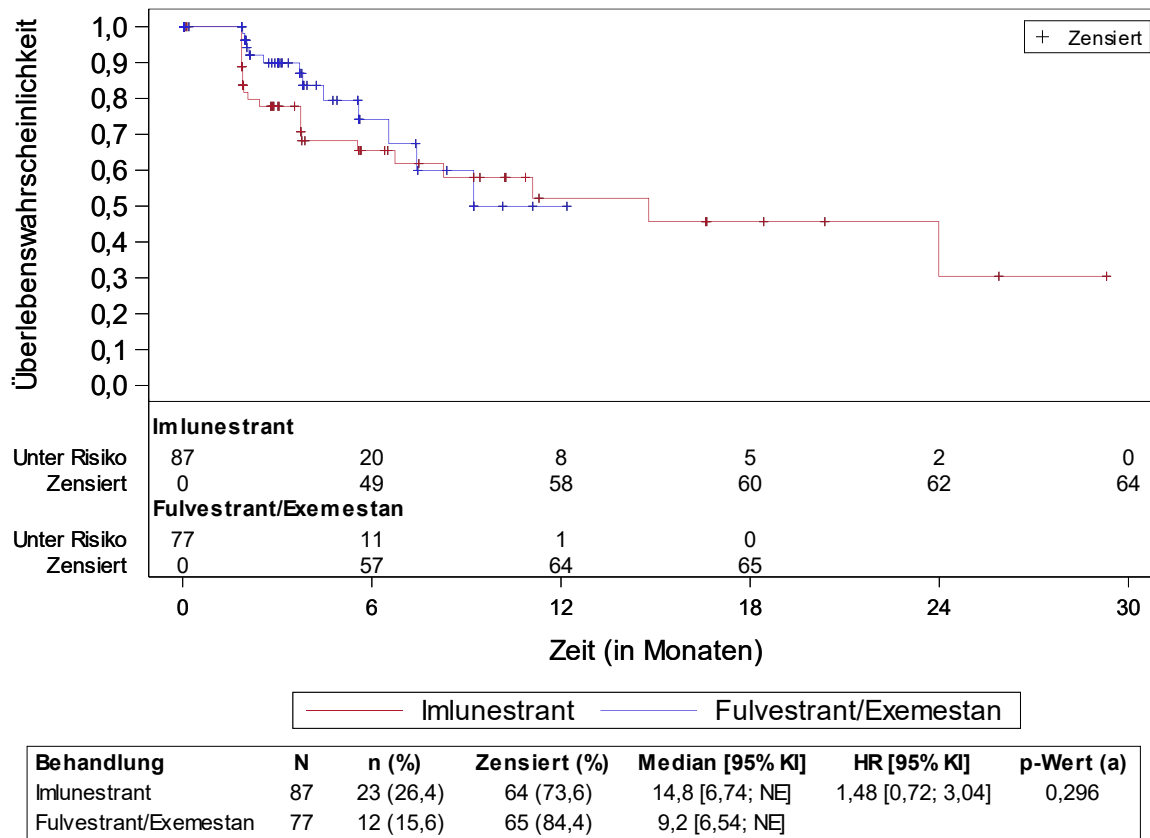


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Metastatisch - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs):

Kein CDK4/6 Inhibitor

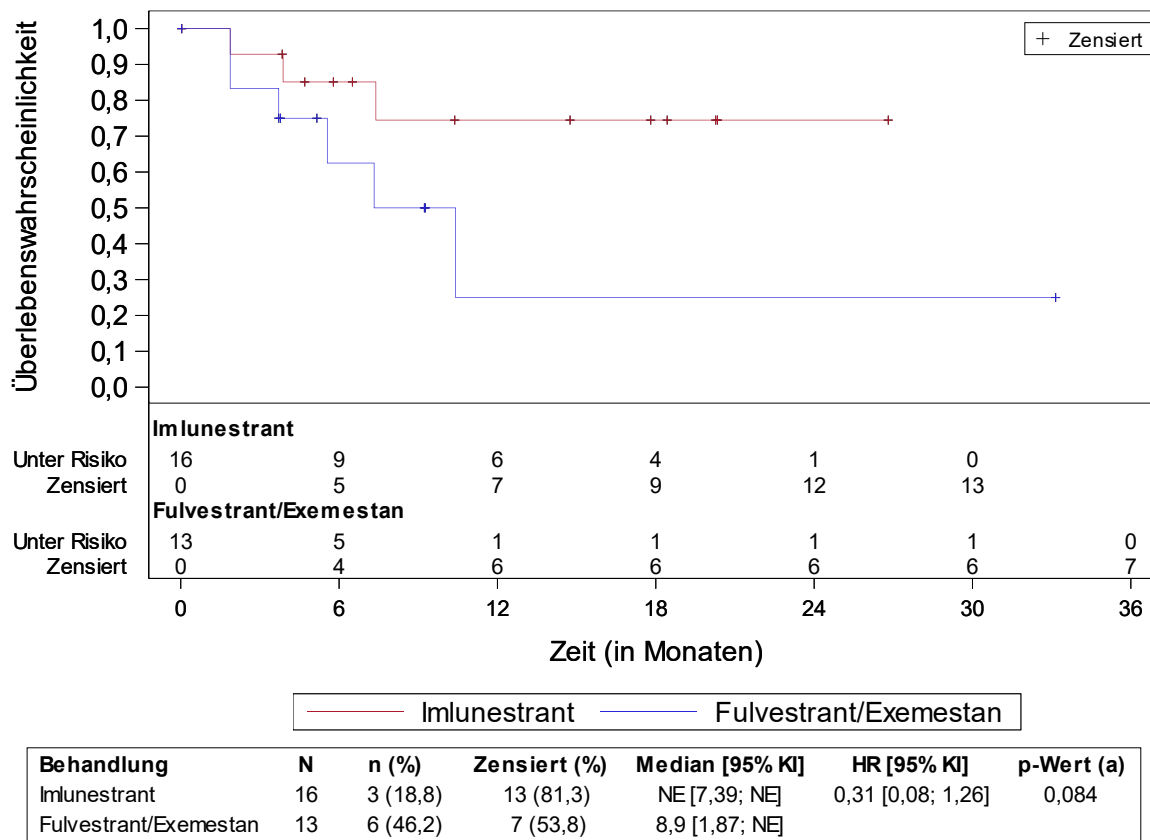


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

Die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR zeigen keine statistische Signifikanz. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-124: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Menopausenstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,034)					
Prämenopausal	2/15 (13,3)	NE [2,79; NE]	7/11 (63,6)	2,5 [0,95; NE]	0,16 [0,03; 0,79] 0,011
Postmenopausal	31/89 (34,8)	14,8 [3,75; NE]	28/79 (35,4)	6,5 [3,71; NE]	0,89 [0,53; 1,49] 0,666
Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

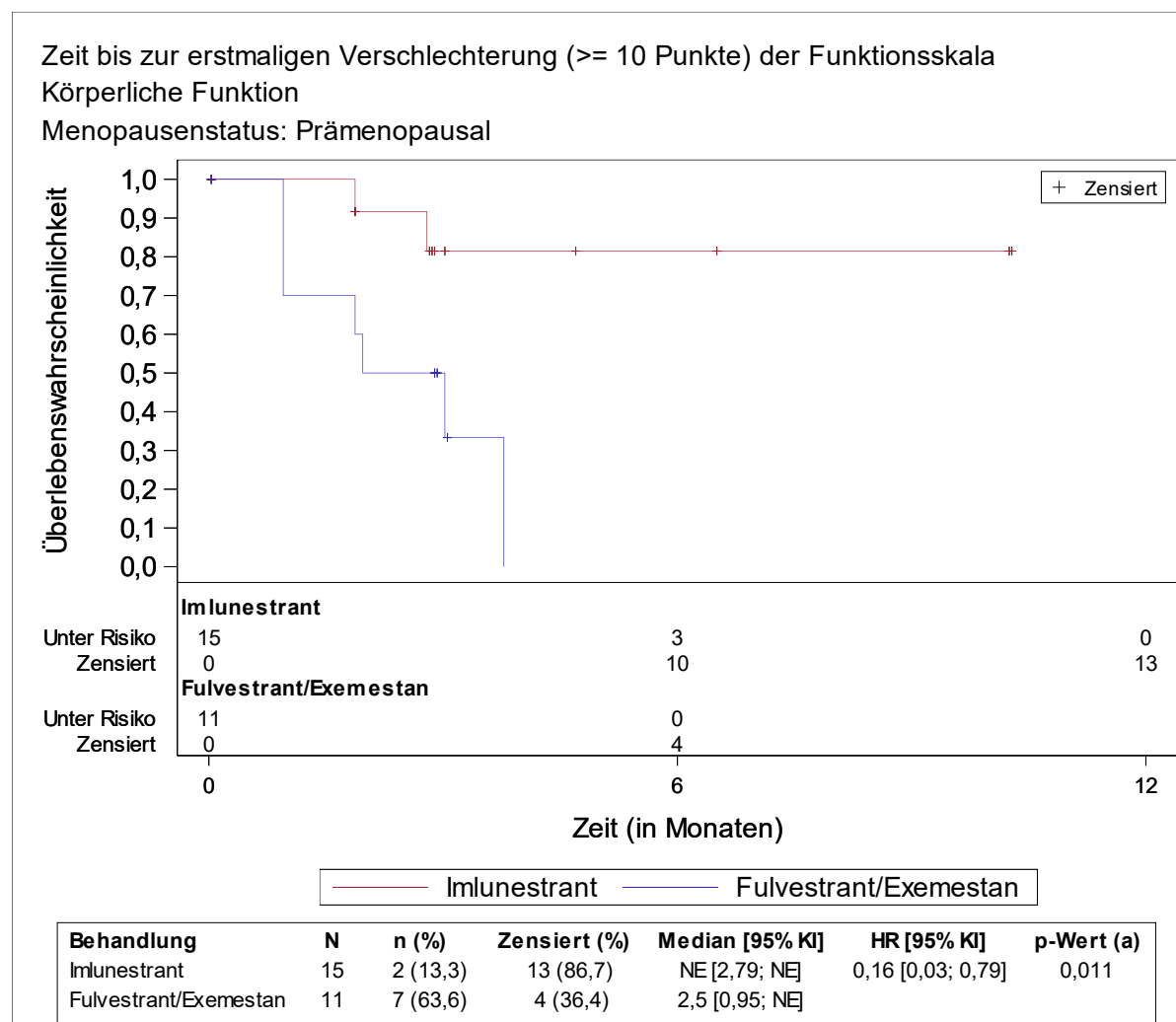


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Menopausenstatus: Prämenopausal - EMBER-3-Studie

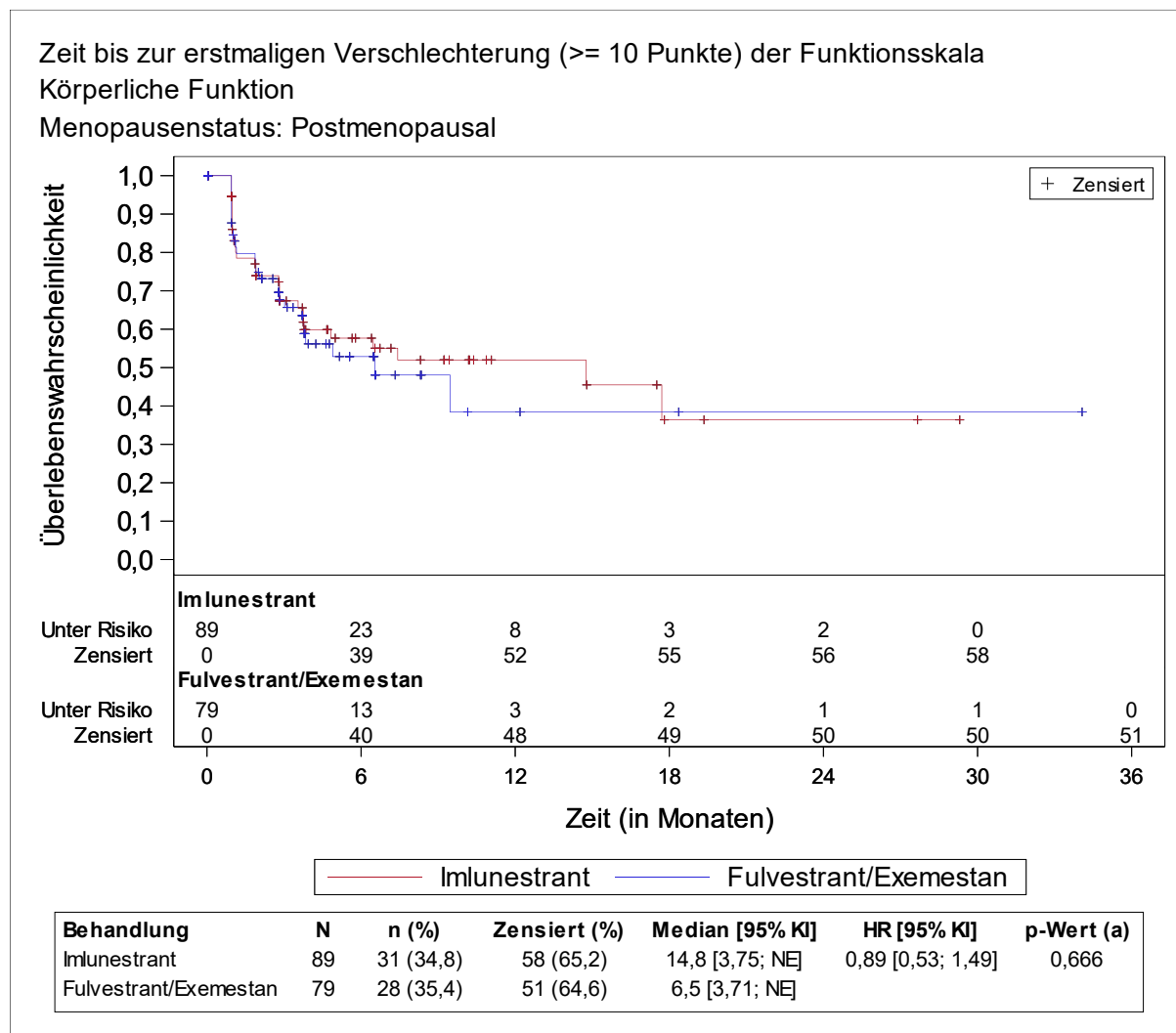


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, Subgruppenanalyse für Menopausenstatus: Postmenopausal - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen mit prämenopausalem Status. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen in der Kategorie, wird hier von einem Zufallsbefund ausgegangen. Insgesamt weisen die Effekte der einzelnen Kategorien gemessen dieselbe Effektrichtung wie in der Gesamtpopulation auf oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.6 BPI-sf (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden)

Tabelle 4-125: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden)

(Kurzschmerzfragebogen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,021)					
Nein	3/17 (17,6)	NE [10,38; NE]	7/13 (53,8)	5,6 [1,87; NE]	0,20 [0,05; 0,80] 0,013
Ja	31/87 (35,6)	8,3 [3,71; 17,54]	20/77 (26,0)	9,3 [6,51; NE]	1,13 [0,63; 2,01] 0,690
Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,033)					
Nein	3/16 (18,8)	NE [5,65; NE]	7/13 (53,8)	5,6 [1,87; NE]	0,22 [0,06; 0,88] 0,020
Ja	31/88 (35,2)	8,3 [3,71; 17,54]	20/77 (26,0)	9,3 [6,51; NE]	1,10 [0,61; 1,96] 0,761
Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,021)					
Metastatisch	31/87 (35,6)	8,3 [3,71; 17,54]	20/77 (26,0)	9,3 [6,51; NE]	1,13 [0,63; 2,01] 0,690
Kein CDK4/6 Inhibitor	3/17 (17,6)	NE [10,38; NE]	7/13 (53,8)	5,6 [1,87; NE]	0,20 [0,05; 0,80] 0,013
Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,029)					
Metastatisch	31/87 (35,6)	8,3 [3,71; 17,54]	20/77 (26,0)	9,3 [6,51; NE]	1,13 [0,63; 2,01] 0,690
Kein CDK4/6 Inhibitor	3/16 (18,8)	NE [5,65; NE]	7/13 (53,8)	5,6 [1,87; NE]	0,22 [0,06; 0,88] 0,020

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	

Datenschnitt: 30. Januar 2025; PRO-auswertbare Population (ITT) - (Patientinnen mit *ESR1*-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

Abkürzungen: CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CRF: Studiendokumentationsbogen; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat Population; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.

Quelle: [3]

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden (Kurzschmerzfragebogen)

Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Nein

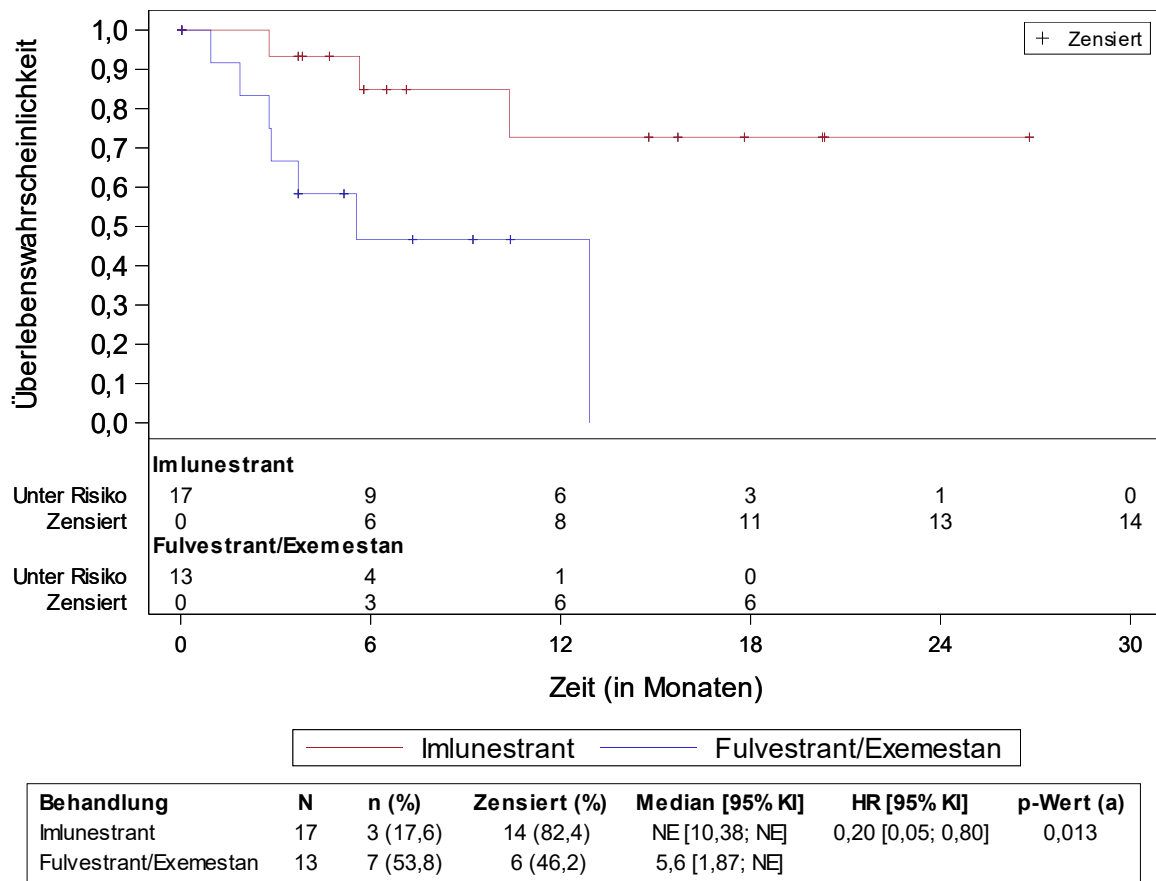


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Nein - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden (Kurzschmerzfragebogen)

Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja

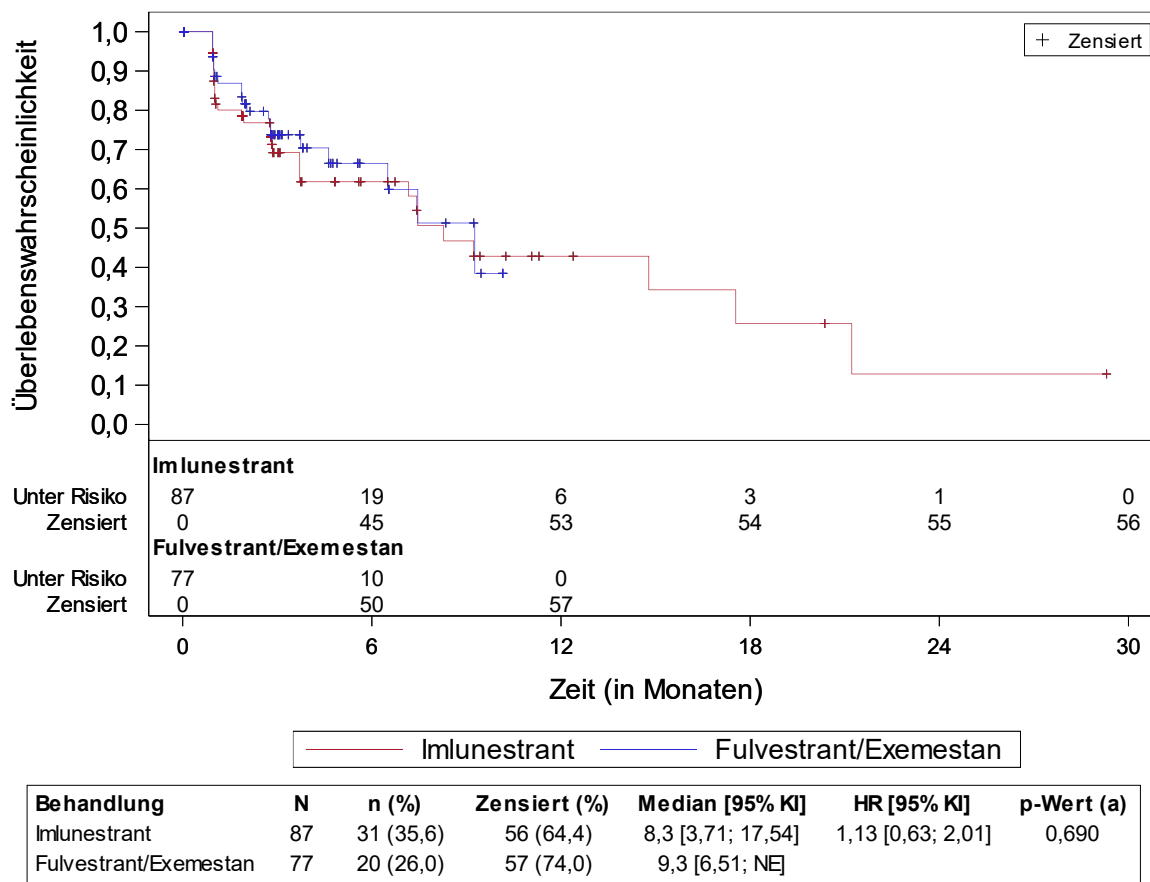


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Ja - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden (Kurzschmerzfragebogen)

Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWR5): Nein

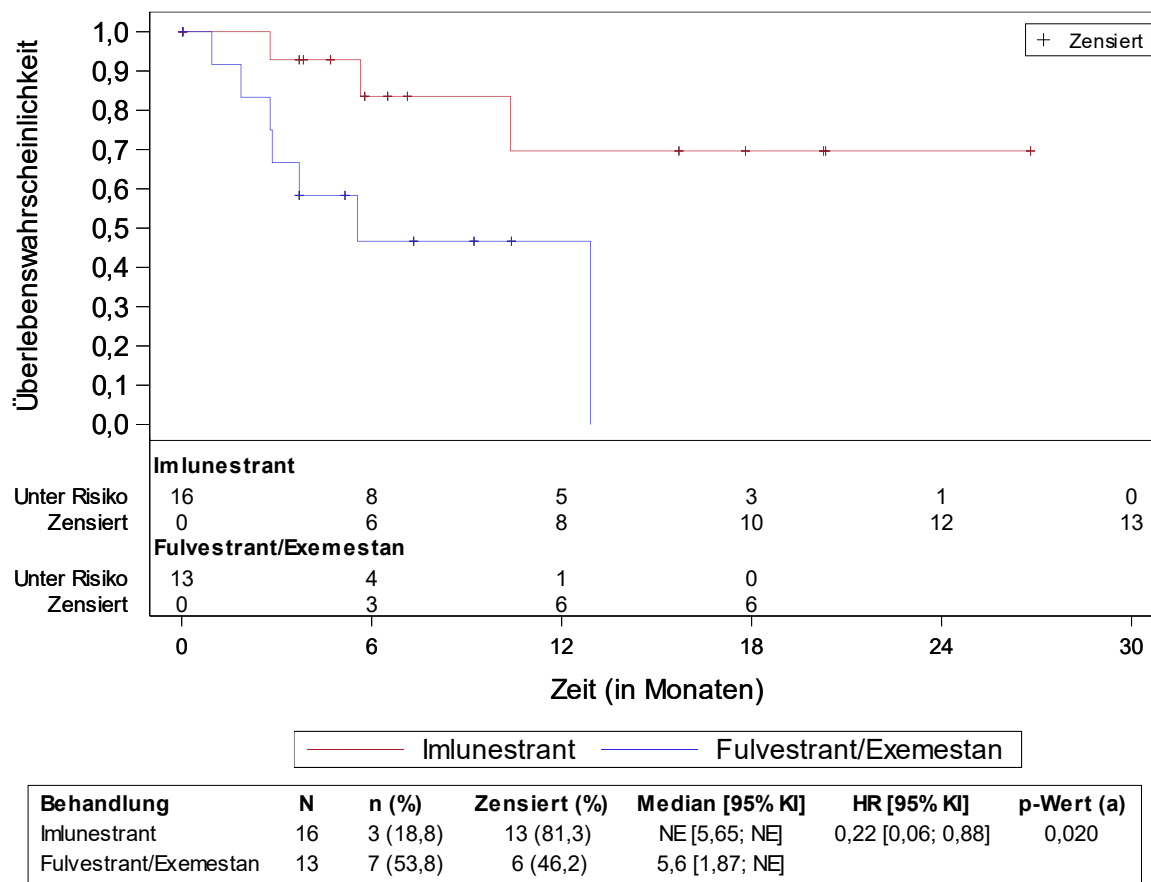


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWR5): Nein - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden (Kurzschmerzfragebogen)

Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Ja

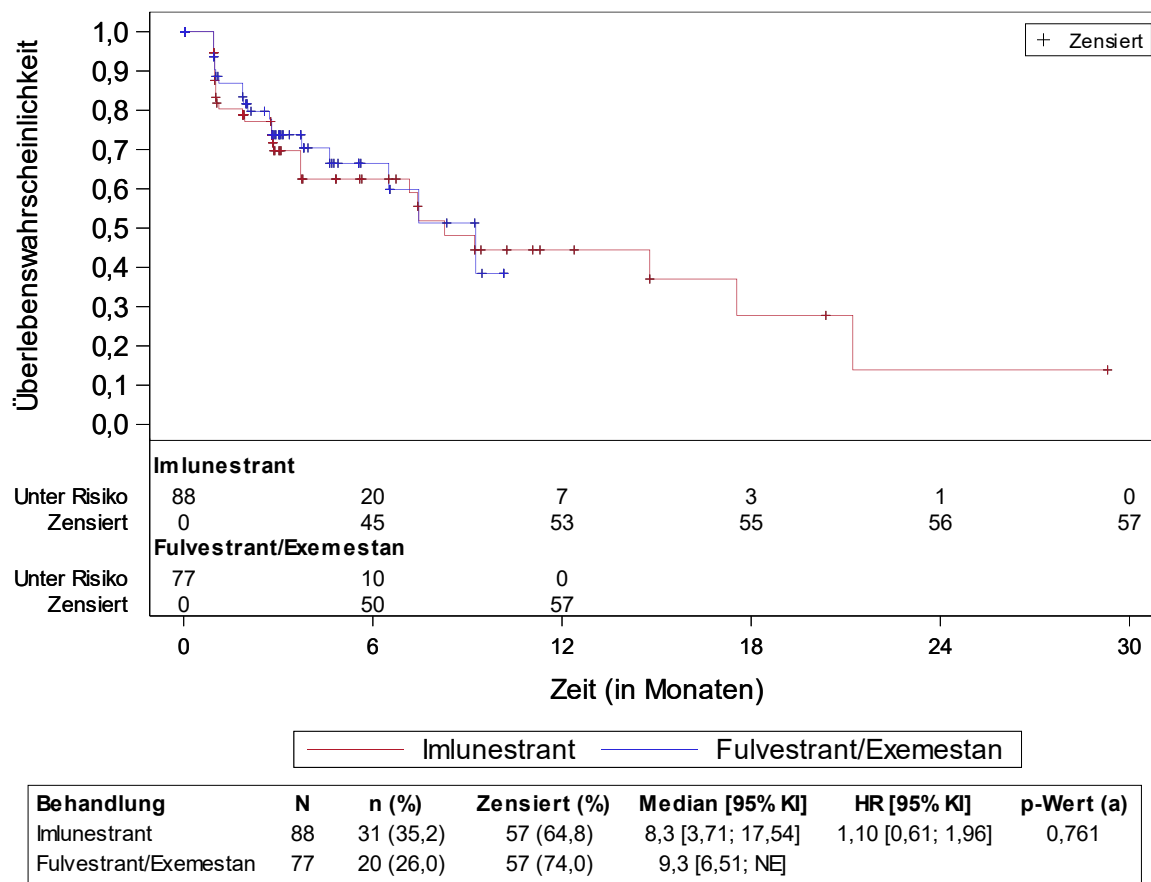


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRS): Ja - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden (Kurzschmerzfragebogen)

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF):
Metastatisch

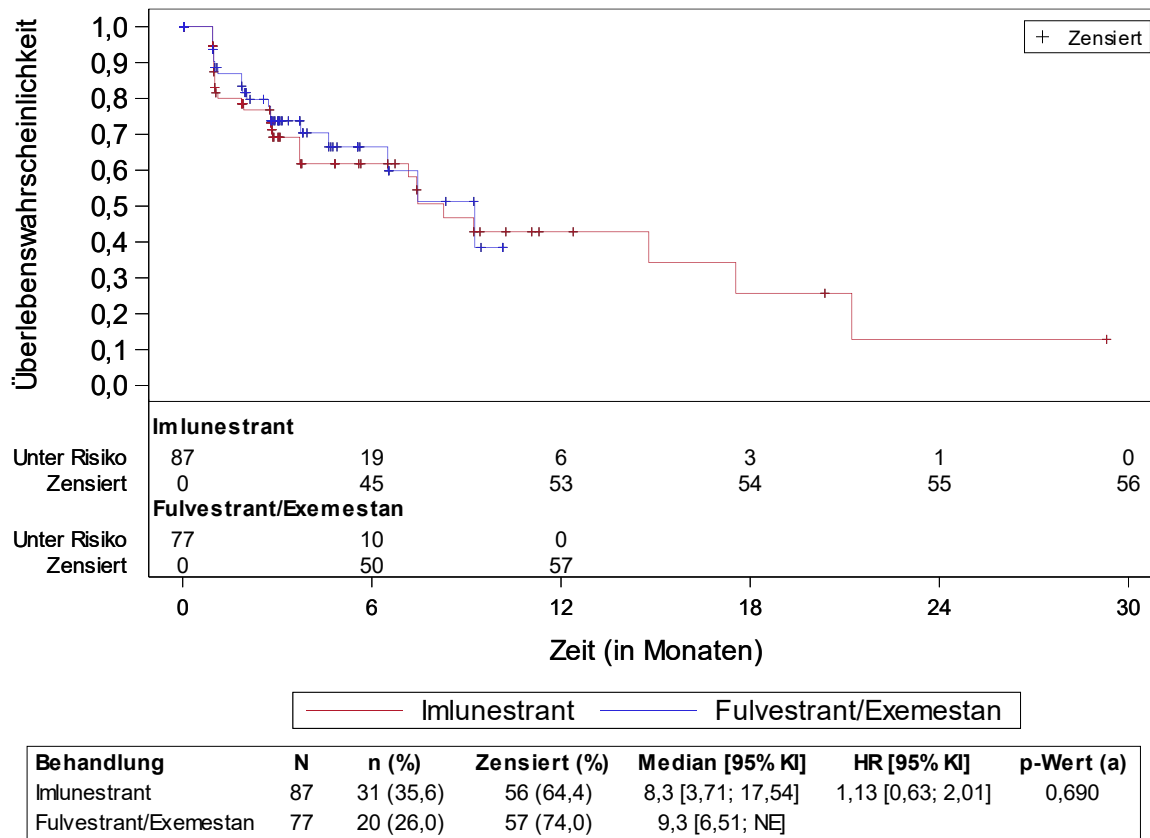


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Metastatisch - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden (Kurzschmerzfragebogen)

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF):

Kein CDK4/6 Inhibitor

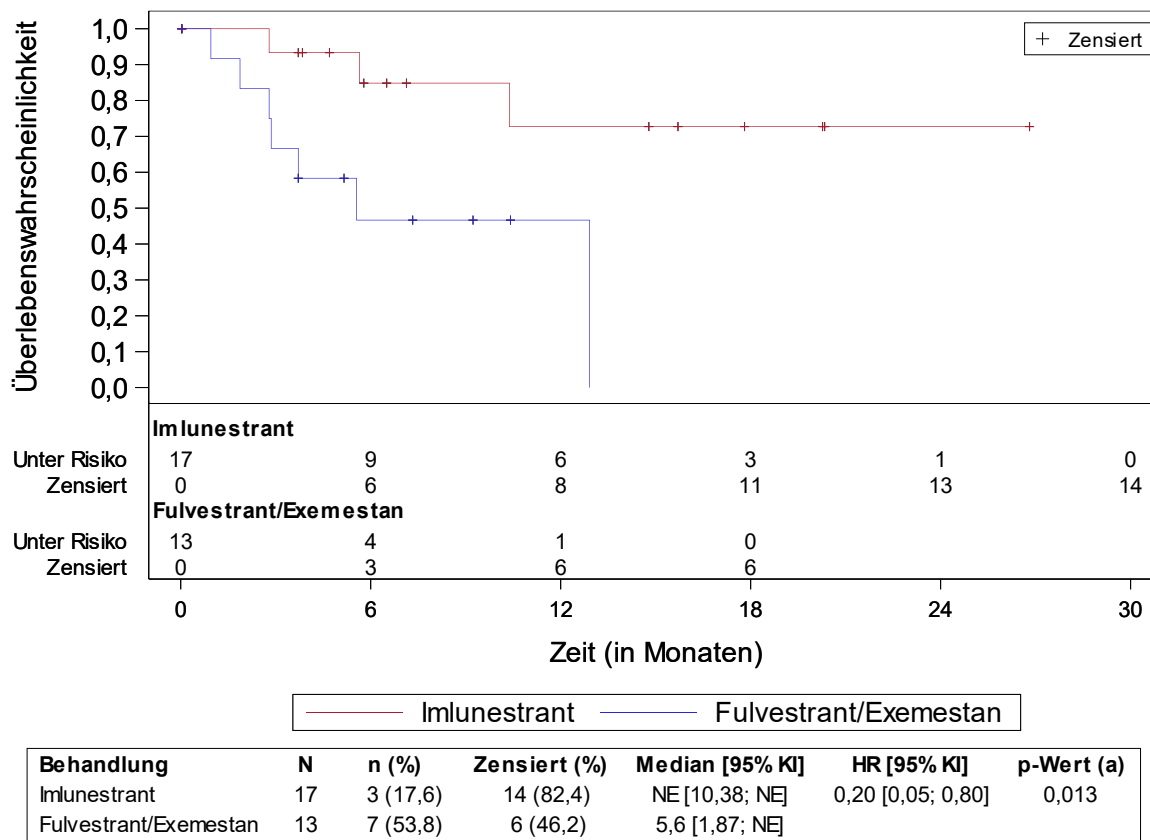


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (CRF): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden (Kurzschmerzfragebogen)

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs):
Metastatisch

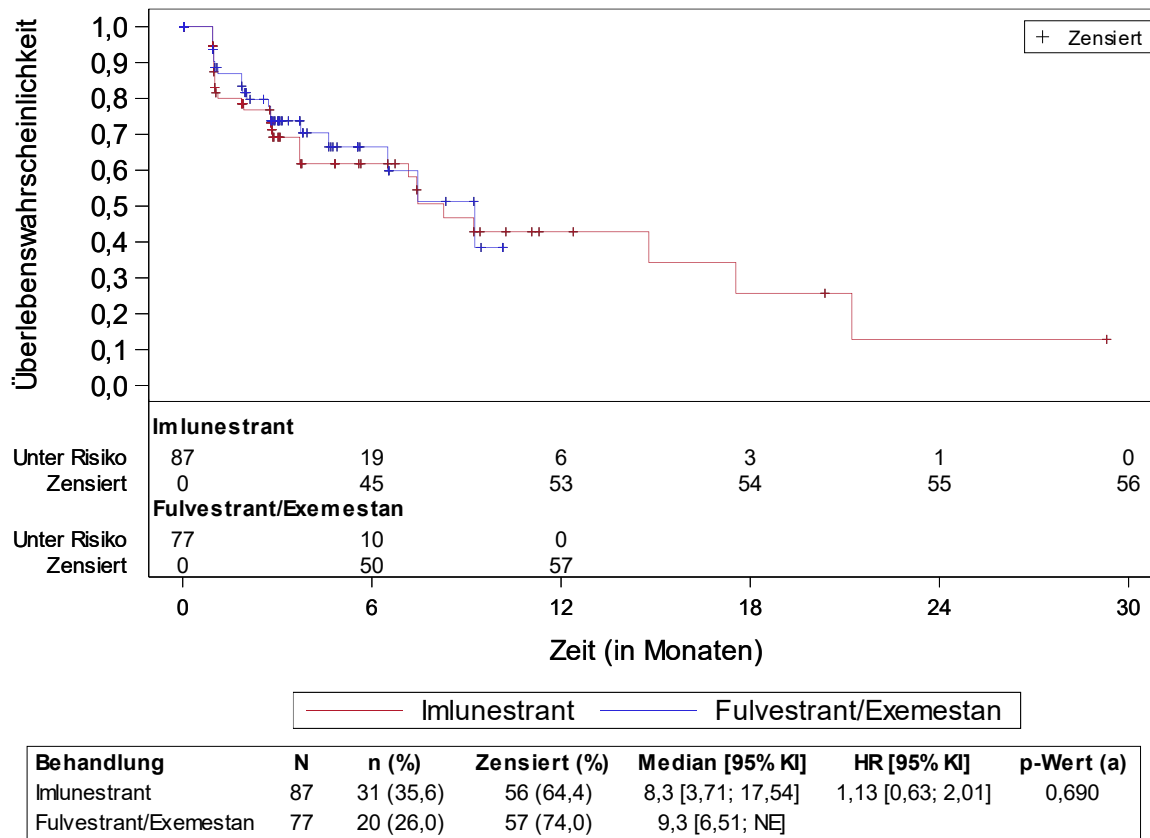


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Metastatisch - EMBER-3-Studie

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden (Kurzschmerzfragebogen)

Therapeutischer Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs):

Kein CDK4/6 Inhibitor

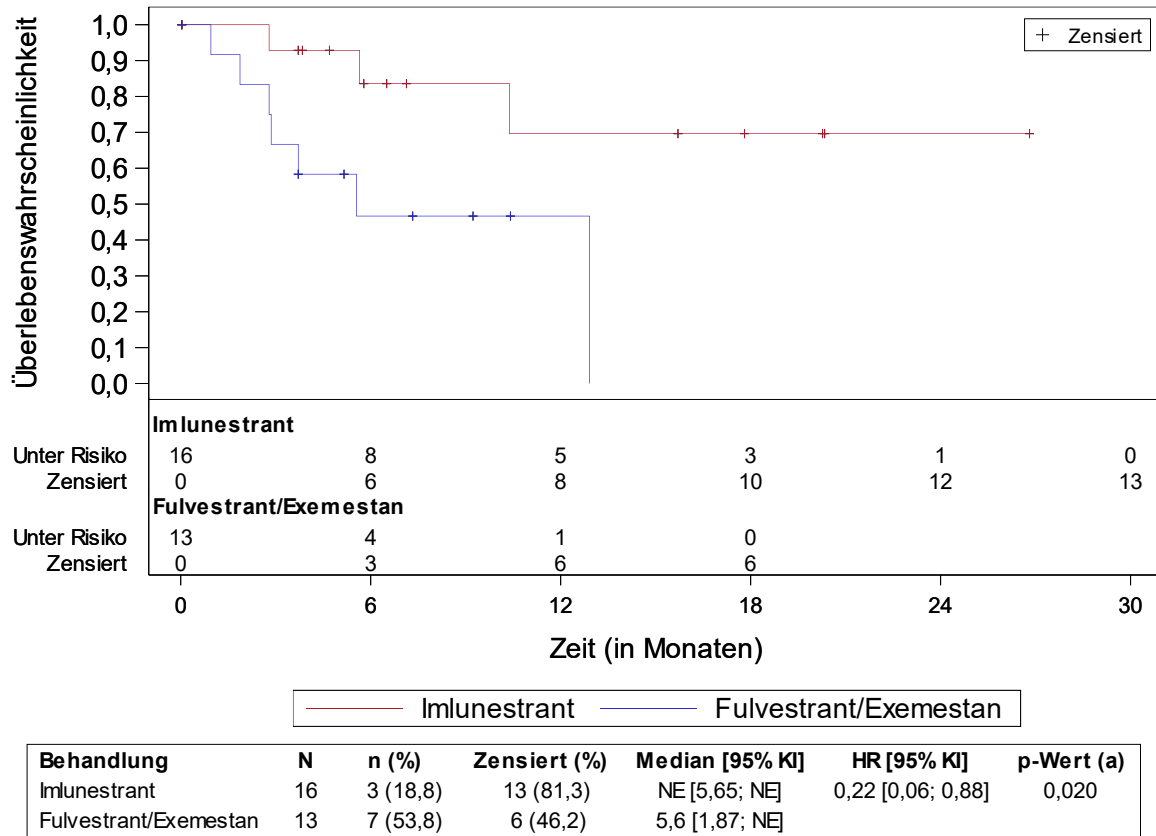


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 2 Punkte) der BPI-sf (stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden) (Kurzschmerzfragebogen), Subgruppenanalyse für den therapeutischen Rahmen der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor (IWRs): Kein CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen ohne Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen in der Kategorie, wird hier von einem Zufallsbefund ausgegangen. Zudem zeigen die statisch signifikanten Effekte in die gleiche Richtung, wie in der Hauptanalyse. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.7 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-126: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Geografische Region 2 (p-Wert des Interaktionsterms: 0,010)					
Nordamerika / Westeuropa	56/57 (98,2)	0,5 [0,13; 0,49]	40/46 (87,0)	0,5 [0,33; 0,95]	1,55 [1,02; 2,35] 0,033
Ostasien	19/21 (90,5)	0,4 [0,03; 0,66]	13/21 (61,9)	3,1 [1,22; 7,69]	3,28 [1,54; 7,00] 0,001
Andere	23/29 (79,3)	1,4 [0,46; 4,80]	20/27 (74,1)	1,0 [0,39; 2,10]	0,79 [0,42; 1,49] 0,448
Viszerale Metastasen (IWRS) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,016)					
Nein	39/44 (88,6)	0,5 [0,20; 0,95]	35/42 (83,3)	0,5 [0,33; 0,92]	1,02 [0,64; 1,61] 0,940
Ja	59/63 (93,7)	0,5 [0,23; 0,49]	38/52 (73,1)	1,5 [0,95; 2,83]	2,04 [1,35; 3,08] <0,001
Menopausenstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,015)					
Prämenopausal	14/15 (93,3)	0,5 [0,07; 0,56]	4/11 (36,4)	3,9 [0,76; NE]	4,84 [1,53; 15,28] 0,004
Postmenopausal	84/92 (91,3)	0,5 [0,26; 0,66]	69/83 (83,1)	0,9 [0,49; 1,22]	1,28 [0,93; 1,76] 0,140
PIK3CA Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,032)					
Nachgewiesen	46/50 (92,0)	0,4 [0,16; 0,49]	24/37 (64,9)	1,3 [0,76; 3,12]	2,17 [1,32; 3,59] 0,002
Nicht nachgewiesen	50/55 (90,9)	0,5 [0,23; 0,95]	49/57 (86,0)	0,9 [0,49; 1,71]	1,09 [0,73; 1,62] 0,706

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

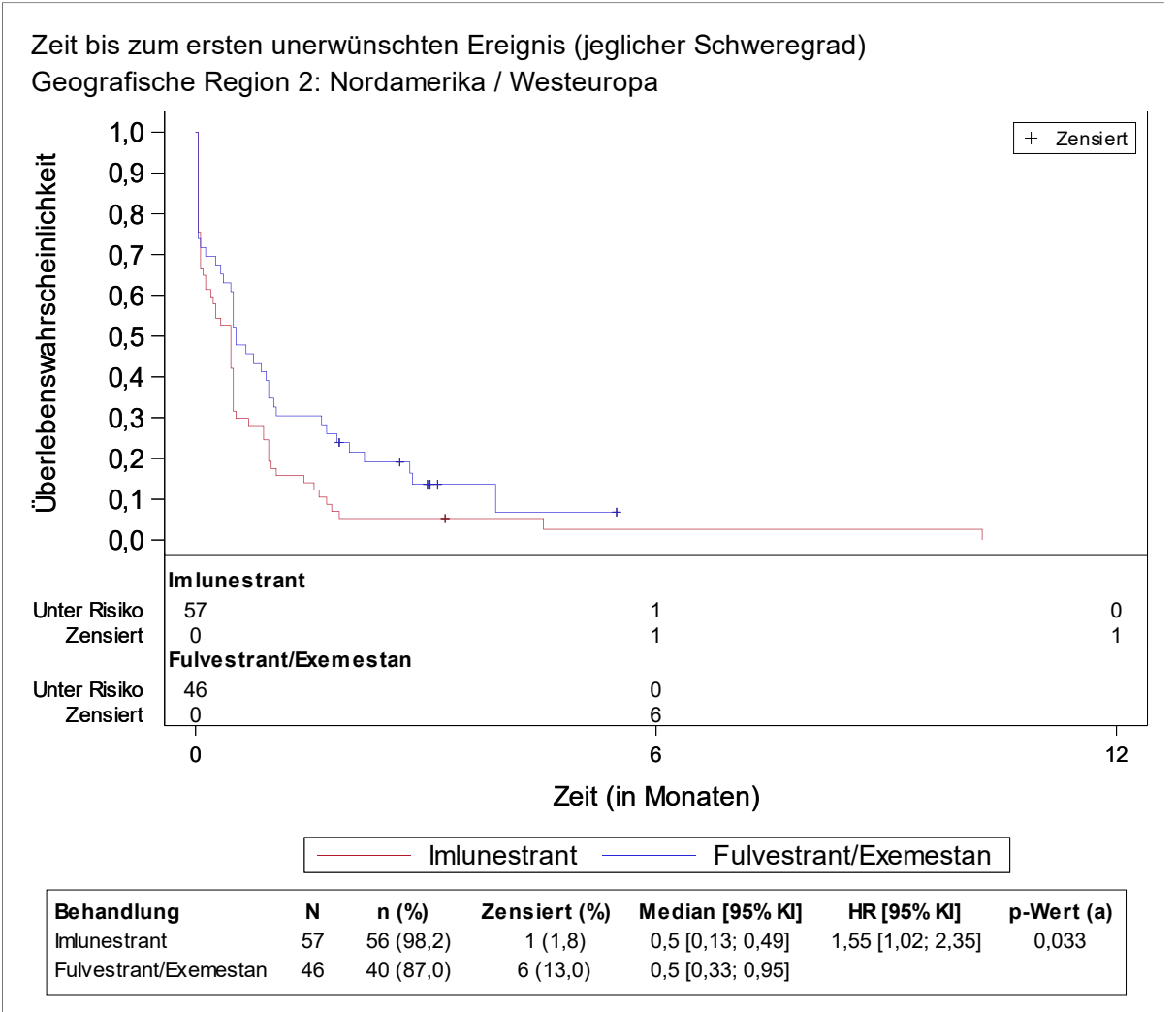


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für die geografische Region 2: Nordamerika / Westeuropa - EMBER-3-Studie

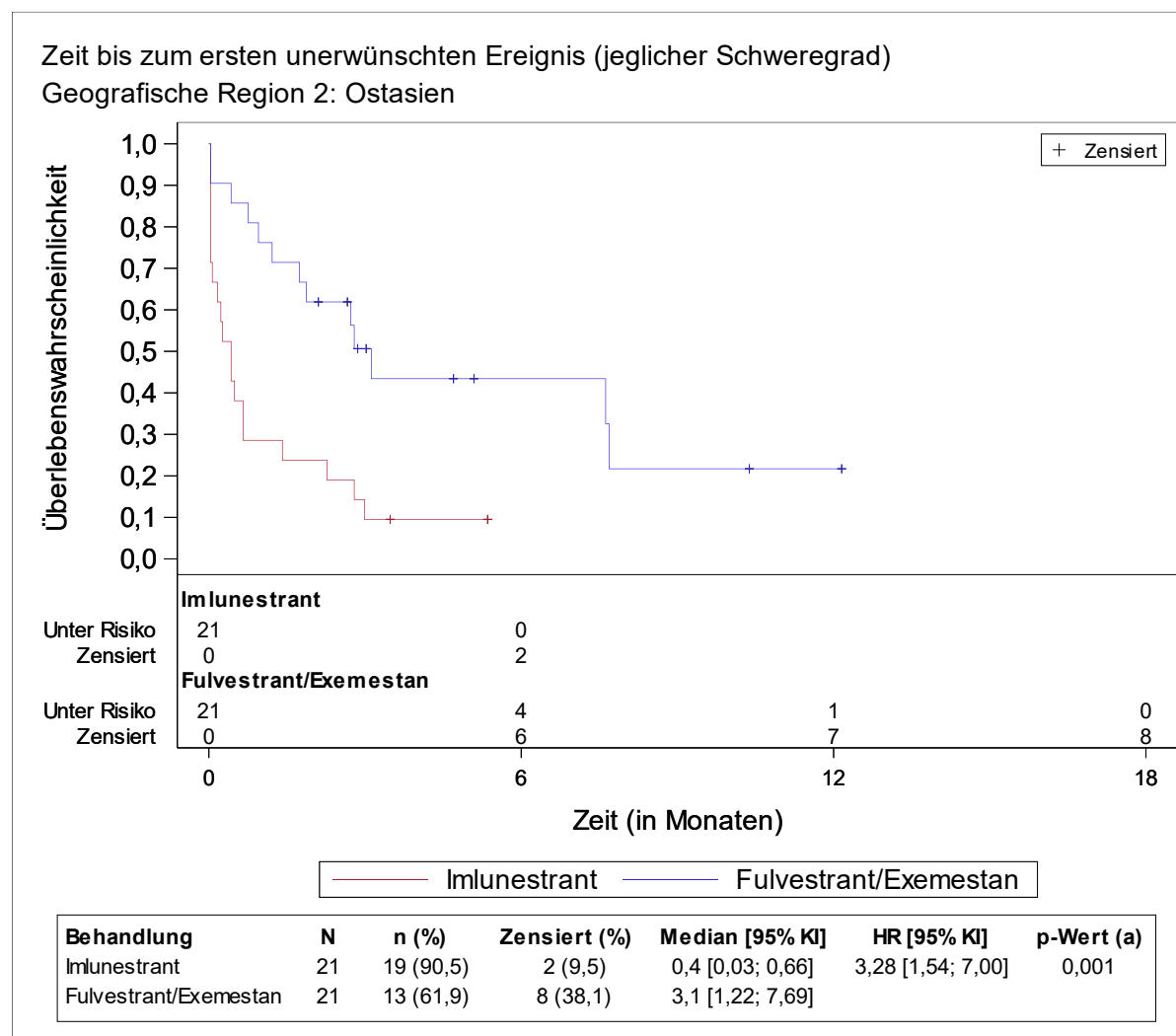


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für die geografische Region 2: Ostasien - EMBER-3-Studie

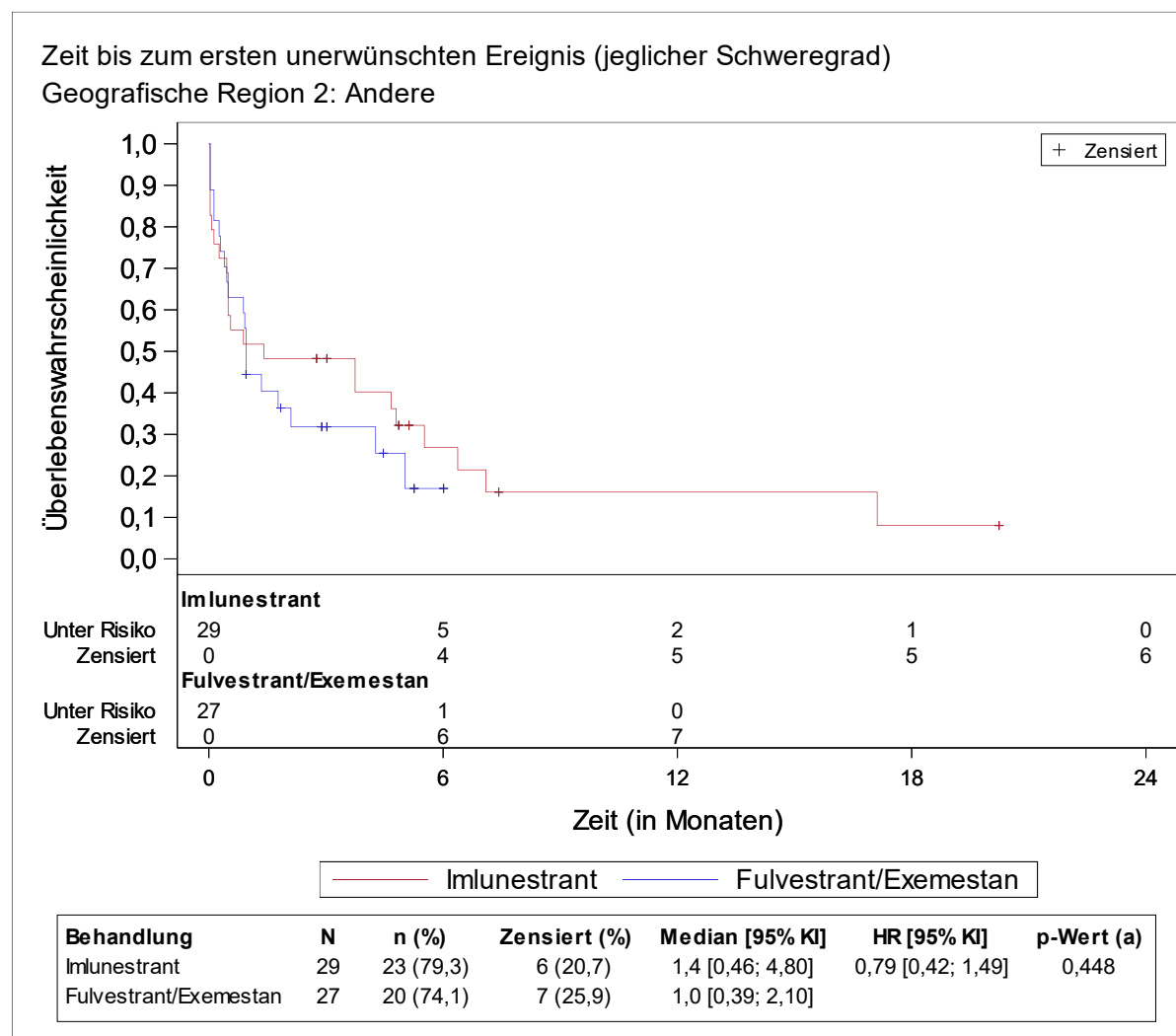


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für die geografische Region 2: Andere - EMBER-3-Studie

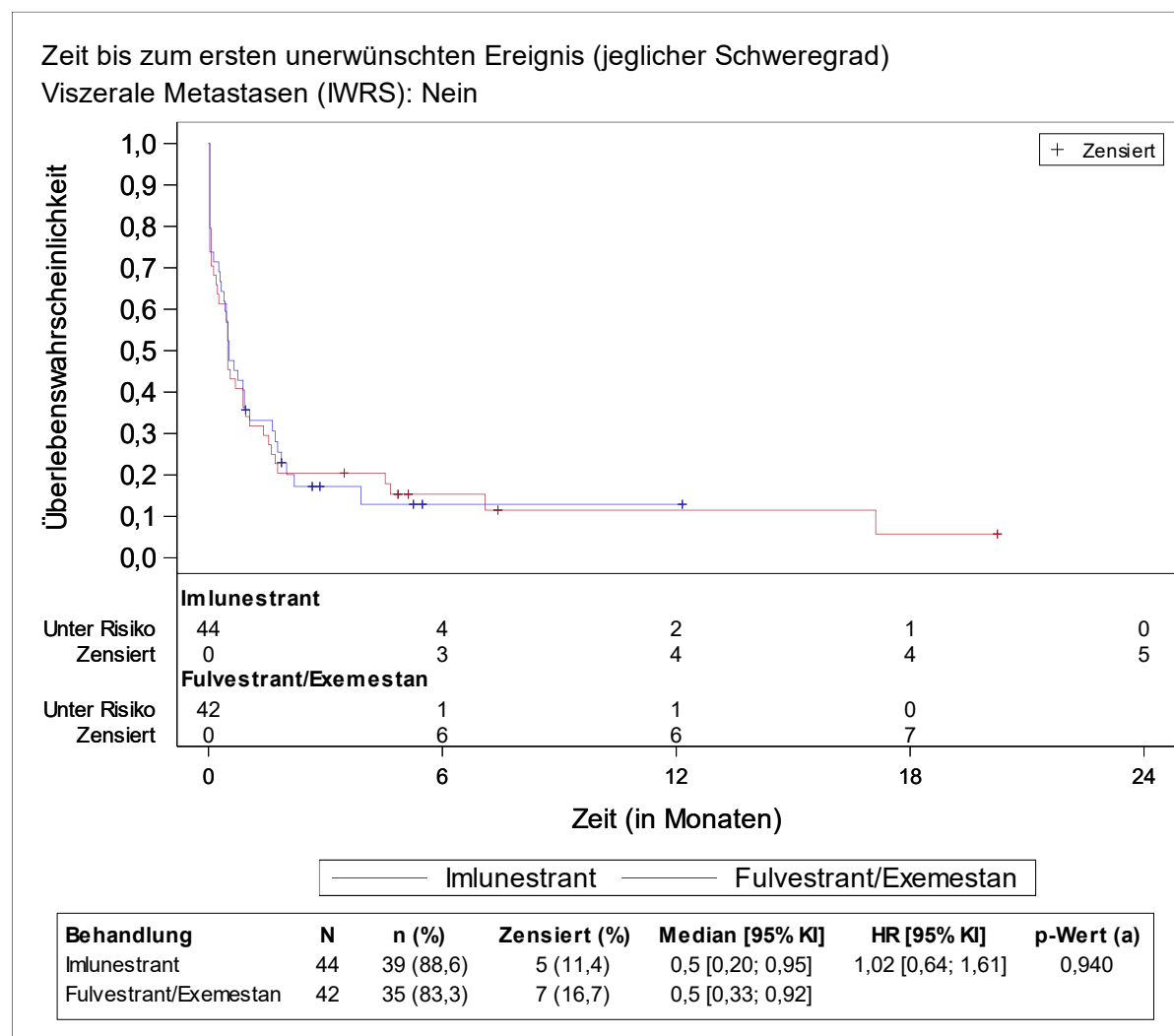


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für viszerale Metastasen (IWRs): Nein - EMBER-3-Studie

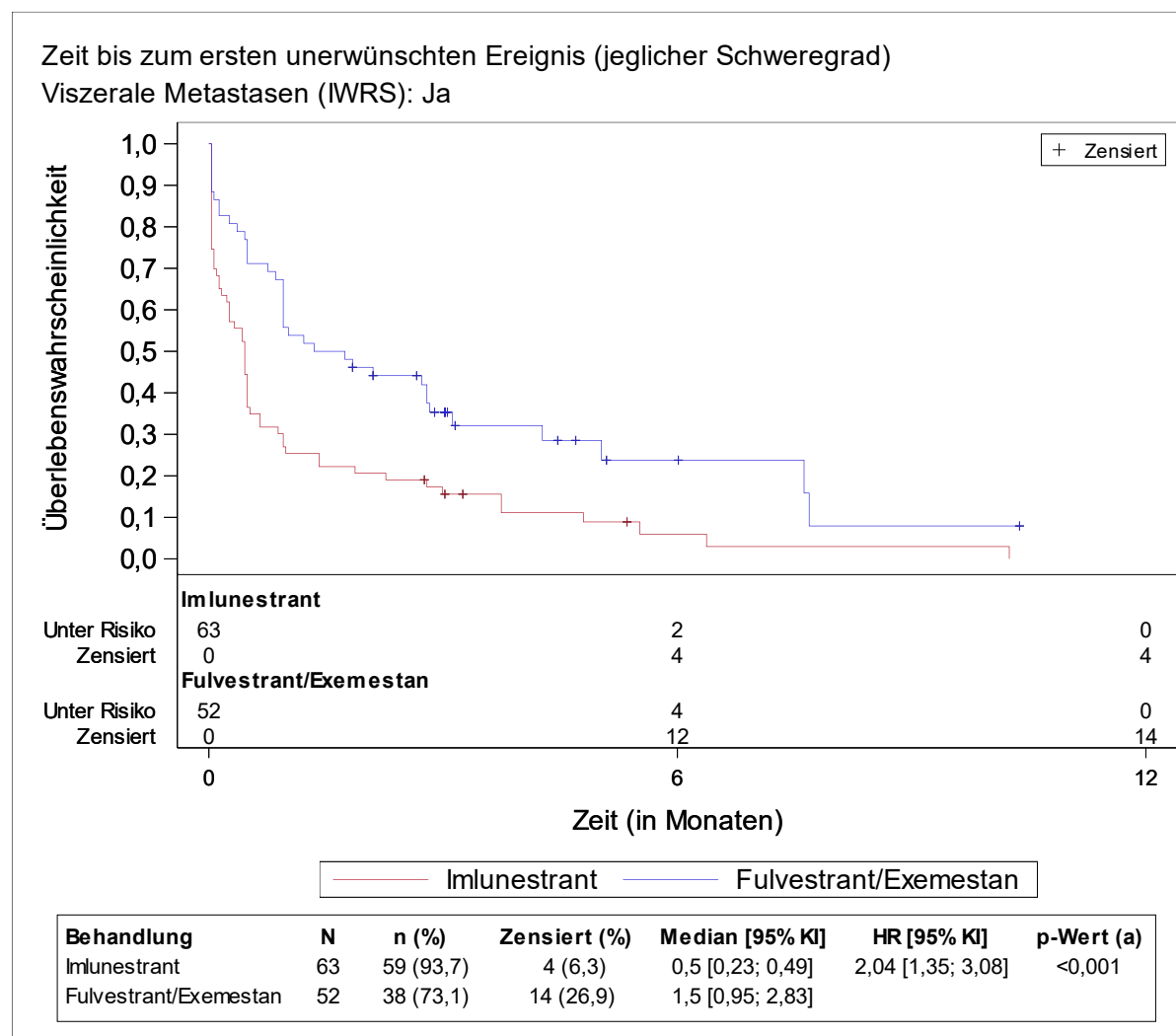


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für viszerale Metastasen (IWRs): Ja - EMBER-3-Studie

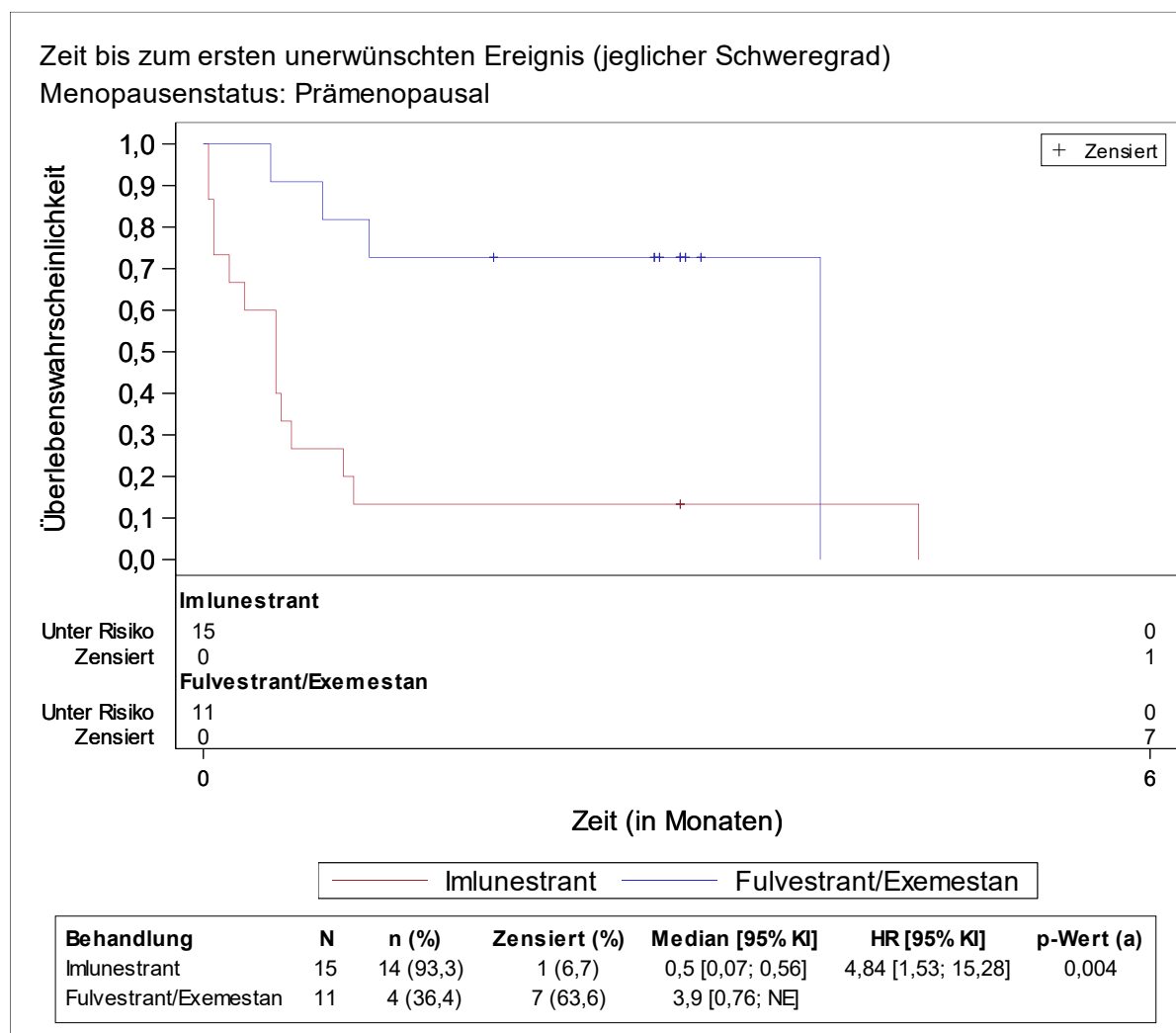


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Menopausenstatus: Prämenopausal - EMBER-3-Studie

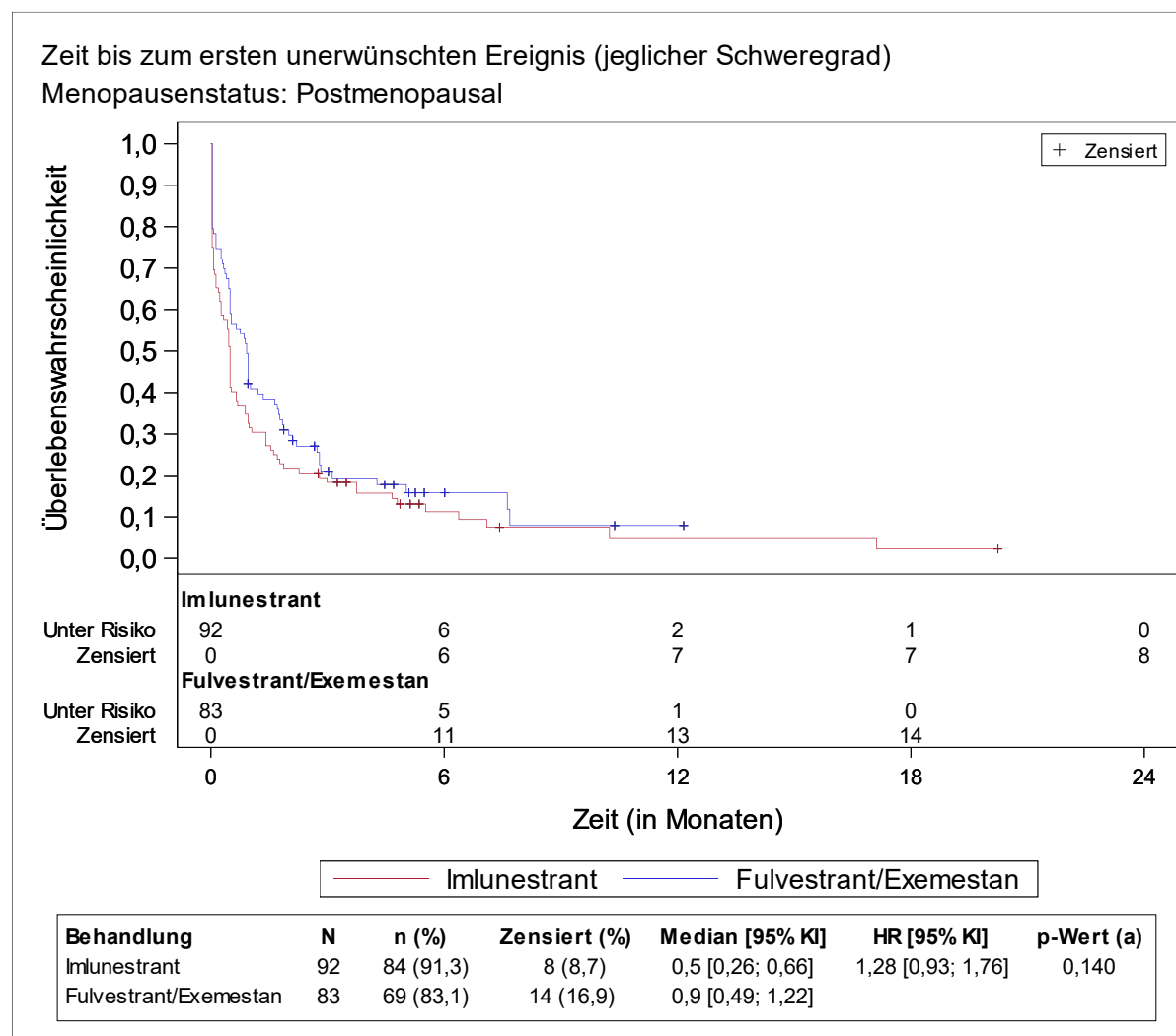


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Menopausenstatus: Postmenopausal - EMBER-3-Studie

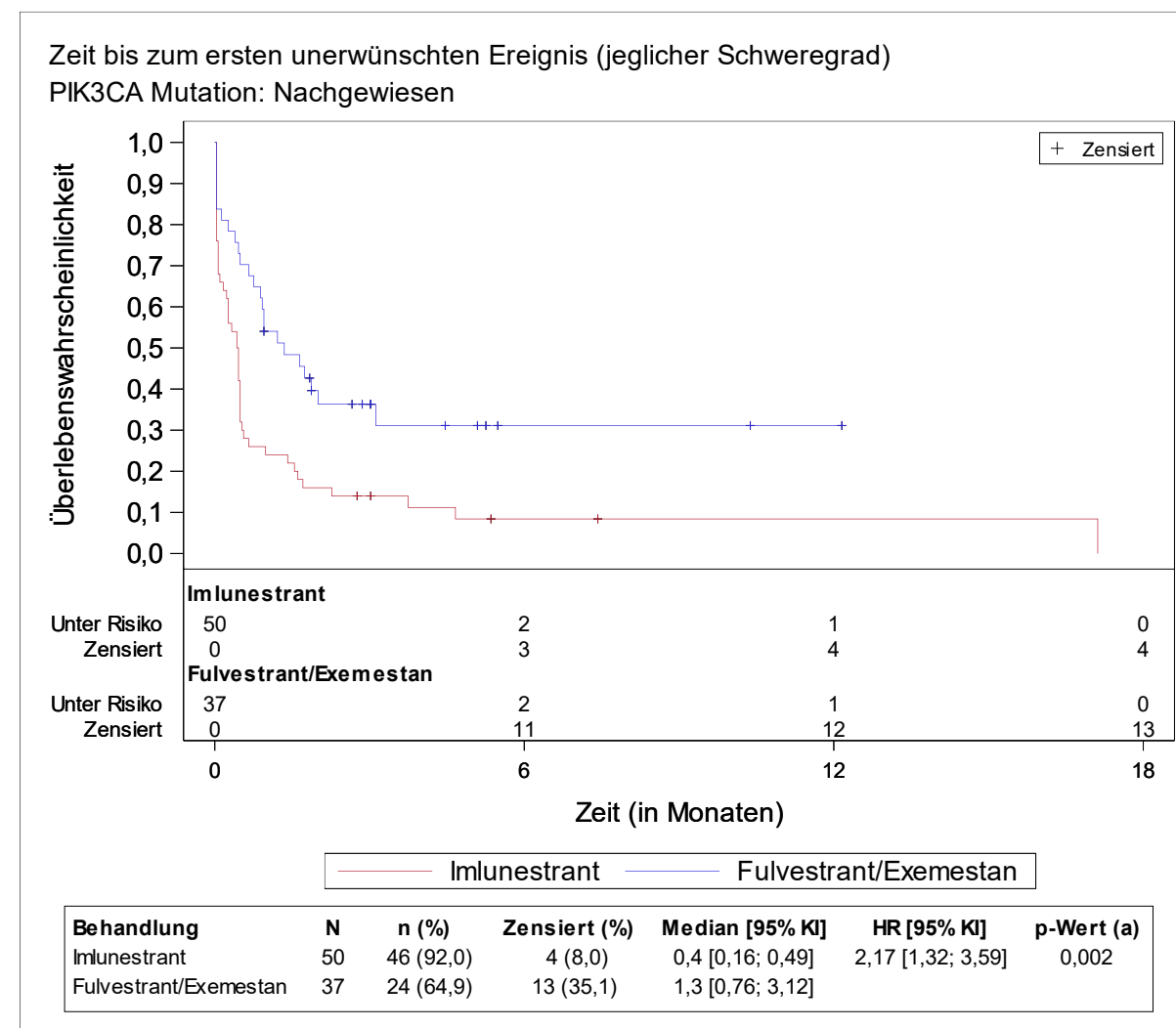


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für PIK3CA Mutation: Nachgewiesen - EMBER-3-Studie

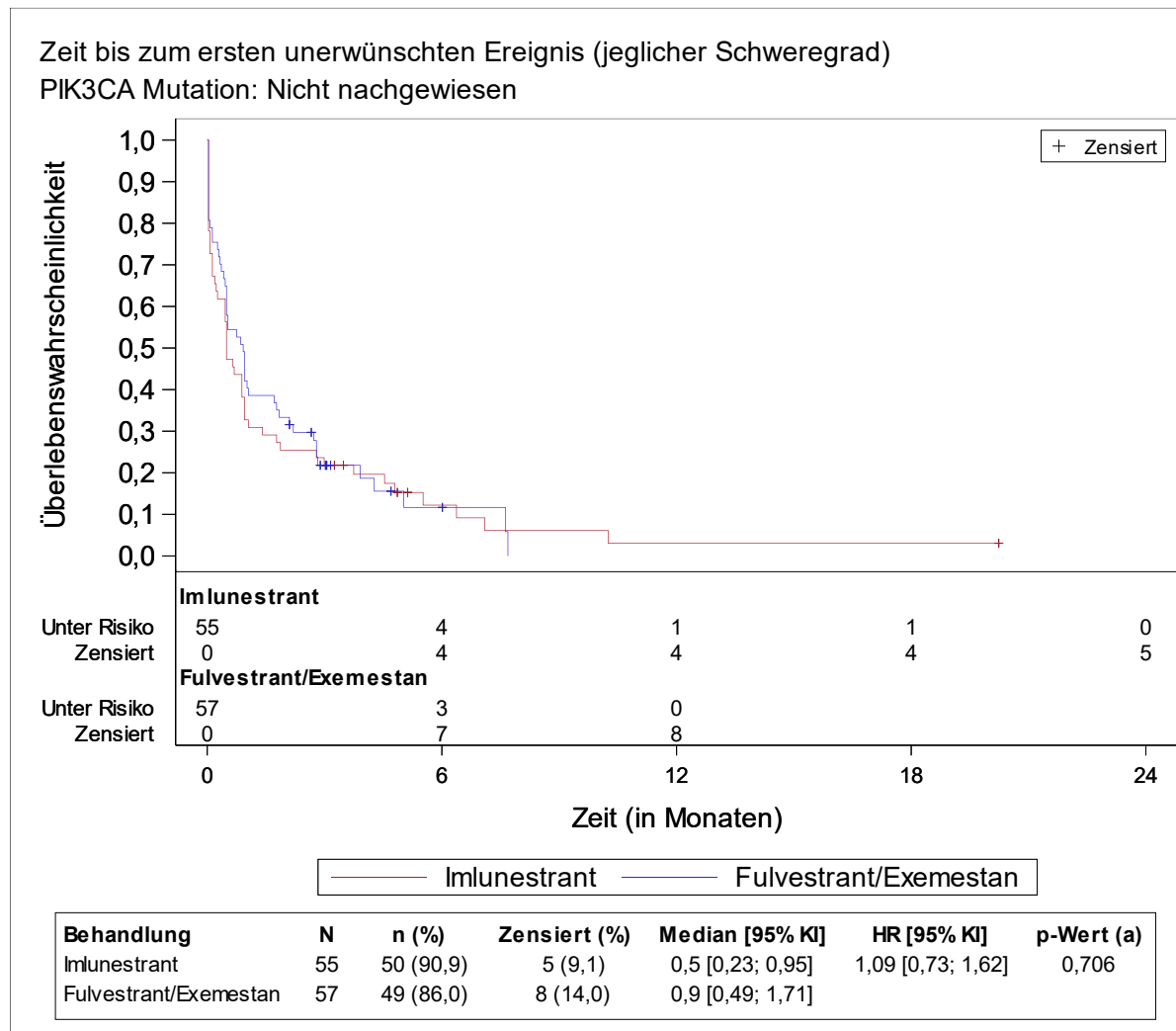


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für *PIK3CA* Mutation: Nicht nachgewiesen - EMBER-3-Studie

Es zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Imlunestrant für Patientinnen von Nordamerika/Westeuropa und Ostasien sowie für Patientinnen mit viszerale Metastasen, für Patientinnen mit prämenopausalen Status und für Patientinnen mit einer nachgewiesenen *PIK3CA* Mutation. Insgesamt ist kein systematischer Effekt erkennbar. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-127: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,009)					
<12 Monate	7/13 (53,8)	3,5 [2,33; NE]	3/16 (18,8)	9,0 [5,09; NE]	3,22 [0,83; 12,54] 0,074
≥12 Monate	7/76 (9,2)	NE [19,25; NE]	13/65 (20,0)	NE [7,69; NE]	0,28 [0,10; 0,75] 0,008
Keine Vorbehandlung von Metastasen mit einem CDK4/6 Inhibitor	3/18 (16,7)	NE [14,69; NE]	5/13 (38,5)	NE [4,27; NE]	0,31 [0,07; 1,39] 0,109
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i> -Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test. Quelle: [3]					

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3

Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: <

12 Monate

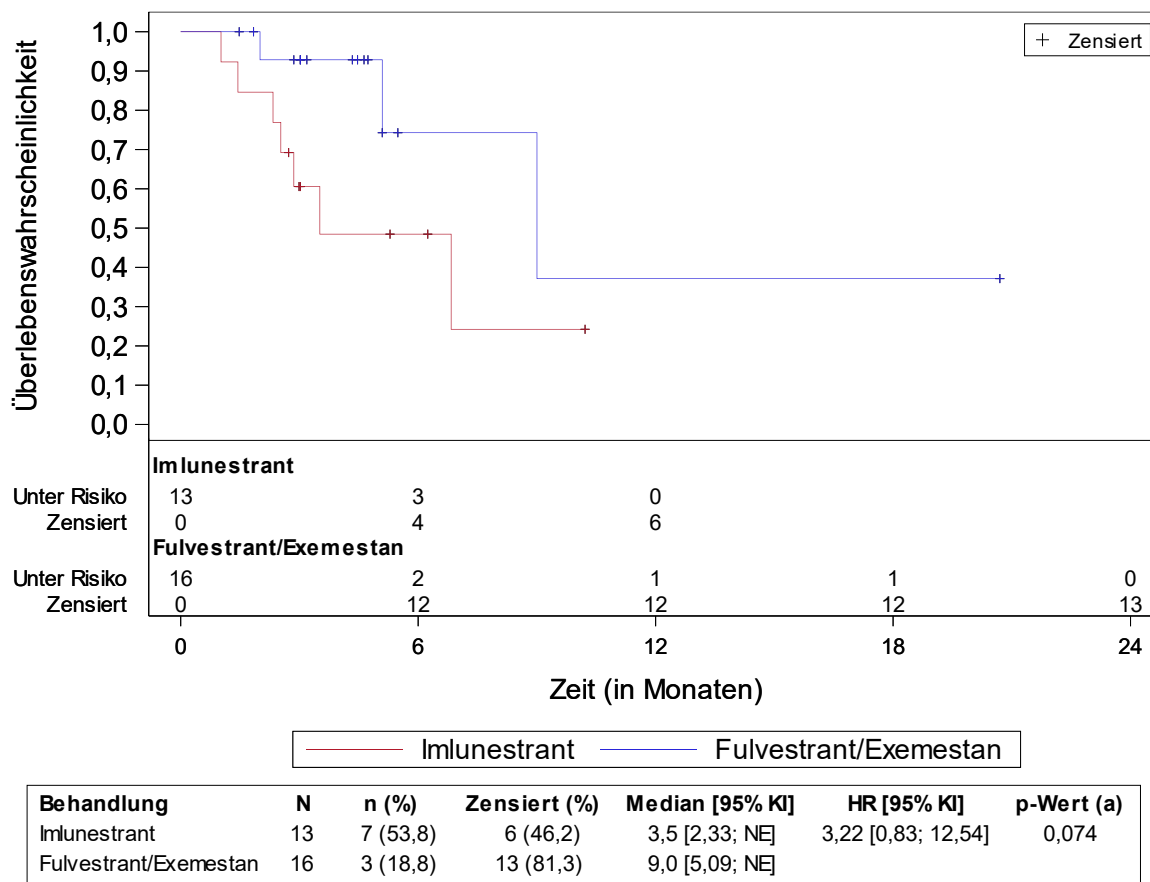


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: <12 Monate - EMBER-3-Studie

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3

Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium:

≥ 12 Monate

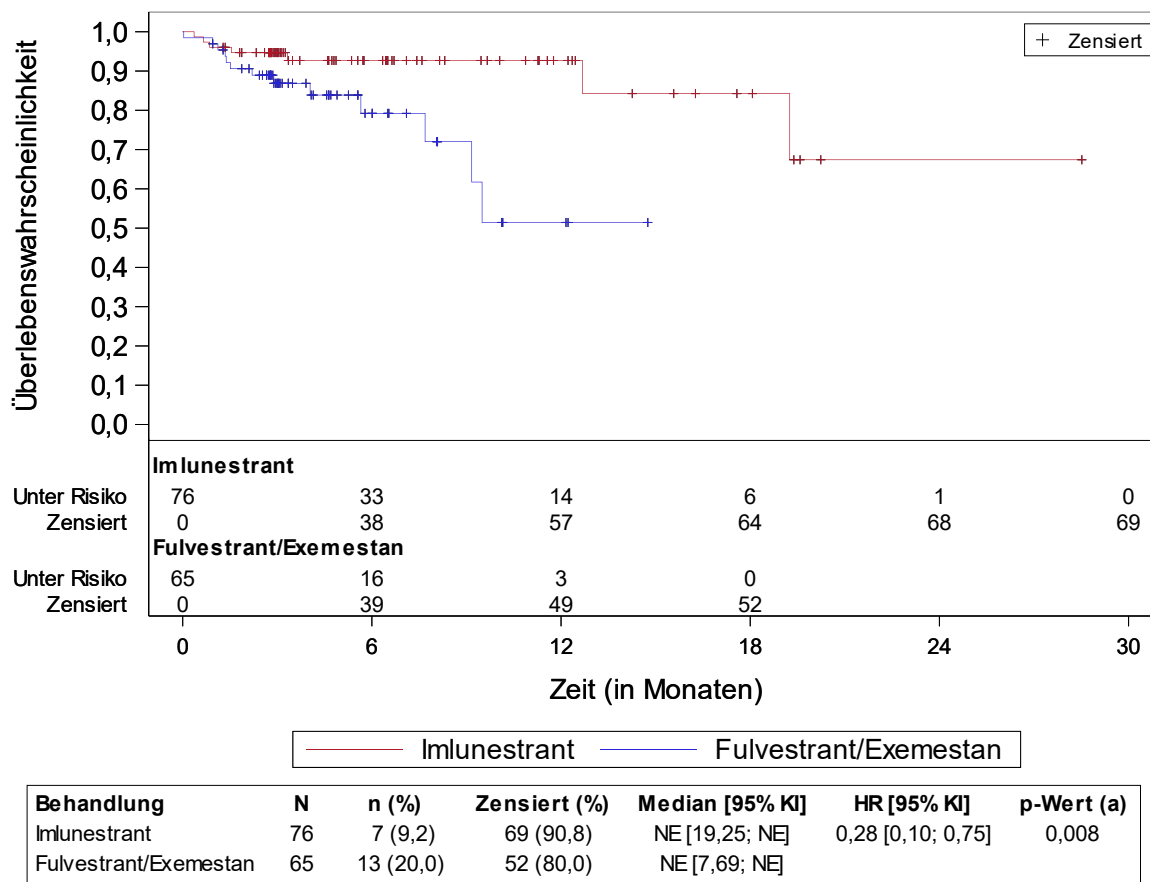


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: ≥ 12 Monate - EMBER-3-Studie

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3

Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium:

Keine Vorbehandlung von Metastasen mit einem CDK4/6 Inhibitor

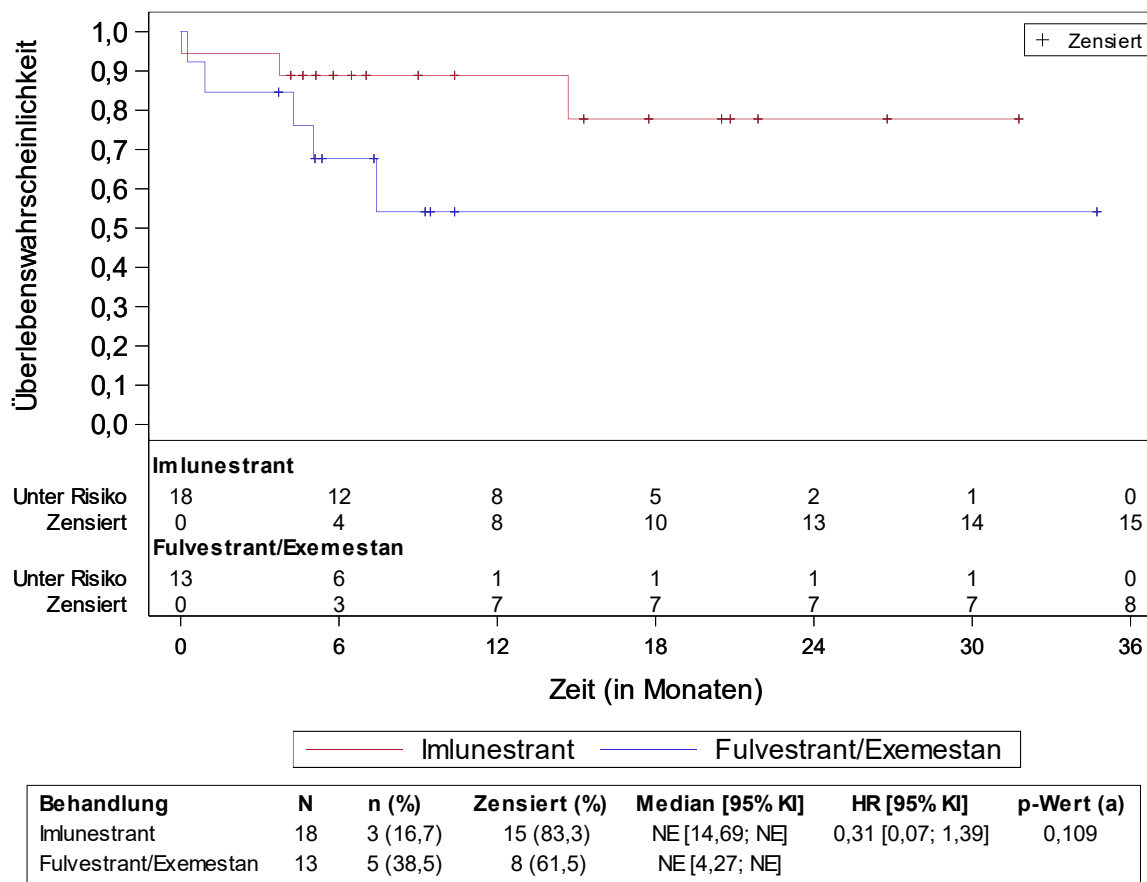


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Dauer der Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium: Keine Vorbehandlung von Metastasen mit einem CDK4/6 Inhibitor - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen mit Vorbehandlung mit einem CDK4/6 Inhibitor im metastatischen Stadium ≥ 12 Monate. Dabei ist kein systematischer Effekt zu erkennen. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-128: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum unerwünschten Ereignis (PT):
Anämie - EMBER-3-Studie

Subgruppe	Imlunestrant		Fulvestrant/Exemestan		HR [95% KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95% KI]	
Viszerale Metastasen (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,039)					
Nein	7/40 (17,5)	NE [18,89; NE]	5/39 (12,8)	NE [8,02; NE]	0,90 [0,28; 2,93] 0,860
Ja	2/67 (3,0)	NE [NE; NE]	10/55 (18,2)	NE [10,45; NE]	0,13 [0,03; 0,62] 0,003
Datenschnitt: 30. Januar 2025; Safety Population - (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Abkürzungen: CRF: Studiendokumentationsbogen; ESR1: Östrogenrezeptor-1; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patientinnen in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: In Monaten. b: aus dem zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Test. HR basiert auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Stratifizierungsvariablen. Quelle: [3]					

Time to adverse event according to PT:

Anaemia

Visceral Metastasis (CRF): No

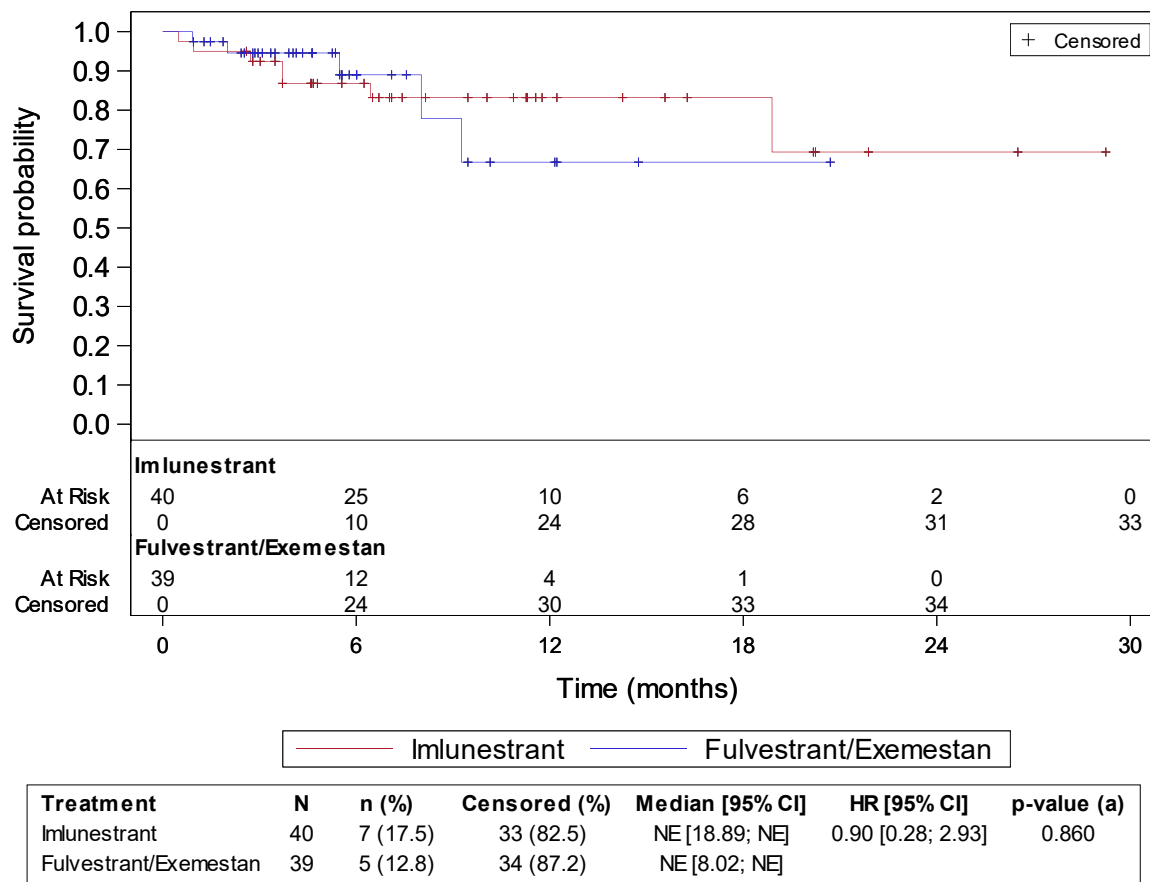


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier Plot die Zeit bis zum unerwünschten Ereignis (PT): Anämie, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (CRF): Nein - EMBER-3-Studie

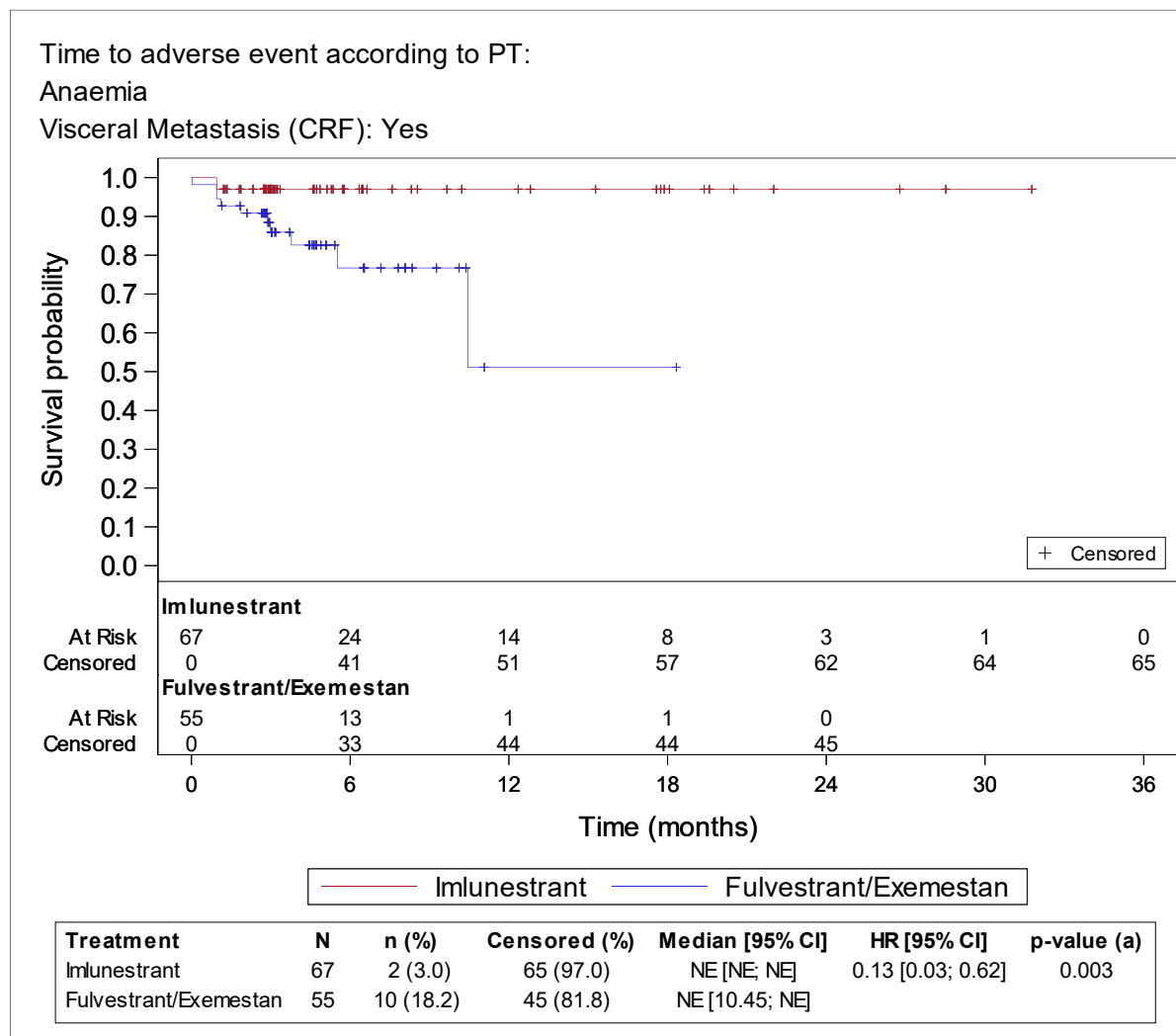


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier Plot die Zeit bis zum unerwünschten Ereignis (PT): Anämie, Subgruppenanalyse für Viszerale Metastasen (CRF): Ja - EMBER-3-Studie

Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Imlunestrant für Patientinnen mit viszerale Metastasen. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen in der Kategorie wird von einem Zufallsbefund ausgegangen. Insgesamt weisen die Effekte der einzelnen Kategorien dieselbe Effektrichtung auf wie in der Gesamtpopulation oder waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein-

beziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-132 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-134 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-135: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-136: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-137: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-137 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-138: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-139: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Identifizierung von nutzenbewertungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für das zu bewertende Arzneimittel Imlunestrant erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden firmenintern vorliegende Informationen sowie systematische Recherchen in den in der Dossiervorlage vorgesehenen Literaturlatenbanken, Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt. Zudem wurde die Internetseite des G-BA durchsucht (Abschnitt 4.2.3). Die systematische Literaturrecherche ergab als einzig relevanten Treffer die EMBER-3-Studie, mit der Evidenzstufe Ib, welche die Datengrundlage für die vorliegende Nutzenbewertung bildet.

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert anhand eines computergestützten interaktiven Web Response Systems (IWRS). Dadurch wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Patienten und das behandelnde Personal nicht verblindet. Daher wird das Verzerrungspotenzial der EMBER-3-Studie insgesamt als hoch eingestuft.

Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie Zeit bis zur Progression im ZNS, Symptomatik mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und mBPI-sf sowie Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS und PGI-S), gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen, und unerwünschte Ereignisse abgeleitet. Die Validität dieser Endpunkte wird als hoch eingeschätzt und sie weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Allgemeinen mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Um die mögliche Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen ausschließen zu können, wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse durchgeführt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die für die vorliegende Nutzenbewertung dargestellte Studie ist die zulassungsrelevante Studie EMBER-3, welche die Intervention Imlunestrant mit einer Behandlung mit Fulvestrant oder Exemestan vergleicht. Die Ergebnisse für die Teilpopulation a1 (Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) und b1 (Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) werden in Tabelle 4-140 und Tabelle 4-141 zusammenfassend dargestellt. Die Tabellen zeigen die relevanten Ergebnisse des für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnittes vom 30. Januar 2025 im direkten Vergleich zu dem supportiv im Anhang 4-H dargestellten Datenschnitt zum primären Endpunkt vom 24. Juni 2024.

Tabelle 4-140: Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation a1: Patientinnen ohne vorherige endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium aus RCT

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Tabelle 4-141: Bewertung des Zusatznutzens von Imlunestrant gegenüber Fulvestrant/Exemestan in der Teilpopulation b1: Patientinnen mit vorheriger endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Die Betrachtung der Subgruppenanalysen für beiden Teilpopulationen a1 und b1 gibt keinen Anlass zu der Annahme, dass von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

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

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

Mortalität

Positiver Trend für Imlunestrant im Gesamtüberleben

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

Morbidität

Signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben unter Imlunestrant

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

Ein Progress kann für die Patientinnen mit einer starken mentalen Belastung und mit dem Auftreten neuer Symptome verbunden sein, wobei Studien zeigen, dass die Angst vor einer Krankheitsprogression die am häufigsten genannte krankheitsbedingte Angst ist und das Wohlbefinden, die Lebensqualität und das Sozialleben beeinträchtigen kann [4-6]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verschlechtert sich mit jeder weiteren diagnostizierten Krankheitsprogression [7]. Daher stellt dieser Vorteil im progressionsfreien Überleben eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Erhaltung der Lebensqualität und Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar.

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

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

Die Symptomatik wurde in der Studie EMBER-3 anhand der Fragebögen des EORTC QLQ-C30 (standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; Symptomskalen: Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) und anhand der modifizierten Version der Kurzform des Fragebogens Schmerz (mBPI-sf; stärkster Schmerz) gemessen.

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

Positiver Trend im Hinblick auf den Gesundheitszustand Die zur Beurteilung des Gesundheitszustandes genutzte visuelle Analogskala des Fragebogens des EQ-5D und die PGIS zeigen einen Trend zugunsten von Imlunestrant, jedoch ohne statistische Signifikanz.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Positiver Trend bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

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

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

*Unerwünschte Ereignisse**Imlunestrant zeigt ein tolerierbares Sicherheitsprofil*

Für die Teilpopulation a1 zeigt sich insgesamt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades zwischen einer Therapie mit Imlunestrant und einer Therapie mit Fulvestrant/Exemestan. Auf Ebene der SOC und PT nach MedDRA ist jedoch ein Vorteil für

Imlunestrant zu erkennen, bei einem um 69% verringerten Risiko von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) im Vergleich zur Therapie mit Fulvestrant/Exemestan (HR: 0,31 [0,10; 0,89]; $p = 0,023$).

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

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

Mortalität

Statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Imlunestrant

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

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

Morbidität

Verlängertes progressionsfreies Überleben unter Imlunestrant

Für die Teilpopulation b1 zeigt sich eine deutlich verlängerte Zeit bis zum Progress oder Tod im Imlunestrant-Arm im Vergleich zur Therapie mit Fulvestrant/Exemestan. Die mediane Zeit bis zur Progression oder Tod betrug unter Imlunestrant 5,5 Monate und unter Fulvestrant/Exemestan 3,7 Monate. Das Risiko für einen Progress war um 36% reduziert (HR: 0,64 [0,47; 0,88]; $p = 0,005$). Die stratifizierte Sensitivitätsanalyse sowie die supportiv im Anhang 4-G dargestellten Endpunkte progressionsfreies Überleben (gemäß BIRC) und die Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod unterstützen die Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt). Auch in der Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen lässt sich der Vorteil für eine Therapie mit Imlunestrant erkennen, allerdings ohne statistische Signifikanz.

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

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

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

Signifikanter Vorteil: Hinauszögern einer nachfolgenden Chemotherapie unter Imlunestrant

Die Ergebnisse der Studie EMBER-3 zeigen in dem Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in der Teilpopulation b1 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Imlunestrant. Das Risiko für eine nachfolgende Chemotherapie reduzierte sich im Imlunestrant-Arm um 31% gegenüber einer Behandlung mit Fulvestrant/Exemestan (HR: 0,69 [0,48; 0,98]; $p = 0,036$). Der Vorteil hinsichtlich des Hinauszögerns einer Chemotherapie unter der Therapie mit Imlunestrant indiziert eine patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und einer verminderten Lebensqualität, die mit einer Chemotherapie assoziiert sein können [8; 9].

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

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

Signifikant verringertes Risiko einer Progression im ZNS unter Imlunestrant

Brustkrebs ist nach Lungenkrebs die zweithäufigste Ursache für das Auftreten von Metastasen im zentralen Nervensystem [10-12]. Hirnmetastasen führen je nach Lokalisation zu unterschiedlichen klinischen Symptomen, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen können. Bei Hirnmetastasierung werden zudem weitreichende therapeutische Maßnahmen notwendig, die zu einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität und einer kognitiven Verschlechterung führen [13].

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

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

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

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

Positiver Trend im Hinblick auf den Gesundheitszustand

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

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Signifikanter Vorteil in der Rollenfunktion für Patientinnen unter Imlunestrant*

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

*Unerwünschte Ereignisse**Geringeres Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Imlunestrant*

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

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

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Imlunestrant ist gemäß Zulassung indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach einer vorherigen endokrinen Therapie progredient ist [14]. Die primären Therapieziele bei dieser Indikation sind palliativ ausgerichtet, mit dem Fokus auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens bei gleichzeitiger Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität [7; 15-17]. Das Vorhandensein von *ESR1*-Mutationen ist mit einer Therapieresistenz und einer ungünstigeren Prognose verbunden und geht mit einer signifikant kürzeren progressionsfreien Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit einher [18-20]. Zudem nimmt die Prävalenz von *ESR1*-Mutationen mit jeder Therapielinie zu, was die Behandlungsstrategien erheblich erschwert [20].

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

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

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

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

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-142: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation a1: Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, nach Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer (neo-) adjuvanten endokrinen Therapie, bisher keine Behandlung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	gering
Teilpopulation b1: Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, <i>ESR1</i> -mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, mit einer Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie, welche im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgte.	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

Nicht zutreffend.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten 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.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-097.
2. Eli Lilly and Company 2024. Clinical Study Report (CSR) EMBER-3 (J2J-OX-JZLC) - EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Endocrine Therapy.
3. Eli Lilly and Company 2026. AMNOG-konforme Analysen für den Datenschnitt 30. Januar 2025 der Studie EMBER-3 - Grundlage der in Modul 4 dargestellten Analysen.
4. Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., Brandl, T., Huber, B., Henrich, G. & Marten-Mittag, B. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *British journal of cancer*, 91, 504–11.
5. Mehnert, A., Berg, P., Henrich, G. & Herschbach, P. 2009. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*, 18, 1273–80.
6. Dinkel, A. & Herschbach, P. 2018. Fear of Progression in Cancer Patients and Survivors. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, 210, 13–33.
7. Marschner, N., Zacharias, S., Lordick, F., Hegewisch-Becker, S., Martens, U., Welt, A., Hagen, V., Gleiber, W., Bohnet, S., Kruggel, L., Dille, S., Nusch, A., Dörfel, S., Decker, T. & Jänicke, M. 2020. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA network open*, 3, e200643.
8. Giesinger, J. M., Wintner, L. M., Zabernigg, A., Gamper, E. M., Oberguggenberger, A. S., Sztankay, M. J., Kemmler, G. & Holzner, B. 2014. Assessing quality of life on the day of chemotherapy administration underestimates patients' true symptom burden. *BMC Cancer*, 14, 758.
9. Prigerson, H. G., Bao, Y., Shah, M. A., Paulk, M. E., LeBlanc, T. W., Schneider, B. J., Garrido, M. M., Reid, M. C., Berlin, D. A., Adelson, K. B., Neugut, A. I. & Maciejewski, P. K. 2015. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA oncology*, 1, 778–84.
10. Habbous, S., Forster, K., Darling, G., Jerzak, K., Holloway, C. M. B., Sahgal, A. & Das, S. 2021. Incidence and real-world burden of brain metastases from solid tumors and hematologic malignancies in Ontario: a population-based study. *Neuro-oncology advances*, 3, vdaa178.
11. Weil, R. J., Palmieri, D. C., Bronder, J. L., Stark, A. M. & Steeg, P. S. 2005. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *The American journal of pathology*, 167, 913–20.

12. Fox, B. D., Cheung, V. J., Patel, A. J., Suki, D. & Rao, G. 2011. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurgery clinics of North America*, 22, 1–6, v.
13. Wu, A., Colón, G. R. & Lim, M. 2022. Quality of Life and Role of Palliative and Supportive Care for Patients With Brain Metastases and Caregivers: A Review. *Frontiers in neurology*, 13, 806344.
14. European Medicines Agency (EMA) 2026. European Public Assessment Report (EPAR) of Imlunestrant- Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
15. Fietz, T., Tesch, H., Rauh, J., Boller, E., Kruggel, L., Janicke, M., Marschner, N. & Group, T. M. K. 2017. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*, 34, 122–30.
16. Müller, V., Nabieva, N., Haberle, L., Taran, F. A., Hartkopf, A. D., Volz, B., Overkamp, F., Brandl, A. L., Kolberg, H. C., Hadji, P., Tesch, H., Ettl, J., Lux, M. P., Luftner, D., Belleville, E., Fasching, P. A., Janni, W., Beckmann, M. W., Wimberger, P., Hielscher, C., Fehm, T. N., Brucker, S. Y., Wallwiener, D., Schneeweiss, A. & Wallwiener, M. 2018. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*, 37, 154–60.
17. 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.
18. 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.
19. Hermida-Prado, F. & Jeselsohn, R. 2021. The ESR1 mutations: from bedside to bench to bedside. *Cancer Research*, 81, 537–8.
20. 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 research and treatment*, 207, 599–609.
21. European Medicines Agency (EMA) 2020. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 6.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Rapid Report Version 1.1 (Stand: 21. November 2011).

23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie. Eine Standortbestimmung Band 2.
24. Huang Bartlett, C., Mardekian, J., Cotter, M. J., Huang, X., Zhang, Z., Parrinello, C. M. & Bourla, A. B. 2020. Concordance of real-world versus conventional progression-free survival from a phase 3 trial of endocrine therapy as first-line treatment for metastatic breast cancer. *PloS one*, 15, e0227256.
25. Mansfield, C., Botha, W., Vondeling, G. T., Klein, K., Wang, K., Singh, J. & Hackshaw, M. D. 2023. Patient preferences for features of HER2-targeted treatment of advanced or metastatic breast cancer: a discrete-choice experiment study. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*, 30, 23–35.
26. Reinisch, M., Marschner, N., Otto, T., Korfel, A., Stoffregen, C. & Wöckel, A. 2021. Patient Preferences: Results of a German Adaptive Choice-Based Conjoint Analysis (Market Research Study Sponsored by Eli Lilly and Company) in Patients on Palliative Treatment for Advanced Breast Cancer. *Breast care (Basel, Switzerland)*, 16, 491–9.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Capivasertib (Mammakarzinom, ER+, HER2-, PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Vortherapie, Kombination mit Fulvestrant).
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie).
29. Coleman, R. E. 2006. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 12, 6243s–9s.
30. von Moos, R., Costa, L., Gonzalez-Suarez, E., Terpos, E., Niepel, D. & Body, J. J. 2019. Management of bone health in solid tumours: From bisphosphonates to a monoclonal antibody. *Cancer treatment reviews*, 76, 57–67.
31. Coleman, R., Hadji, P., Body, J. J., Santini, D., Chow, E., Terpos, E., Oudard, S., Bruland, Ø., Flamen, P., Kurth, A., Van Poznak, C., Aapro, M. & Jordan, K. 2020. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31, 1650–63.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 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.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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 Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer).
 34. 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). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31, 1623–49.
 35. 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 2018 [Online]. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
 36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. 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 – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom).
 37. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. C. & et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85, 365–76.
 38. McLachlan, S. A., Devins, G. M. & Goodwin, P. J. 1998. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 34, 510–7.
 39. Montazeri, A. 2008. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res*, 27, 32.
 40. Bottomley, A., Aaronson, N. K., European Organisation for, R. & Treatment of, C. 2007. International perspective on health-related quality-of-life research in cancer

- clinical trials: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 5082–6.
41. Groenvold, M., Klee, M. C., Sprangers, M. A. & Aaronson, N. K. 1997. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *Journal of clinical epidemiology*, 50, 441–50.
 42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-).
 43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom; HER2-negativ).
 44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant).
 45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 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) Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt).
 46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 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) Sacituzumab govitecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien).
 47. Fayers, P. M., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., Bottomley, A. & Group, o. b. o. t. E. Q. o. L. 2001. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition).
 48. Cleeland, C. S. 1991. Pain assessment in cancer. In: Osoba, D. (ed.) *Effect of cancer on quality of life*. Boca Raton, FL: CRC Press.
 49. Cleeland, C. S. 2009. The Brief Pain Inventory User Guide.
 50. Castel, L. D., Abernethy, A. P., Li, Y., Depuy, V., Saville, B. R. & Hartmann, K. E. 2007. Hazards for pain severity and pain interference with daily living, with exploration

- of brief pain inventory cutpoints, among women with metastatic breast cancer. *Journal of pain and symptom management*, 34, 380–92.
51. Radbruch, L., Loick, G., Kiencke, P., Lindena, G., Sabatowski, R., Grond, S., Lehmann, K. A. & Cleeland, C. S. 1999. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *Journal of pain and symptom management*, 18, 180–7.
 52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-8-209 Imlunestrant zur Behandlung des ER-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms.
 53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 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).
 54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 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).
 55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 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) Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)).
 56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 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) Momelotinib (Myelofibrose).
 57. International Conference on Harmonisation (ICH) 1998. ICH-E5 Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data.
 58. International Conference on Harmonisation (ICH) 1993. ICH-E7 Studies in support of special populations: geriatrics.
 59. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials.
 60. Food and Drug Administration (FDA) 2018. FDASIA Section 907: Inclusion of Demographic Subgroups in Clinical Trials.
 61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 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.

62. Cox, D. R. 1972. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 34, 187–202.
63. ClinicalTrials.gov (CTgov) 2025. A Study of LY3484356 in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer or Endometrial Cancer (EMBER).
64. ClinicalTrials.gov (CTgov) 2025. A Study of LY3484356 in Chinese Participants With Advanced Breast Cancer.
65. Alva-Bianchi, M., Sánchez-Bayona, R. & Ciruelos, E. 2025. Oral SERDs: Transforming the treatment of advanced breast cancer-Insights from EMBER-3. *Med (New York, N.Y.)*, 6, 100602.
66. 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., García Tinoco, M. L., Sohn, J., Mattar, A., Zhang, Q., Huang, C. S., Hung, C. C., Martinez Rodriguez, J. L., Ruíz Borrego, M., Nakamura, R., Pradhan, K. R., Cramer von Laue, C., Barrett, E., Cao, S., Wang, X. A., Smyth, L. M. & Bidard, F. C. 2025. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 392, 1189–202.
67. ClinicalTrials.gov (CTgov) 2021. A Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant Plus Abemaciclib in Participants With ER+, HER2- Advanced Breast Cancer (EMBER-3) - NCT04975308. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975308>.
68. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2021. 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 - 2021-000079-35. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000079-35/DE>.
69. Clinical Trials Information System (CTIS) 2021. 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 - 2023-506786-63-00. <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506786-63-00?lang=en>.
70. 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*, 76, 103756.

71. Robert Koch-Institut (RKI) 2023. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe.
72. Kurosky, S. K., Mitra, D., Zanolli, G. & Kaye, J. A. 2017. Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Metastatic ER(+)/HER-2(-) Breast Cancer: A Multicountry Retrospective Medical Record Review. *Clin Breast Cancer*.
73. 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 research and treatment*, 141, 507–14.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	05. Februar 2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Imlunestrant"[Title/Abstract] OR "Imlunestrant" [Supplementary Concept]	22
#2	"LY3484356"[Title/Abstract] OR "LY-3484356"[Title/Abstract] OR "LY 3484356"[Title/Abstract]	1
#3	"Inluriyo"[Title/Abstract]	3
#4	#1 OR #2 OR #3	22

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	05. Februar 2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Trials	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Imlunestrant":ti,ab,kw	33
#2	"LY3484356":ti,ab,kw OR "LY-3484356":ti,ab,kw OR "LY 3484356":ti,ab,kw	9
#3	"Inluriyo":ti,ab,kw	0
#4	#1 OR #2 OR #3	39

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	39
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	05. Februar 2026
Suchstrategie	Condition/disease: Intervention/treatment: Imlunestrant OR "LY3484356" OR "LY-3484356" OR "LY 3484356" OR Inluriyo Study type: Interventional
Treffer	15

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05. Februar 2026
Suchstrategie	Imlunestrant OR "LY3484356" OR "LY-3484356" OR "LY 3484356" OR Inluriyo
Treffer	2

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	05. Februar 2026
Suchstrategie	Contain all of these terms: Contain any of these terms: imlunestrant, ly3484356, inluriyo Does not contain any of these terms:
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Treffer im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-143: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in ClinicalTrials.gov)

ClinicalTrials.gov					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Internetadresse	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
1	NCT04188548	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	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04188548	A3 - Vergleichstherapie
2	NCT04647487	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	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04647487	A1 - Patientenpopulation
3	NCT04991766	An Open-label, Two-part Study of the Disposition and Absolute Bioavailability of [¹⁴ C]-LY3484356 in Healthy Females of Non-Childbearing Potential	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04991766	A1 - Patientenpopulation
4	NCT04975308	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	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975308	eingeschlossen

ClinicalTrials.gov					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Internetadresse	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
5	NCT04840888	Evaluation of the Effect of Food, Omeprazole, Itraconazole, and Carbamazepine on the Pharmacokinetics of LY3484356 in Healthy Females of Non-Child-Bearing Potential	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04840888	A1 - Patientenpopulation
6	NCT05514054	EMBER-4: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Adjuvant Imlunestrant vs Standard Adjuvant Endocrine Therapy in Patients Who Have Previously Received 2 to 5 Years of Adjuvant Endocrine Therapy for ER+, HER2- Early Breast Cancer With an Increased Risk of Recurrence	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05514054	A1 - Patientenpopulation
7	NCT05509790	A Phase 1 Study of LY3484356 in Chinese Patients With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05509790	A3 - Vergleichstherapie
8	NCT05509816	The Effect of Repeat Dosing of Imlunestrant on CYP3A Activity in Healthy Women of Non-childbearing Potential	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05509816	A1 - Patientenpopulation
9	NCT05444556	The Effect of Imlunestrant on CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, P-gp, and BCRP Activity and the Effect of P-gp Inhibition on Imlunestrant Pharmacokinetics in Healthy Women of Non-childbearing Potential	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05444556	A1 - Patientenpopulation
10	NCT05440344	Pharmacokinetics of Imlunestrant in Participants With Hepatic Impairment	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05440344	A1 - Patientenpopulation
11	NCT05307705	A Study of LOXO-783 Administered as Monotherapy and in Combination With Anticancer Therapies for Patients With Advanced Breast Cancer and Other Solid Tumors With a PIK3CA H1047R Mutation	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05307705	A5 - Studientyp
12	NCT05768139	First-in-Human Study of STX-478, a Mutant-Selective PI3K α Inhibitor as Monotherapy and in Combination With Other Antineoplastic Agents in Participants With Advanced Solid Tumors	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05768139	A2 - Intervention
13	NCT07287098	preEMBER: A Phase 2, Open-label Study Evaluating Imlunestrant in Premenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07287098	A1 - Patientenpopulation

ClinicalTrials.gov					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Internetadresse	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
14	NCT07191717	Phase II Minimal Residual Disease Study of Selective Estrogen Receptor Degradar Imlunestrant With Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor Abemaciclib in Patients With ER+ Breast Cancer (MIRI)	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07191717	A1 - Patientenpopulation
15	NCT07114601	A Phase 1a/b Multicenter, Open-Label Trial to Evaluate Safety, Tolerability, and Dosimetry of LY4257496, a GRPR-Targeted Radioligand Therapy, in Adults With GRPR-Positive Advanced Solid Tumors (OMNIRAY)	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07114601	A1 - Patientenpopulation

Tabelle 4-144: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in EUCTR)

EUCTR					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Internetadresse	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
1	2019-003581-41	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	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003581-41	A3 - Vergleichstherapie
2	2021-000079-35	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 Neg	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000079-35	eingeschlossen

Tabelle 4-145: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in CTIS)

CTIS					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Internetadresse	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
1	2023-506785-32-00	EMBER: A Study of LY3484356 in Patients with Breast or Other Non-Breast Cancers	2020	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506785-32-00?lang=en	A5 - Studientyp
2	2023-506786-63-00	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	2021	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506786-63-00?lang=en	eingeschlossen

CTIS					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Internetadresse	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
3	2022-501007-28-00	J2J-MC-JZLH EMBER-4: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Adjuvant Imlunestrant vs Standard Adjuvant Endocrine Therapy in Patients who have Previously Received 2 to 5 years of Adjuvant Endocrine Therapy for ER+, HER2-Early Breast Cancer with an Increased Risk of Recurrence	2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-501007-28-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-146 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-146 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Behandlung mit Imlunestrant als kontinuierliche Monotherapie gegenüber einer endokrinen Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes (entweder Fulvestrant oder Exemestan) bzw. Imlunestrant in Kombination mit Abemaciclib in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die EMBER-3-Studie ist eine globale, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit drei Studienarmen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in folgende drei Studienarme unterteilt: • Arm A: Imlunestrant • Arm B: endokrine Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes (Fulvestrant oder Exemestan) • Arm C: Imlunestrant in Kombination mit Abemaciclib
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll vom 15. März 2021 wurde insgesamt viermal angepasst: EMBER-3 Amendment a: 08. Oktober 2021 (vor Behandlungsstart des ersten Patienten) - Hinzufügen des Studienarms C (Imlunestrant + Abemaciclib) - Hinzufügen von Einschlusskriterium 3: Es wird erwartet, dass Patienten zuvor mit einem Cyclin-abhängige Kinase (CDK) 4/6-Inhibitor behandelt wurden, wenn dieser zugelassen und erstattet wurde. Ursprünglich wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 zwischen Arm A und Arm B randomisiert. Arm C wurde in Amendment a hinzugefügt, welches im Oktober 2021 genehmigt wurde, bevor der erste Patient die Behandlung begann. Die Aufnahme in Arm C begann im März 2022. Zu diesem Zeitpunkt waren 122 Patienten in Arm A und Arm B randomisiert worden. Alle drei Studienarme blieben offen, bis die geplante Patientenzahl für Arm A und Arm B erreicht war. Am Ende der Studienaufnahme waren 426 Patienten gleichzeitig zwischen Arm C und Arm A in die Studie eingeschlossen worden. EMBER-3 Amendment b: 17. August 2022 • Primäre und sekundäre Endpunkte wurden aktualisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Der Vergleich des PFS zwischen Arm A und B in der Östrogenrezeptor 1 (<i>ESR1</i>)-Population wurde als primäres Ziel erhoben. • Einschlusskriterium #3 wurde überarbeitet, um es dem Sponsor zu ermöglichen, die Anzahl der Patienten zu begrenzen, die zuvor keinen Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK4/6)-Inhibitor erhalten hatten. EMBER-3 Änderungsantrag c: 11. November 2022 • Die projizierten Hazard Ratios des PFS wurden auf der Grundlage der Phase-III-Ergebnisse für andere orale Selektiver Östrogenrezeptor Degradier (SERD) aktualisiert. Die aktualisierten Prognosen erforderten einen Anstieg der geschätzten Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten in der Studie ○ Die Stichprobengröße für die Arme A und B erhöhte sich von etwa 500 auf 640 Patienten (320 Patienten in jedem Arm). ○ Es wurde hinzugefügt, dass Arm C voraussichtlich etwa 220 Patienten randomisieren wird und gleichzeitig mit den Armen A und B abgeschlossen wird. • Explorative Analysen wurden hinzugefügt, um das PFS und Gesamtüberleben (OS) von Arm C im Vergleich zu Arm A zu bewerten. EMBER-3 Amendment d: 31. Juli 2023 (Finales Protokoll) • Die ursprüngliche Alpha-Zuweisung für die primäre Endpunktanalyse des PFS zwischen den Armen A und B für die Intention to Treat (ITT)-Population und ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) wurde geändert, wobei der Letzteren ein höheres Alpha zugewiesen wurde. Dies basierte auf neuen externen Daten zu oralen SERD bei Brustkrebs.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1) ≥ 18 Jahre 2) Diagnose von ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs: a) Um die Kriterien einer ER-positiven Erkrankung zu erfüllen, muss der ER mittels Immunhistochemie (IHC) nachgewiesen werden, basierend auf den relevanten American Society of Clinical Oncology (ASCO) / College of American Pathologists (CAP)-Richtlinien) b) HER2- definiert als: bei Erstdiagnose oder bei einer nachfolgenden Biopsie zeigt sich keine Überexpression von HER2 durch IHC oder In-situ-Hybridisierung basierend auf den relevanten ASCO/CAP-Richtlinien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Obwohl es gemäß Protokoll nicht erforderlich ist, sollte ein Patient mit einer neuen metastatischen Läsion, wenn möglich, für eine Biopsie in Betracht gezogen werden, um den HER2-Status vor Studieneintritt neu zu bewerten, falls klinisch angezeigt 3) Lokale fortgeschrittene (nicht durch kurative Behandlung operabel) oder metastasierte Erkrankung und Erfüllung eines der folgenden Kriterien (3a-c): <u>Hinweis 1:</u> Es wird erwartet, dass Patienten eine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor erhalten haben, wenn diese Behandlung zugelassen ist und erstattet werden kann. <u>Hinweis 2:</u> Im Verlauf der Studie kann der Sponsor entscheiden, die Aufnahme von Patienten zu begrenzen, die keine vorherige Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor erhalten haben. a) Rezidiv mit Anzeichen einer Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer (neo)adjuvanten Therapie mit einem Aromatasehemmer, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor, ohne Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung <u>Hinweis:</u> Patienten, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss von (neo)adjuvantischem Tamoxifen, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor, ein Rezidiv erleiden, sind nicht teilnahmeberechtigt b) Rezidiv mit Anzeichen von Progression >12 Monate nach Beendigung einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie (endokrine Therapie, Tamoxifen, oder Aromatasehemmer), mit anschließender Progression während oder nach einer endokrinen Erstlinientherapie mit einem Aromatasehemmer, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor <u>Hinweis 1:</u> Patienten sollten nicht während oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie (mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer) ein Rezidiv erlitten haben. <u>Hinweis 2:</u> Patienten dürfen keine andere vorherige Therapie (außer den genannten: Aromatasehemmer, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor) im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben c) De-novo metastasierte Erkrankung, mit anschließender Progression während oder nach einer endokrinen Erstlinientherapie mit einem Aromatasehemmer, allein oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4) Geeignet für eine Behandlung mit endokriner Therapie 5) Wenn weiblich, muss der postmenopausale Status entweder durch chirurgische/natürliche Menopause oder durch Suppression der Ovarialfunktion mit einem Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)-Agonisten wie Goserelin oder Leuprolid (monatlich verabreicht und mindestens 28 Tage vor Tag 1 des Zyklus 1 begonnen) erreicht werden. Hinweis: Patienten, die auf einem weniger häufigen (d.h. 3-monatlichen) GnRH-Agonisten-Verabreichungsplan eingestellt sind, werden zugelassen, wenn der Prüfarzt der Ansicht ist, dass eine angemessene Suppression der Ovarialfunktion basierend auf seriellen Estradiol-Bewertungen vorliegt. Postmenopausal aufgrund chirurgischer/natürlicher Menopause erfordert mindestens eines der folgenden Kriterien: a. vorherige bilaterale Ovariectomie b. Alter ≥ 60 Jahre c. Alter < 60 Jahre, amenorrhöisch seit mindestens 12 Monaten (in Abwesenheit von Chemotherapie, Tamoxifen, Toremifen oder ovariäre Suppression und Follikelstimulierendes Hormon- sowie Estradiolwerte im postmenopausalen Bereich gemäß lokalen Laborgrenzwerten. 6) Wenn weiblich und der postmenopausale Status auf Ovarialunterdrückung zurückzuführen ist, müssen die Patienten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest zu Baseline (innerhalb von 14 Tagen vor Studieneinschluss haben und zustimmen, während der Studie und für 6 Monate (2 Jahre für Patienten, die Fulvestrant erhalten) nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame, medizinisch genehmigte Verhütungsmethoden anzuwenden. 7) Wenn männlich, muss zugestimmt werden, Folgendes zu verwenden: a) Hormonsuppression (mindestens 28 Tage vor Tag 1 des Zyklus 1 begonnen) mit einem GnRH-Agonisten wie Goserelin oder Leuprolid. Hinweis: Patienten, die auf einem weniger häufigen (d.h. 3-monatlichen) GnRH-Agonisten-Verabreichungsplan eingestellt sind, werden zugelassen, wenn der Prüfarzt der Ansicht ist, dass eine angemessene Hormonsuppression vorliegt. b) hochwirksame Methoden der Geburtenkontrolle und während der Studie sowie für mindestens 6 Monate (2 Jahre für Patienten, die Fulvestrant erhalten) nach der letzten Dosis der Studienmedikamente kein Sperma zu spenden, oder für die Dauer, die in den Anforderungen des Landes angegeben ist, je nachdem, was länger ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																												
		8) Vorliegen eines der folgenden gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 a) Messbare Erkrankung b) Nicht messbare Erkrankung, die nur den Knochen betrifft: i) Blastische/sklerotische Knochenläsionen ii) Lytische Knochenläsionen ohne messbare Weichteilkomponente iii) Gemischte lytisch-blastische Knochenläsionen ohne messbare Weichteilkomponente 9) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 oder 1 10) Angemessene Organfunktion, wie in der untenstehenden Tabelle definiert <table><tr><th>System</th><th>Laborwert</th></tr><tr><td colspan="2">Renal</td></tr><tr><td>Serum-Kreatinin oder,</td><td><1,5xULN ODER</td></tr><tr><td>Gemessene Kreatinin-Clearance oder,</td><td>≥50 ml/min</td></tr><tr><td>Berechnete Kreatinin-Clearance</td><td>Siehe Abschnitt 10.5 Appendix 5</td></tr><tr><td colspan="2">Hämatologisch</td></tr><tr><td>ANC</td><td>≥1,5×10⁹/l</td></tr><tr><td>Blutplättchen</td><td>≥100×10⁹/l</td></tr><tr><td>Hämoglobin</td><td>≥9 g/dl</td></tr><tr><td colspan="2"><i>Hinweis:</i> Transfusionen zur Erhöhung des Hämoglobinspiegels eines Patienten oder der Beginn einer Erythropoetin- oder G-CSF-Therapie zur Erfüllung der Aufnahmekriterien sind in den 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments nicht zulässig.</td></tr><tr><td colspan="2">Hepatisch</td></tr><tr><td>Gesamt-Bilirubin</td><td>≤1,5×ULN (Patienten mit Gilbert-Syndrom mit einem Gesamtbilirubin ≤2,0-fachen ULN und direktem Bilirubin innerhalb normaler Grenzen sind zulässig.)</td></tr><tr><td>ALT und AST</td><td>≤3×ULN</td></tr><tr><td colspan="2">Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; G-CSF: Stimulierender Faktor für Granulozytenkolonie; ULN: upper limit of normal.</td></tr></table>	System	Laborwert	Renal		Serum-Kreatinin oder,	<1,5xULN ODER	Gemessene Kreatinin-Clearance oder,	≥50 ml/min	Berechnete Kreatinin-Clearance	Siehe Abschnitt 10.5 Appendix 5	Hämatologisch		ANC	≥1,5×10 ⁹ /l	Blutplättchen	≥100×10 ⁹ /l	Hämoglobin	≥9 g/dl	<i>Hinweis:</i> Transfusionen zur Erhöhung des Hämoglobinspiegels eines Patienten oder der Beginn einer Erythropoetin- oder G-CSF-Therapie zur Erfüllung der Aufnahmekriterien sind in den 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments nicht zulässig.		Hepatisch		Gesamt-Bilirubin	≤1,5×ULN (Patienten mit Gilbert-Syndrom mit einem Gesamtbilirubin ≤2,0-fachen ULN und direktem Bilirubin innerhalb normaler Grenzen sind zulässig.)	ALT und AST	≤3×ULN	Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; G-CSF: Stimulierender Faktor für Granulozytenkolonie; ULN: upper limit of normal.	
System	Laborwert																													
Renal																														
Serum-Kreatinin oder,	<1,5xULN ODER																													
Gemessene Kreatinin-Clearance oder,	≥50 ml/min																													
Berechnete Kreatinin-Clearance	Siehe Abschnitt 10.5 Appendix 5																													
Hämatologisch																														
ANC	≥1,5×10 ⁹ /l																													
Blutplättchen	≥100×10 ⁹ /l																													
Hämoglobin	≥9 g/dl																													
<i>Hinweis:</i> Transfusionen zur Erhöhung des Hämoglobinspiegels eines Patienten oder der Beginn einer Erythropoetin- oder G-CSF-Therapie zur Erfüllung der Aufnahmekriterien sind in den 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments nicht zulässig.																														
Hepatisch																														
Gesamt-Bilirubin	≤1,5×ULN (Patienten mit Gilbert-Syndrom mit einem Gesamtbilirubin ≤2,0-fachen ULN und direktem Bilirubin innerhalb normaler Grenzen sind zulässig.)																													
ALT und AST	≤3×ULN																													
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; G-CSF: Stimulierender Faktor für Granulozytenkolonie; ULN: upper limit of normal.																														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		11) Vorherige Krebstherapien vor der Einnahme des Studienmedikaments abgesetzt und von den akuten Therapieeffekten auf mindestens Grad 1 erholt, mit Ausnahme von verbleibender Alopezie und peripherer Neuropathie, wobei folgende Therapieauswaschzeiten vor der Einnahme des Studienmedikaments erforderlich sind: a) für myelosuppressive Wirkstoffe (z. B. CDK4/6-Inhibitoren): mindestens 21 Tage b) für nicht-myelosuppressive Wirkstoffe (z. B. endokrine Therapie): 7 Tage oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was kürzer ist c) für experimentelle Wirkstoffe: 28 Tage oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was kürzer ist 12) Patienten müssen in der Lage sein, Kapseln/Tabletten zu schlucken 13) Bereitschaft, für die Dauer der Studie teilzunehmen und den Studienverfahren zu folgen 14) Fähigkeit eine unterzeichnete Einverständniserklärung abzugeben, die die Einhaltung der in der Einverständniserklärung und in im Studienprotokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen umfasst <u>Ausschlusskriterien:</u> 15) Vorherige Behandlung mit Chemotherapie (außer neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie), Fulvestrant, einer experimentellen ER-gerichteten Therapie (einschließlich SERD und nicht-SERD), einem Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)-, Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)- oder Protein Kinase B (AKT)-Inhibitor erhalten. Patienten, die unter einer vorherigen Exemestan-Behandlung fortgeschritten sind, dürfen kein Exemestan erhalten, wenn sie der Kontrollgruppe zugeordnet werden. 16) Gegenwärtige Einnahme eines Studienmedikaments oder Teilnahme an anderer medizinischer Untersuchung, die wissenschaftlich oder medizinisch nicht mit dieser Studie kompatibel ist. 17) Inflammatorischer Brustkrebs 18) Patienten mit bekannten pathogenen Keimbahnmutationen, die für eine Behandlung mit einem Poly(ADP-ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor geeignet sind, in Regionen, in denen diese Therapien zugelassen und verfügbar sind, sind für diese Studie nicht geeignet 19) Viszerale Krise, lymphangitische Ausbreitung in der Lunge oder Hinweise auf leptomeningeale Erkrankung. Eine viszerale Krise ist nicht nur das Vorhandensein von viszeralen Metastasen, sondern impliziert eine schwere Organfunktionsstörung, beurteilt durch Symptome und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anzeichen, Laboruntersuchungen und schnelle Krankheitsprogression. 20) Symptomatische oder unbehandelte Hirnmetastasen. Patienten mit behandelten Hirnmetastasen sind für diese Studie geeignet, wenn sie die vorherige Therapie (einschließlich Bestrahlung und/oder Operation) ≥ 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung abgeschlossen haben und mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung keine Kortikosteroide und/oder Antikonvulsiva erhalten, und ihre Erkrankung asymptomatisch und radiologisch stabil für mindestens 28 Tage vor der Randomisierung durch wiederholte Bildgebung ist (wiederholte Bildgebung sollte während des Studien-Screenings durchgeführt werden). 21) Eine größere Operation innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung 22) Großfeld-Strahlentherapie ≤ 4 Wochen (definiert als Beteiligung von $\geq 25\%$ des Knochenmarks) oder eine Kleinfeld-Bestrahlung zur Palliation ≤ 1 Woche vor der Randomisierung. Patienten müssen sich auch von den damit verbundenen Nebenwirkungen solcher Therapien auf Grad 1 oder besser erholt haben (mit Ausnahme von Alopezie) 23) Ernsthafte Herzkrankheit, wie zum Beispiel: a) Herzinsuffizienz b) Herzkrankheit nach New York Heart Association Klasse III/IV c) Instabile Angina pectoris d) Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate e) Valvulopathie, die schwer oder moderat ist oder als klinisch signifikant erachtet wird f) Arrhythmien, die symptomatisch sind oder eine Behandlung erfordern (ausgenommen Patienten mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern) g) Schlaganfall innerhalb der letzten drei Monate h) Eine mittlere QT-Zeit, korrigiert für die Herzfrequenz, von ≥ 470 ms im Screening-Elektrokardiogramm, berechnet mit der Fridericia-Formel an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen i) Baseline-Bradykardie mit einer Ruheherzfrequenz von < 60 Schlägen pro Minute an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen 24) Schwerwiegende vorbestehende Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Teilnahme an dieser Studie ausschließen würden (wie schwere Nierenfunktionsstörung [zum Beispiel geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min], vorbestehende Erkrankung von Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, schwere Dyspnoe in Ruhe oder Sauerstofftherapie erforderlich,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Vorgeschichte einer größeren chirurgischen Resektion des Magens oder Dünndarms, oder vorbestehende Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa oder eine vorbestehende chronische Erkrankung, die zu klinisch signifikanter Diarrhö führt) 25) Vorgeschichte einer anderen Krebserkrankung (ausgenommen Nichtmelanom-Hautkrebs oder Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses), sofern nicht in vollständiger Remission ohne Therapie innerhalb der letzten drei Jahre 26) Erhalt einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation 27) Aktive bakterielle Infektion oder Pilzinfektion oder eine nachweisbare virale Infektion (zum Beispiel Humanes Immundefizienz-Virus oder virale Hepatitis). Ein Screening ist für den Studieneinschluss nicht notwendig 28) Patientinnen, die schwanger sind, stillen oder erwarten, innerhalb der geplanten Studiendauer, beginnend mit dem Screening-Visite bis 180 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention, Kinder zu zeugen oder zu empfangen 29) Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten oder zugelassenen Wirkstoffen, die sich gegen den Receptor activator of nuclear factor kappa B Liganden (RANK-L) richten (wie bspw. Denosumab) <7 Tage vor Randomisierung. 30) Bekannte allergische Reaktion gegen einen der Bestandteile der Studienbehandlung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 195 Standorten in 22 Ländern durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm A: Imlunestrant Imlunestrant: 400 mg einmal täglich (QD) zur gleichen Uhrzeit in 28-tägigen kontinuierlichen Zyklen; oral Arm B: Fulvestrant oder Exemestan nach Wahl des Prüfarztes Fulvestrant: 500 mg (aufgeteilt in zwei 250 mg intramuskuläre Injektionen) an Tag 1 und Tag 15 von Zyklus 1, anschließend an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus beginnend bei Zyklus 2 Exemestan: 25 mg QD in 28-tägigen kontinuierlichen Zyklen; oral Arm C: Imlunestrant + Abemaciclib Imlunestrant: 400 mg QD in 28-tägigen kontinuierlichen Zyklen; oral Abemaciclib: 150 mg zweimal täglich (BD) in 28-tägigen kontinuierlichen Zyklen; oral

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Patienten wurden angewiesen, mindestens eine Stunde vor und mindestens zwei Stunden nach der Verabreichung von Imlunestrant keine Nahrung zu sich zu nehmen. Studieninterventionen wurden entsprechend den Anforderungen des Landes gekennzeichnet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das primäre Zielkriterium der Studie ist das von den Prüfarzten bewertete PFS. Das PFS wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod aus jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression unter Verwendung der RECIST Version 1.1 Kriterien. - Vom Prüfarzt bewertetes PFS (zwischen Arm A und Arm B) in der ITT-Population - Vom Prüfarzt bewertetes PFS (zwischen Arm A und Arm B) in der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) - Vom Prüfarzt bewertetes PFS (zwischen Arm C und Arm A) in der ITT-Population <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Gesamtüberleben zwischen Arm A und Arm B in der ITT-Population • Gesamtüberleben zwischen Arm A und Arm B in der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) • Gesamtüberleben zwischen Arm C und Arm A in der ITT-Population • Objektive Ansprechrates (gemäß Prüfarzt) • Dauer des Ansprechens (gemäß Prüfarzt) • Klinische Nutzenrate (gemäß Prüfarzt) • PFS gemäß verblindetem Review-Komitee (BIRC) • Sicherheit und Verträglichkeit einschließlich, aber nicht beschränkt auf unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Todesfälle und klinische Laboranomalien gemäß National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 • Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung des "stärksten Schmerzes", gemessen mit der numerischen Bewertungsskala (NRS) zum stärksten Schmerz • Plasmakonzentrationen von Imlunestrant und Abemaciclib <u>Explorative Zielkriterien:</u> • Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen • Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, definiert als pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression, Bestrahlung des Knochens oder Operation am Knochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zur Chemotherapie • Chemotherapie freies Überleben • Zeit bis zur symptomatischen Fraktur • Krankheitsprogression in der nächsten Behandlungslinie oder Tod (PFS2) • Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance Status ≥ 2 <u>Patientenberichtete Endpunkte:</u> • European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) IL19-körperliche Funktion • EORTC QLQ-C30 • European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EQ-5D) • Patientenberichtete Endpunkte nach den CTCAE (PRO-CTCAE) Item für Diarrhö • PRO-CTCAE Item für Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle • Patient's Global Impression of Severity (PGI-S) • mBPI-sf Um genaue, vollständige und zuverlässige Daten sicherzustellen, stellte der Sponsor oder dessen Vertreter allen Prüfern und Studienkoordinatoren eine Schulung zur Einarbeitung zur Verfügung. Schulungsmaterialien zu dem Protokoll, den Case Report Forms (CRF) und den Studienmaterialien wurden bereitgestellt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment a: 08. Oktober 2021 - Die Zielkriterien wurden für den neuen Studienarm C hinzugefügt Amendment b: 17. August 2022 - Hinzugefügen von progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben in der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Patienten der EMBER-3-Studie werden im Verhältnis 1:1:1 auf die Arme A, B und C randomisiert, bis die Zielgruppengröße für die Arme A und B (insgesamt ca. 640 Patienten) erreicht ist. Arm C wurde durch eine Protokolländerung erst nach der ersten Patienten-Visite für die Arme A und B hinzugefügt, wobei alle Arme gleichzeitig geschlossen werden. Vor der Implementierung der Änderung werden Patienten nur zwischen Arm A und B randomisiert, anschließend erfolgt die Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 zwischen allen drei Armen. Um die Typ-I-Fehlerquote von 0,025 (einseitig) zu kontrollieren, wird zum Testen der drei PFS-Hypothesen (H) und der drei OS-Hypothesen, der grafische Ansatz (nach Bretz et al. 2009; Mauer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und Bretz 2013) verwendet. Das Alpha-Niveau wird zunächst zwischen den Hypothesen H1 (PFS zwischen Arm A und B in der ITT-Population) und H2 (PFS zwischen Arm A und B in der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) aufgeteilt, wobei H1 mit einem Alpha von 0,005 und H2 mit einem Alpha von 0,02 getestet wird. H3 (PFS zwischen Arm C und A in der ITT-Population) und die OS-Hypothesen erhalten zunächst ein Alpha von 0. Die erste primäre Hypothese (H1) wird nach 480 Ereignissen in Arm A und B analysiert. Bei einem Hazard Ratio (HR) von 0,74 ergibt dies eine Power von mindestens 76% bei einem Alpha von 0,005 und 91% bei einem Alpha von 0,025. Die mediane PFS von Arm B wird auf 4,3 Monate geschätzt, was einer Verbesserung von 1,5 Monaten entspricht. Die zweite primäre Hypothese (H2) wird nach 192 Ereignissen in der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) analysiert. Bei einem HR von 0,57 ergibt dies eine Power von 97%, wobei die mediane PFS von Arm B auf 3,6 Monate geschätzt wird, was einer Verbesserung von 2,7 Monaten entspricht. Die Power und Fallzahl für die dritte primäre Hypothese (H3) basieren auf einem einseitigen Alpha-Niveau von 0,025, unter der Annahme, dass sowohl H1 als auch H2 abgelehnt werden. Die Analysepopulation für H3 umfasst die Patienten, die ab Inkrafttreten von Amendment a in die Arme A oder C randomisiert wurden (concurrent Population). Die H3 wird nach 248 Ereignissen zwischen Arm A und C analysiert. Bei einem HR von 0,7 ergibt dies eine Power von mindestens 80%. Die mediane PFS von Arm A wird auf 5,8 Monate geschätzt, was einer Verbesserung von 2,5 Monaten entspricht. Insgesamt sollen ca. 220 Patienten in Arm C eingeschlossen werden, wobei 440 Patienten gleichzeitig auf Arm A und C randomisiert werden. Die Gesamtzahl der Patienten wird auf 860 geschätzt, wobei 320 Patienten jeweils in Arm A und B und 220 Patienten in Arm C eingeschlossen werden. Die Einschlussrate steigt monatlich an, und Arm C wird sechs Monate nach der ersten Patienten-Visite in die Studie aufgenommen. Die Stichprobengröße wurde in EAST Version 6.5 kalkuliert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Geplante Interimsanalysen: <u>Sicherheits-Interimsanalysen</u> Eine frühe Sicherheitsanalyse wird durchgeführt, nachdem etwa 100 Patienten auf alle Arme randomisiert wurden und die Möglichkeit hatten, für einen Zyklus behandelt zu werden. Wenn ein signifikanter Sicherheitshinweis identifiziert wird, kann das Datenüberwachungskomitee (DMC) eine Protokolländerung, die Beendigung der Aufnahme oder die Beendigung der Studienbehandlung empfehlen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Wirksamkeits-Interimsanalysen</u> Eine Interimsanalyse ist für den primären Endpunkt des PFS zwischen Arm A und Arm B in der ITT-Population geplant, wenn etwa 192 der 480 Ereignisse (jeweils 40% Informationsanteile pro Arm) in der Analysepopulation beobachtet wurden. Der Hauptzweck dieser Interimsanalyse besteht darin, die Studie frühzeitig beenden zu können. Dies erfolgt auf Empfehlung des DMC bei einer Hazard Ratio >1,128. Eine weitere Interimsanalyse wurde für das PFS zwischen Arm C und Arm A geplant, wenn ungefähr 100 der 248 Ereignisse (40% Informationsanteile pro Arm) in der Analysepopulation beobachtet wurden. Der Zweck der Interimsanalyse besteht darin, den Vergleich der Studie für Arm C versus Arm A frühzeitig aufgrund von Futilität zu beenden. Die Beta-Spending Funktion wird durch die Gamma-Familie bestimmt. Unter der Annahme, dass das einseitige Alpha-Niveau von 0,025 für die Prüfung dieses Endpunkts verwendet wird, sollte das DMC empfehlen, die Studie (für Arm C vs. Arm A) aufgrund von Futilität zu beenden, wenn das Hazard Ratio >1,126 ist. Durchgeführte Interimsanalysen Interimsanalysen zur Sicherheit und Futilität wurden unter der Leitung eines unabhängigen DMC durchgeführt, welches unverblindete Daten überprüfte, die vom unabhängigen Statistischen Analysezentrum vorbereitet wurden. Es wurden keine Wirksamkeits-Interimsanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	In der Studie wurde die Randomisierung mithilfe einer computergenerierten Zufallssequenz durchgeführt, die über das interaktiven Web Response System (IWRS) verwaltet wurde
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden stratifiziert nach: • vorheriger Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) • Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja vs. nein) (viszeral umfasst Lungen-, Leber-, Gehirn-, Pleura- und Peritonealbeteiligung) • Region (Ostasien vs. Nordamerika/Westeuropa vs. andere).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Die Zuteilung der Behandlung war offen, was bedeutet, dass sowohl die Patienten als auch das Personal an den Studienorten über die Behandlungszuweisungen informiert waren. Es gab keine Maßnahmen zur Geheimhaltung der Behandlungsfolge.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	In der Studie wurde die Randomisierung mithilfe einer computergenerierten Zufallssequenz durchgeführt, die über das IWRS verwaltet wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Patienten (a), diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten (b), und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten (c) nicht verblindet waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Eine Verblindung der Studienmedikation liegt demnach nicht vor.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: Wirksamkeitsanalysen basieren auf der ITT-Population. Diese beinhaltet alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden. Die Patientinnen werden entsprechend ihrer Randomisierung behandelt. Sicherheitsanalysen basieren auf der Safety-Population. Diese beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben. Analysepopulation für Arm A vs. Arm B in der ITT- Population: Alle Patienten, die auf Arm A und Arm B randomisiert wurden (N~640)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Analysepopulation für Arm A vs. Arm B in der ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation): Die Teilmenge der Patienten mit nachgewiesener <i>ESR1</i>-Mutation in der Analysepopulation für Arm A vs. Arm B in der ITT-Population - Analysepopulation für Arm C vs. Arm A in der ITT-Population: Patienten, die gleichzeitig auf Arm A und Arm C randomisiert wurden (N~440) <u>Primäre Zielkriterien:</u> PFS wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Vergleich der PFS-Kurven zwischen den Behandlungsarmen erfolgt als primäre Analyse mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests, der nach den Randomisierungsstrata stratifiziert ist. Der Behandlungseffekt wird durch das Hazard Ratio mit den entsprechenden 95%-KI geschätzt, unter Verwendung des stratifizierten Cox-proportionalen Hazard-Modells [62], mit der Behandlung als einzige Kovariate, stratifiziert nach den Randomisierungsstrata. <u>Generelle Methoden</u> Zur Anpassung an multiples Testen und die Typ-I-Fehlerquote von 0,025 (einseitig) zu kontrollieren, wird ein grafischer Ansatz verwendet, um die drei primären PFS-Endpunkte und die drei wichtigsten sekundären Endpunkte für das Gesamtüberleben zu testen. Darüber hinaus werden die Lan-DeMets-Stoppgrenzen (O'Brien-Fleming-Typ) verwendet, um die Grenzen für die Interims- und finalen Analysen von PFS und OS abzuleiten, um die Typ-I-Fehlerquote zu kontrollieren. Kontinuierliche Variablen werden mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst (d.h. Anzahl der Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum). Kategoriale Variablen werden nach Häufigkeit und dem entsprechenden Prozentsatz zusammengefasst. Die Endpunkte PFS und OS werden gemäß dem grafischen Ansatz getestet. Alle anderen Tests der Behandlungseffekte werden auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt, sofern nicht anders angegeben, und alle Konfidenzintervalle (KI) werden auf einem zweiseitigen 95%-Niveau angegeben. Die Annahmen für jede statistische Methode werden überprüft. Bei Verletzung der Annahmen können alternative statistische Methoden verwendet werden. Die statistischen Analysen werden mittels SAS Software (SAS, Version 9.2 oder höher) durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																
		Datenschnitte: <table><tr><th>Datenschnitt</th><th>Definition</th></tr><tr><td>Finaler Datenschnitt des primären Endpunktes (PFS) 24. Juni 2024 Entspricht gleichzeitig OS-Interimsanalyse 1</td><td> - ITT-Population (Arm A vs. Arm B): nach 480 PFS-Ereignissen - ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) (Arm A vs. Arm B): nach 192 PFS-Ereignissen - ITT-Population (Arm C vs. Arm A): nach 248 PFS-Ereignissen </td></tr><tr><td>OS-Interimsanalyse 2 30. Januar 2025</td><td> 30. Januar 2025 (6 Monate nach der finalen PFS-Analyse) </td></tr><tr><td>OS-Interimsanalyse 3 18. August 2025</td><td> - ITT-Population (Arm A und Arm B)*: Nach ca. 255 OS-Ereignissen </td></tr><tr><td>OS-Interimsanalyse 4 (noch nicht erfolgt)</td><td> - ITT-Population (Arm A und Arm B)*: Nach ca. 285 OS-Ereignissen </td></tr><tr><td>OS-Interimsanalyse 5 (noch nicht erfolgt)</td><td> - ITT-Population (Arm A und Arm B)*: Nach ca. 330 OS-Ereignissen </td></tr><tr><td>Finale OS-Analyse (noch nicht erfolgt)</td><td> - ITT-Population (Arm A vs. Arm B): nach 390 OS-Ereignissen - ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) (Arm A vs. Arm B): nach 155 OS-Ereignissen - ITT-Population (Arm C vs. Arm A): nach 260 OS-Ereignissen </td></tr><tr><td colspan="2"> *Jede OS-Interimsanalyse erfolgt auch für Arm A vs. Arm B (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) und für Arm C vs. Arm A in der ITT-Population, sofern die Ereigniszahl für die finale OS-Analyse noch nicht erreicht wurde. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor 1; ITT: Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben </td></tr></table>	Datenschnitt	Definition	Finaler Datenschnitt des primären Endpunktes (PFS) 24. Juni 2024 Entspricht gleichzeitig OS-Interimsanalyse 1	- ITT-Population (Arm A vs. Arm B): nach 480 PFS-Ereignissen - ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) (Arm A vs. Arm B): nach 192 PFS-Ereignissen - ITT-Population (Arm C vs. Arm A): nach 248 PFS-Ereignissen	OS-Interimsanalyse 2 30. Januar 2025	30. Januar 2025 (6 Monate nach der finalen PFS-Analyse)	OS-Interimsanalyse 3 18. August 2025	ITT-Population (Arm A und Arm B)*: Nach ca. 255 OS-Ereignissen	OS-Interimsanalyse 4 (noch nicht erfolgt)	ITT-Population (Arm A und Arm B)*: Nach ca. 285 OS-Ereignissen	OS-Interimsanalyse 5 (noch nicht erfolgt)	ITT-Population (Arm A und Arm B)*: Nach ca. 330 OS-Ereignissen	Finale OS-Analyse (noch nicht erfolgt)	- ITT-Population (Arm A vs. Arm B): nach 390 OS-Ereignissen - ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) (Arm A vs. Arm B): nach 155 OS-Ereignissen - ITT-Population (Arm C vs. Arm A): nach 260 OS-Ereignissen	*Jede OS-Interimsanalyse erfolgt auch für Arm A vs. Arm B (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) und für Arm C vs. Arm A in der ITT-Population, sofern die Ereigniszahl für die finale OS-Analyse noch nicht erreicht wurde. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor 1; ITT: Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben	
Datenschnitt	Definition																	
Finaler Datenschnitt des primären Endpunktes (PFS) 24. Juni 2024 Entspricht gleichzeitig OS-Interimsanalyse 1	- ITT-Population (Arm A vs. Arm B): nach 480 PFS-Ereignissen - ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) (Arm A vs. Arm B): nach 192 PFS-Ereignissen - ITT-Population (Arm C vs. Arm A): nach 248 PFS-Ereignissen																	
OS-Interimsanalyse 2 30. Januar 2025	30. Januar 2025 (6 Monate nach der finalen PFS-Analyse)																	
OS-Interimsanalyse 3 18. August 2025	ITT-Population (Arm A und Arm B)*: Nach ca. 255 OS-Ereignissen																	
OS-Interimsanalyse 4 (noch nicht erfolgt)	ITT-Population (Arm A und Arm B)*: Nach ca. 285 OS-Ereignissen																	
OS-Interimsanalyse 5 (noch nicht erfolgt)	ITT-Population (Arm A und Arm B)*: Nach ca. 330 OS-Ereignissen																	
Finale OS-Analyse (noch nicht erfolgt)	- ITT-Population (Arm A vs. Arm B): nach 390 OS-Ereignissen - ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) (Arm A vs. Arm B): nach 155 OS-Ereignissen - ITT-Population (Arm C vs. Arm A): nach 260 OS-Ereignissen																	
*Jede OS-Interimsanalyse erfolgt auch für Arm A vs. Arm B (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) und für Arm C vs. Arm A in der ITT-Population, sofern die Ereigniszahl für die finale OS-Analyse noch nicht erreicht wurde. Abkürzungen: ESR1: Östrogenrezeptor 1; ITT: Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben																		
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen von PFS und OS werden für potenzielle prognostische Subgruppenvariablen durchgeführt, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: - Alle Baseline-Stratifizierungsfaktoren <i>ESR1</i>-Mutationsstatus (Mutation nachgewiesen vs. Mutation nicht nachgewiesen) für die Analysen, die Arm A vs. Arm B und Arm C vs. Arm A in der ITT-Population vergleichen - Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein) - Erkrankung zu Baseline, die nur die Knochen betrifft (ja vs. nein) - Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) - Region (Nordamerika, Europa, Asien und andere)																

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Ethnie (kaukasisch, asiatisch und andere) - Progesteronrezeptor-Status (positiv vs. negativ) - Baseline ECOG-PS (0 vs. 1) - Anzahl der betroffenen Lokalisationen (1 vs. 2 vs. ≥ 3) - Geplante Verwendung der endokrinen Therapie in der Kontrollgruppe (Fulvestrant vs. Exemestan) - Endokrine Resistenz (primär vs. sekundär) - Vorheriger CDK4/6-Inhibitor (ja vs. nein) - Wenn ja, Setting (adjuvant vs. metastatisch) - Wenn ja, und vorheriger CDK4/6-Inhibitor im metastatischen Setting erhalten, Dauer des vorherigen CDK4/6-Inhibitors (≥ 12 Monate vs. < 12 Monate) - Art des vorherigen CDK4/6-Inhibitors (Palbociclib vs. Ribociclib vs. Abemaciclib vs. Dapiciclib) - HER2-Status (niedrig [IHC 1+ und IHC 2+] vs. negativ [IHC=0]) - Vorherige Therapien, zum Beispiel Subgruppenvariablen, die gemäß den Einschlusskriterien 3a-c im Protokoll abgeleitet wurden, falls als angemessen erachtet - Patient mit Fortschreiten während oder innerhalb von 12 Monaten nach adjuvanter Behandlung (siehe 3a) - Patient mit Fortschreiten mehr als 12 Monate nach Abschluss der (neo)adjuvanten Behandlung mit anschließendem Fortschreiten nach nur einer Therapielinie (siehe 3b) - Patient mit de-novo metastasierter Erkrankung mit anschließendem Fortschreiten nach nur einer Therapielinie (siehe 3c) Post hoc erhobene Subgruppen - Menopausenstatus (postmenopausal vs. prämenopausal) - Lebermetastasen (ja vs. nein) - Therapielinie im fortgeschrittenen Setting (Erste Linie vs. zweite Linie)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Insgesamt wurden 874 Patienten eingeschlossen: ITT-Population:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Arm A (Imlunestrant) a) n=331 b) n=326 c) n=331 Arm B (endokrine Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes) a) n=330 b) n=324 (Fulvestrant: n=292, Exemestan: n=32) c) n=330 Arm C (Imlunestrant + Abemaciclib) a) n=213 b) n=209 c) n=213 ITT-Population (Patientinnen mit <i>ESR1</i>-Mutation) Arm A (Imlunestrant) n=138 n=137 n=138 Arm B (endokrine Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes) n=118 n=117 n=118 Arm C (Imlunestrant + Abemaciclib) n=67 n=66 n=67
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-153
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten	<u>Zeitraum des Studieneinschlusses</u> 15. Oktober 2021 (Studienbeginn erster Patient) 01. November 2023 (letzter Patient in die Studie eingeschlossen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und der Nachbeobachtung	<u>Nachbeobachtungszeit</u> Langzeit-Follow-up in der Studie erfolgt ca. alle 12 Wochen bis zum Tod des Patienten oder bis zum Abschluss der gesamten Studie
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Ende der Studie ist das Datum der letzten Visite oder des letzten geplanten Verfahrens für den letzten Patienten. Die Studie wird als abgeschlossen betrachtet (das heißt, die wissenschaftliche Bewertung wird abgeschlossen sein [Studienabschluss]), nachdem die endgültigen Daten zum Gesamtüberleben ausgewertet wurden.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

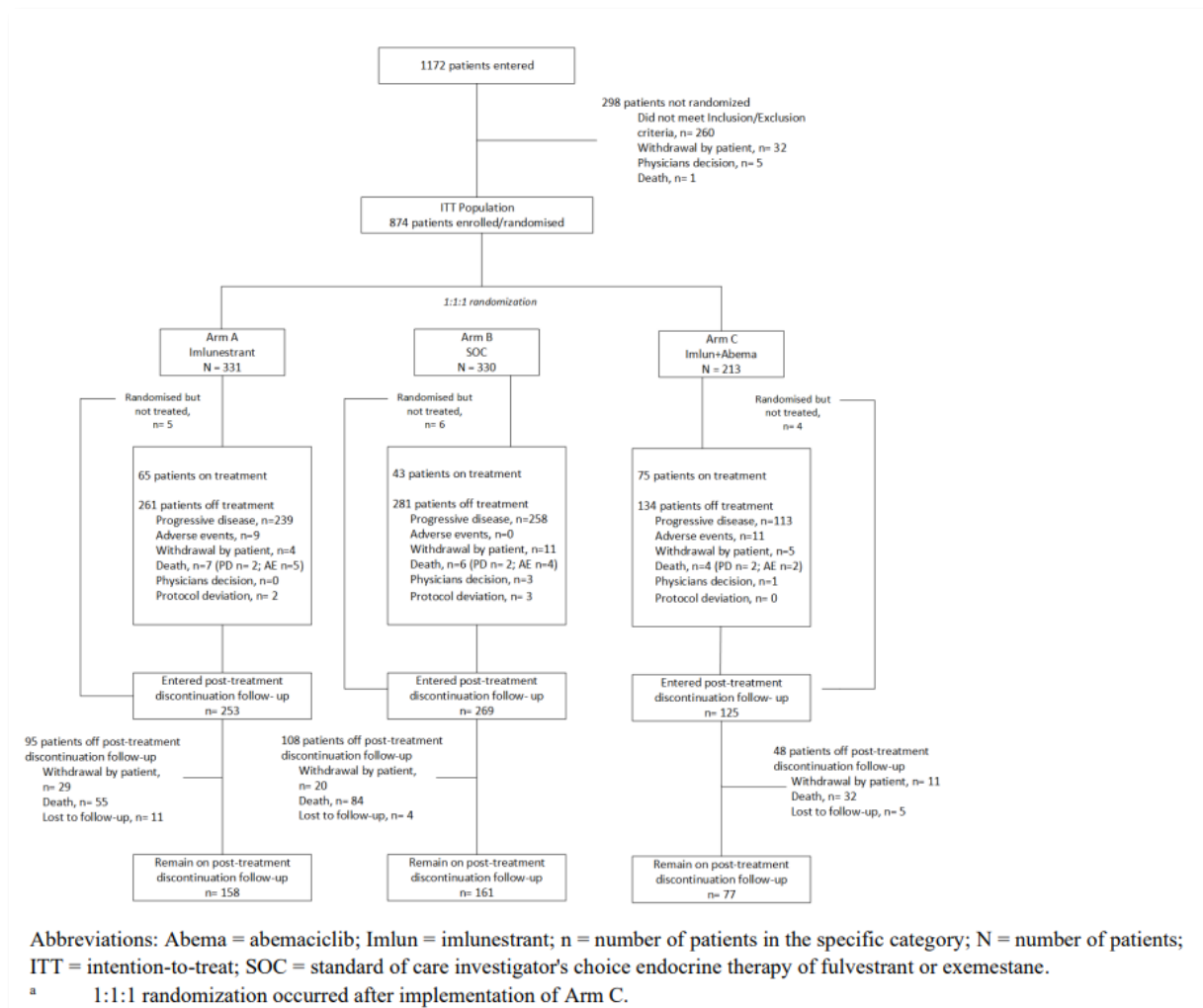


Abbildung 4-153: Patientendisposition der Studie EMBER-3

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMBER-3

Studie: EMBER-3**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report EMBER-3 (J2J-OX-JZLC)	A
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	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie EMBER-3 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Studie, bei der die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet sind.Quelle: A

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Studie, bei der die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet sind.Quelle: A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert anhand eines computergestützten interaktiven Web Response Systems (IWRS). Dadurch wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Patienten und das behandelnde Personal nicht verblindet. Daher wird das Verzerrungspotenzial der EMBER-3-Studie insgesamt als hoch eingestuft.

Quelle: A

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Studie, bei der die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet sind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Todesfälle sind grundsätzlich objektive Ereignisse, die nicht durch subjektive Einflussfaktoren verzerrt sind. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

- Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)
- Progressionsfreies Überleben (gemäß BIRC)
- Zeit bis zur Progression während der nächsten Therapielinie oder Tod

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Studie, bei der die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet sind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Zeit bis zum Progress der Knochenmetastasen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Studie, bei der die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet sind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

- **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Studie, bei der die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet sind.

- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Zeit bis zur Progression im ZNS

- **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Studie, bei der die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet sind.

- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Symptomatik

- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)
- mBPI-sf (stärkster Schmerz)
- PRO-CTCAE Item Diarrhö und Item Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Studie, bei der die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet sind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Gesundheitszustand

- EQ-5D VAS
- PGI-S

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Studie, bei der die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet sind.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)
- EORTC IL19

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Studie, bei der die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet sind.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**13. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die EMBER-3-Studie ist eine randomisierte, offene Studie, bei der die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet sind.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen zu Modul 4A (Datenschnitt 30. Januar 2025 der Studie EMBER-3)

**Anhang 4-H: Vollständige AMNOG-konforme Analysen für den Datenschnitt
24. Juni 2024 der Studie EMBER-3**

**Anhang 4-I: Vollständige AMNOG-konforme Analysen für den Datenschnitt
18. August 2025 der Studie EMBER-3**