Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

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

Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1 Mutation, nach min. 1 Vortherapie)

Vom 2. Mai 2024

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3
1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 27
4. Verfahrensablauf ... 27
5. Beschluss ... 29
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 44
B. Bewertungsverfahren ... 53
1. Bewertungsgrundlagen ... 53
2. Bewertungsentscheidung ... 53
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 53
2.2 Nutzenbewertung ... 53
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 54
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 55
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 61
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 62
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 62
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 64
5.1 Stellungnahme der Stemline Therapeutics B.V. ... 64

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)....114

5.3 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH....144

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH....150

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG....155

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)....164

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)....194

5.8 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH....206

5.9 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH....210

5.10 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)....218

D. Anlagen....225

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung....225

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie....243

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Elacestrant am 2. November 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 31. Oktober 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Elacestrant nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elacestrant (Orserdu) gemäß Fachinformation

ORSERDU wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.05.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) <u>Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elacestrant als Monotherapie:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

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

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

b) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elacestrant als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen,
- Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon,
- Fulvestrant

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Elacestrant, sind für das vorliegende Anwendungsgebiet die Antiöstrogene Tamoxifen, Toremifen, Fulvestrant; die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol; der steroidale Aromatasehemmer Exemestan; die Gestagene Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat, die Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga Leuprorelin und Goserelin; die Proteinkinase-Inhibitoren Everolimus, Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sowie die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib sowie der PI3K-Inhibitor Alpelisib zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich sowohl die operative Resektion und/oder Strahlentherapie als auch die Ovarektomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Abemaciclib: Beschluss vom 02.05.2019, 03.09.2020 und 19.05.2022
- Alpelisib: Beschluss vom 18.02.2021
- Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020
- Palbociclib: Beschluss vom 18.05.2017, 22.03.2019 und 15.12.2022
- Ribociclib: Beschluss vom 04.07.2019 und 20.08.2020
- Talazoparib: Beschluss vom 20.11.2020

zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der

Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor laut vorliegender Evidenz nicht in Betracht kommt. Daher wurden CDK4/6-Inhibitoren für Patientinnen und Patienten, die bereits eine Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor erhalten haben, nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und insbesondere keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer notwendigen, schnellen Remission besteht. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

Es wird zudem vorausgesetzt, dass in Bezug auf die in der vorausgegangenen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattfindet.

Zudem wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation, für die eine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt, eine Behandlung mit Elacestrant nicht angezeigt ist.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl Frauen wie auch Männer, weshalb bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Differenzierung nach Geschlecht (Frauen/Männer) in den Patientenpopulationen vorgenommen wird:

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

In der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie wird in nationalen wie internationalen Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. Patientinnen, welche bereits eine Vortherapie mit einer Chemotherapie erhalten haben, kann gemäß Leitlinien ebenfalls eine endokrine Therapie angeboten werden. Insgesamt werden bei Progression der Erkrankung nach endokriner Therapie als mögliche Behandlungsoptionen Antiöstrogene, Östrogenrezeptor-Antagonisten, Aromatasehemmer und der mTOR-Inhibitor Everolimus genannt. Die vorliegende Evidenz für die ebenfalls zugelassenen Gestagene wird in Relation zu den weiteren Behandlungsoption nicht als ausreichend erachtet, um diese als eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die Einschränkung auf Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist bei Everolimus in Kombination mit Exemestan spiegelt den Zulassungsstatus wider.

Die Zulassungen von Fulvestrant sowie von Letrozol und Exemestan sehen einen Einsatz im Anwendungsgebiet nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung

vor. Dementsprechend stellt der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan insbesondere nach einer vorangegangenen Aromatasehemmerbehandlung eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.

Aus den vorliegenden Leitlinien[2,3] geht hervor, dass im Rahmen der endokrinen Therapie des fortgeschrittenen HR-positiven Mammakarzinoms ein Wechsel der eingesetzten Substanzklasse als ein essentieller Bestandteil des Therapiealgorithmus empfohlen wird. Vor diesem Hintergrund hat der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie konkret auf einen Wechsel der endokrinen Therapie unter Nennung der entsprechenden Wirkstoffe abgestellt.

Im Fall der Vortherapie mit einem Aromatasehemmer ist laut Leitlinien[2,3] die Umstellung auf eine Therapie mit einem Antiöstrogen bzw. einem Östrogenrezeptorantagonisten adäquat. Diesbezüglich geht aus den vorliegenden Leitlinien konkret hervor, dass die Anwendung von Fulvestrant explizit auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellt. Dieser Sachverhalt wurde auch in den von medizinischen Sachverständigen eingebrachten Stellungnahmen bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren des G-BA vorgetragen.

Auch bezüglich der Anwendung der Aromatasehemmer Letrozol und Exemestan geht aus den vorliegenden Leitlinien[2] hervor, dass bezüglich des Therapiealgorithmus im vorliegenden Anwendungsgebiet auch explizit der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidalen auf einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder vice versa empfohlen wird.

Für den Indikationsbereich nach einer Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer ist somit eine Monotherapie mit dem steroidalen Aromatasehemmer Exemestan angesichts der Leitlinienempfehlungen[2] adäquat. Eine dementsprechende Umsetzung wäre auch mit der zugelassenen Therapieoption Everolimus in Kombination mit Exemestan nicht vollumfänglich möglich, da diese laut Zulassung wiederum nur für eine eingeschränkte Patientenpopulation angezeigt ist.

Weiter ist zu berücksichtigen, dass auch für den Indikationsbereich konkret nach einer möglichen Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor die Anwendung einer (erneuten) Therapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse als wenig plausibel im Sinne des Regelfalls erachtet wird. Dies gilt ebenfalls für den Indikationsbereich nach einer Vortherapie mit einem steroidalen Aromatasehemmer in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor bezüglich einer (erneuten) Therapie mit dem steroidalen Aromatasehemmer Exemestan.

Insgesamt ist für die Patientengruppe der postmenopausalen Frauen der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan für den Indikationsbereich nach einer Vortherapie

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

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

mit einer anderen endokrinen Therapie als Antiöstrogene, insbesondere nach einer Vortherapie mit Aromatasehemmern, gegenüber den zugelassenen endokrinen Therapien regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel auch in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diesen Indikationsbereich als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

b) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung; die Inzidenz beträgt ca. 0,5 – 1 % aller diagnostizierten Brustkrebsfälle. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen.

Die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant sowie Aromatasehemmer + GnRH-Analogon werden in den Leitlinien[2,3,4] für die Patientengruppe der Männer empfohlen. Aromatasehemmer und Fulvestrant sind im Anwendungsgebiet jedoch nur für Frauen zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz der Aromatasehemmer und von Fulvestrant in der Patientengruppe der Männer eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.

Hinsichtlich des zugelassenen Wirkstoffs Tamoxifen ist davon auszugehen, dass der weit überwiegende Anteil der Patienten eine Behandlung mit Tamoxifen bereits in einem früheren Krankheitsstadium bzw. früher innerhalb der Therapiesequenz erhalten hat.

Aus den vorliegenden Leitlinien geht zudem hervor, dass im Rahmen der endokrinen Therapie des fortgeschrittenen HR-positiven Mammakarzinoms ein Wechsel der eingesetzten Substanzklasse als ein essentieller Bestandteil des Therapiealgorithmus empfohlen wird.

Zudem ist auf Grundlage der vorliegenden Evidenz davon auszugehen, dass erneute Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor nicht in Betracht kommt.

Somit ist für die Patientengruppe der Männer im beschriebenen Indikationsbereich der Einsatz von Fulvestrant sowie von Aromatasehemmern + GnRH-Analogon gegenüber Tamoxifen regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Somit ist es sachgerecht, die zulassungsüberschreitende Anwendung der voranstehend genannten Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Elacestrant wie folgt bewertet:

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

   a1) Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie

      Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   a2) Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien

      Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie EMERALD vor. In der laufenden, offenen Phase III-Studie EMERALD wird Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan verglichen. Die Studie wird seit Mai 2019 in 150 Zentren in Australien, Asien, Europa und Amerika durchgeführt.

In die Studie wurden postmenopausale Frauen sowie Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, deren Erkrankung nach 1 oder 2 endokrinen Therapielinien, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist, eingeschlossen. Für diese Patientinnen und Patienten musste weiterhin eine endokrine Therapie angezeigt sein und sie durften max. 1 Chemotherapie-Linie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium erhalten haben. Weitere Voraussetzungen waren ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 und das Fehlen symptomatischer viszeraler Metastasen.

Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie EMERALD wurden auch Patientinnen mit bilateraler Ovariektomie in die Studie eingeschlossen. In der ESR1-mut-Population sind 46 Patientinnen (20,2 %) enthalten, die aufgrund einer bilateralen Ovariektomie als postmenopausal eingeschlossen wurden.

Im Rahmen des Screenings wurde eine vorhandene aktivierende ESR1-Mutation bestimmt. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit und ohne ESR1-Mutation im Tumorgewebe eingeschlossen.

Insgesamt wurden 478 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Elacestrant (N = 239) oder Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 239) randomisiert eingeschlossen. Elacestrant ist ausschließlich zugelassen für Patientinnen und Patienten mit aktivierender ESR1-Mutation.

Im Dossier wurde eine post hoc gebildete Teilpopulation der ESR1-mut-Population unter Ausschluss von ca. 13 % der Patientinnen vorgelegt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Daten zur vollständigen ESR1-mut Population nachgereicht, welche für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Die ESR1-mut-Teilpopulation der Studie EMERALD umfasst insgesamt 228 Patientinnen, davon 115 im Interventions- und 113 im Vergleichsarm. Eine Stratifikation erfolgte nach ESR1-Mutationsstatus (ESR1-mut [mutiert] vs. ESR1-mut-nd [nicht nachgewiesen bzw. nicht

bestimmbar]), Vorbehandlung mit Fulvestrant (ja vs. nein) und Vorhandensein von viszeralen Metastasen (ja vs. nein).

In beiden Studienarmen entsprach die Behandlung der Patientinnen und Patienten den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen. Ein Behandlungswechsel von der Intervention zur Vergleichstherapie oder umgekehrt war nicht erlaubt. Bezüglich des Einsatzes möglicher Folgebehandlungen gehen keine Vorgaben aus dem Studienprotokoll hervor.

Primärer Endpunkt der Studie EMERALD ist das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß verblindetem, unabhängigem Prüfkomitee (IRC). Zudem liegen Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Es wurden bisher drei Datenschnitte durchgeführt. Beim Datenschnitt am 06.09.2021 handelt es sich um den finalen PFS-Datenschnitt. Es erfolgte am 08.07.2022 ein FDA-Sicherheitsdatenschnitt. Der Datenschnitt am 02.09.2022 war der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben. Die Datenschnitte vom 08.07.2022 und 02.09.2022 werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Endpunktübergreifende Betrachtung

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium“ (1 vs. 2) zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein deutlich unterschiedlicher Effekt in Abhängigkeit von der Anzahl vorheriger Therapielinien.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden von den klinischen Experten dieser Effektunterschied im Zusammenhang mit einer zunehmenden Resistenz gegenüber konventioneller, endokriner Therapie diskutiert.

Der G-BA hält es für sachgerecht, anhand der Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien und mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie vorzunehmen.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie EMERALD operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für diesen Endpunkt zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Subgruppenanalyse zeigt sich für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.

Für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum früheren Zeitpunkt der folgenden Ereignisse: Dokumentierte Progression der Erkrankung (RECIST Version 1.1) gemäß der Bewertung durch ein verblindetes IRC oder Tod aus jeglicher Ursache.

Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elacestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST -Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Unabhängig davon würde selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bleiben.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie EMERALD wurde mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien vor. Für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Elacestrant. Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der Morbidität insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt.

<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie EMERALD wird mittels der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie EMERALD traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

„Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“

Für die Endpunkte „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UE) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (SOC, schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elacestrant in der Gesamtpopulation.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt. Im Detail ergeben sich Nachteile bei den spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“.

Gesamtbewertung / Fazit

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant bei Patientinnen ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Studie EMERALD vor. In der Studie EMERALD wurde Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan verglichen.

Die Bewertung basiert auf den Datenschnitten vom 08.07.2022 bzw. vom 02.09.2022.

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium“ (1 vs. 2) zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein deutlich unterschiedlicher Effekt in Abhängigkeit von der Anzahl vorheriger Therapielinien.

Aufgrund dieser Effektmodifikation wird eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie und mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien vorgenommen.

a1) Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie

Für Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Detail zeigt sich für die Gesamtpopulation ein Nachteil im Endpunkt Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie ein Vorteil für den Endpunkt Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile bei spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich weder Vor- noch Nachteile in allen Endpunktkategorien. Für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation und 1 vorherigen Therapielinie ist ein Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe daher nicht belegt.

a2) Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien

Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elacestrant. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Detail zeigt sich für die Gesamtpopulation ein Nachteil im Endpunkt Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile bei spezifischen UE.

In der Gesamtschau zeigt sich ein Vorteil in der Mortalität. In den weiteren Endpunktkategorien zeigen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile. In der Gesamtbewertung wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation und 2 vorherigen Therapielinien festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten Phase III Studie EMERALD.

Aufgrund des relevanten Unterschieds von nicht in die Auswertung eingehenden Patientinnen zwischen den Behandlungsarmen liegt in Bezug auf die gesamte Studienpopulation ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vor. In der vorliegenden Datensituation zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien jedoch, dass nur eine Patientin nicht in die Auswertung eingeht. Damit liegt für diese Subgruppe für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Eine relevante Limitation ergibt sich aufgrund der geringen Patientenzahl in der vorliegenden Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

b) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In der zulassungsbegründenden Teilpopulation aus der Studie EMERALD (ESR1-mut-Teilpopulation) sind keine Männer eingeschlossen.

Insgesamt liegen daher keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Orserdu mit dem Wirkstoff Elacestrant.

Der Wirkstoff Elacestrant ist zugelassen für die Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

b) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

zu a)

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Anastrozol, Fulvestrant als Monotherapie, Letrozol, Exemestan sowie Everolimus.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der Studie EMERALD vor. Bei der bewertungsrelevanten Patientenpopulation handelt es sich um ESR1-mutierte Patientinnen.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium“. Es wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie und Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien vorgenommen.

zu a1)

Für Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich in den Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant.

Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation mit 1 vorherigen endokrinen Vortherapie nicht belegt ist.

zu a2)

Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich in der Endpunktkategorie Mortalität ein deutlicher Vorteil zugunsten von Elacestrant.

In der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation mit 2 vorherigen endokrinen Vortherapien fest.

Eine relevante Limitation ergibt sich aufgrund der geringen Patientenzahl in der vorliegenden Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

zu b)

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon sowie Fulvestrant.

In der zulassungsbegründenden Teilpopulation aus der Studie EMERALD (ESR1-mut-Teilpopulation) sind keine Männer eingeschlossen.

Es liegen daher keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Abemaciclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 19. Mai 2022) für die Frauen und auf die Nutzenbewertung von Alpelisib (Beschluss vom 18. Februar 2021) für die Männer.

Hinsichtlich der Darstellung der Patientenzahlen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien wurden für die Patientengruppen der Frauen folgenden Anteilswerte veranschlagt: 60,61 % für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium bzw. 39,39 % für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium. Somit ergibt sich im Vergleich zur Nutzenbewertung von Abemaciclib durch Anpassung des Anteils der Vortherapien weitere Abweichungen in den Patientenzahlen.

Da die Behandlung mit Elacestrant beschränkt ist auf Patientinnen, die eine ESR1-Mutation haben, wurde eine weitere Eingrenzung der Zielpopulation unter Anwendung einer Spanne vorgenommen.

Weiterhin ergeben sich durch die Verwendung von aktuelleren Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland sowie durch die Berücksichtigung des aktuellen Anteils der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation von 87,7 % weitere geringfügige Abweichungen.

Die genannte Spanne berücksichtigt die vorliegenden Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orserdu (Wirkstoff: Elacestrant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/orserdu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Elacestrant soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patientinnen und Patienten sollten für eine Behandlung mit ORSERDU ausgewählt werden, wenn in den Plasmaproben eine aktivierende ESR1-Mutation vorliegt, die mithilfe eines CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck nachgewiesen wurde. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, sollte das Vorliegen einer aktivierenden ESR1-Mutation in den Plasmaproben durch einen alternativen validierten Test nachgewiesen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elacestrant	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1,0	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1,0	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1,0	365
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13	1,0	13
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1,0	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1,0	365
Everolimus	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1,0	365

b) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elacestrant	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1,0	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1,0	365
Fulvestrant[5]	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13	1,0	13
Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon[6]				
Anastrozol[6]	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1,0	365
Letrozol[6]	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1,0	365
Exemestan[6]	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1,0	365
Leuprorelin[6]	1 x alle 28 Tage	13,0	1,0	13,0
Goserelin[6]	1 x alle 28 Tage	13,0	1,0	13,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elacestrant	345 mg	345 mg	1 x 345 mg	365,0	365,0 x 345 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365,0 x 20 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365,0 x 1 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13,0	26,0 x 250 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365,0 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365,0 x 25 mg
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365,0 x 10 mg

b) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elacestrant	345 mg	345 mg	1 x 345 mg	365,0	365,0 x 345 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365,0 x 20 mg
Fulvestrant[5]	250 mg	Zyklus 1: 500 mg Initialdosis	Initialdosis an Tag 1: 2 x 250 mg;	13,0	14,0 x 250 mg

5 Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Zografos E, Rudas M, Steger G, Zografos G, Bartsch R. Fulvestrant and male breast cancer: a case series. Ann Oncol. 2013 Jan;24(1):265-6

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlung stag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		an Tag 1 und 250 mg an Tag 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich 250 mg	alle weiteren Tage: 1 x 250 mg		
Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon[6]					
Anastrozol[6]	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365,0 x 1 mg
Letrozol[6]	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365,0 x 2,5 mg
Exemestan[6]	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365,0 x 25 mg
Leuprorelin[6]	3,75 mg	3,75 mg	3,75 mg	13,0	13,0 x 3,75 mg
Goserelin[6]	3,6 mg	3,6 mg	3,6 mg	13,0	13,0 x 3,6 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

6 Di Lauro L, Pizzuti L, Barba M, Sergi D, Sperduti I, Mottolese M, Amoreo CA, Belli F, Vici P, Speirs V, Santini D, De Maria R, Maugeri-Saccà M. Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: results from a pooled analysis. J Hematol Oncol. 2015 May 17;8:53

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe		Kosten (Apotheke nabgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel						
Elacestrant 345 mg	28	FTA	10 476,11 €	2,00 €	595,00 €	9 879,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Tamoxifen 20 mg	100	TAB	22,47 €	2,00 €	0,88 €	19,59 €
Anastrozol 1 mg	120	FTA	48,87 €	2,00 €	2,97 €	43,90 €
Fulvestrant 250 mg	2	ILO	370,14 €	2,00 €	28,38 €	339,76 €
Letrozol 2,5 mg	120	FTA	61,68 €	2,00 €	3,98 €	55,70 €
Exemestan 25 mg	100	FTA	127,53 €	2,00 €	9,19 €	116,34 €
Everolimus 10 mg	30	TAB	499,35 €	2,00 €	23,16 €	474,19 €
Leuprorelin 3,75 mg	3	RMS	501,87 €	2,00 €	27,16 €	472,71 €
Goserelin 3,6 mg	3	IMP	632,16 €	2,00 €	34,37 €	595,79 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; IMP = Implantat; RMS = Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; TAB = Tabletten						

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

   Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

b) Patientengruppe Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

   Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 31. Oktober 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Elacestrant beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Oktober 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Elacestrant beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Januar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 2024 statt.

Mit Schreiben vom 12. März 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. April 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	**Datum**	**Beratungsgegenstand**
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Plenum	5. Oktober 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. März 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20.03.2024 04.04.2024 16.04.2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 mindestens 1 Vortherapie)

Vom 2. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Juni 2024 (BAnz AT 02.07.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Elacestrant wie folgt ergänzt:

Elacestrant

Beschluss vom: 2. Mai 2024
In Kraft getreten am: 2. Mai 2024
BAnz AT 15.07.2024 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2023):

Orserdu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Mai 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

a1) Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen,
- Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon,
- Fulvestrant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elacestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[7]

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

7 Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-104) und dem Addendum (A24-30), sofern nicht anders indiziert.

a1) Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteil im Endpunkt Appetitverlust und Vorteil im Endpunkt Schlaflosigkeit.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteile bei den spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

a2) Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteil im Endpunkt Appetitverlust.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteile bei den spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie EMERALD:

- offene, randomisierte Phase III-Studie
- Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan
- relevante Teilpopulation: ESR1 mutierte Patientinnen
- relevante Datenschnitte:
  Datenschnitt vom 8. Juli 2022 (Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen)
  Datenschnitt vom 2. September 2022 (Mortalität)

Mortalität

	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N[b]	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[c]
Gesamtüberleben					
	115	24,2 [20,5; 28,7] *61 (53,0)*	113	23,5 [15,6; 29,9] *60 (53,1)*	0,90 [0,63; 1,30] 0,582
Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium					
1	73	24,2 [18,3; 31,9] *38 (52,1)*	69	29,9 [21,3; n. b.] *29 (42,0)*	1,34 [0,82; 2,21] 0,239
2	42	26,3 [19,8; 33,0] *23 (54,8)*	44	15,6 [12,2; 19,8] *31 (70,5)*	0,50 [0,28; 0,852] 0,010 AD: 10,7 Monate
				Interaktion	0,008

Morbidität

	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N[b]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[c]
Progressionsfreies Überleben (PFS)[d]					
	115	3,78 [2,17; 7,26] *67 (58,3)*	113	1,87 [1,87; 2,14] *80 (70,8)*	0,54 [0,38; 0,76] 0,0004 AD: 1,91 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30[e])					
Fatigue	115	1,5 [1,0; 2,0] *59 (51,3)*	113	1,5 [1,0; 2,8] *55 (48,7)*	0,87 [0,59; 1,27] 0,462
Übelkeit / Erbrechen	115	1,1 [1,0; 1,9] *61 (53,0)*	113	2,1 [1,9; 3,3] *31 (27,4)*	1,46 [0,94; 2,31] 0,101
Schmerzen	115	1,9 [1,0; 2,8] *66 (57,4)*	113	1,9 [1,0; 2,8] *48 (42,5)*	1,09 [0,74; 1,62] 0,659
Dyspnoe	115	3,1 [1,9; 8,3] *37 (32,2)*	113	2,8 [1,9; 3,8] *39 (34,5)*	0,74 [0,47; 1,18] 0,233
Schlaflosigkeit	115	4,0 [2,0; 8,5] *45 (39,1)*	113	2,0 [1,9; 2,9] *44 (38,9)*	0,74 [0,48; 1,14] 0,178
Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium					
1	73	6,5 [2,3; 12,8] *25 (34,2)*	69	1,5 [1,0; 2,8] *29 (42,0)*	0,43 [0,25; 0,75] 0,002 AD: 5 Monate
2	42	1,9 [0,9; 19,1] *20 (47,6)*	44	2,8 [2,0; n. b.] *15 (34,1)*	1,41 [0,71; 2,84] 0,309
				Interaktion	0,012

	Elacestrant		**Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]**		**Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]**
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N[b]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[c]
Appetitverlust	115	2,3 [1,8; 4,7] *51 (44,3)*	113	3,9 [2,8; 6,3] *25 (22,1)*	1,84 [1,12; 3,11] 0,018 AD: 1,6 Monate
Verstopfung	115	4,9 [2,8; 8,4] *33 (28,7)*	113	3,0 [2,8; 4,7] *34 (30,1)*	0,72 [0,44; 1,18] 0,172
Diarrhö	115	8,3 [2,3; n. b.] *32 (27,8)*	113	3,4 [2,8; 5,9] *26 (23,0)*	0,97 [0,57; 1,68] 0,901
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS[f])					
	115	8,3 [4,8; n. b.] *37 (32,2)*	113	10,3 [5,9; n. b.] *31 (27,4)*	0,93 [0,57; 1,52] 0,751

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N[b]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30[g]					
globaler Gesundheits-status	115	3,7 [2,3; 6,5] *54 (47,0)*	113	2,1 [1,5; 4,7] *39 (34,5)*	0,75 [0,49; 1,17] 0,190
körperliche Funktion	115	2,8 [1,9; 4,7] *49 (42,6)*	113	2,8 [1,9; 4,7] *36 (31,9)*	0,96 [0,62; 1,51] 0,916
Rollenfunktion	115	1,9 [1,0; 3,9] *62 (53,9)*	113	2,8 [1,9; 5,9] *35 (31,0)*	1,23 [0,81; 1,89] 0,347
emotionale Funktion	115	6,5 [2,8; 8,4] *40 (34,8)*	113	2,9 [2,8; 5,9] *30 (26,5)*	0,88 [0,53; 1,48] 0,627
kognitive Funktion	115	4,0 [2,3; 8,3] *46 (40,0)*	113	2,8 [2,2; 3,5] *35 (31,0)*	0,99 [0,62; 1,60] 0,944
soziale Funktion	115	3,9 [1,9; 6,6] *49 (42,6)*	113	2,2 [1,0; 3,0] *42 (37,2)*	0,78 [0,50; 1,22] 0,267

Nebenwirkungen

	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	115	0,3 [0,1; 0,5] *105 (91,3)*	106	0,5 [0,3; 0,5] *92 (86,8)*	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	115	n. e. *14 (12,2)*	106	n. e. *12 (11,3)*	0,85 [0,39; 1,88] 0,678
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	115	n. e. *33 (28,7)*	106	13,1 [13,1; n. b.] *24 (22,6)*	1,11 [0,66; 1,90] 0,701
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	115	n. e. *6 (5,2)*	106	n. e. *4 (3,8)*	1,28 [0,36; 5,03] 0,701
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts (SOC, UEs)	115	1,8 [1,0; 2,7] *75 (65,2)*	106	n. e. [5,9; n. b.] *33 (31,1)*	2,56 [1,71; 3,92] < 0,001
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen (SOC, schwere UEs)	115	n. e. *10 (8,7)*	106	n. e. *1 (0,9)*	7,41 [1,40; 136,55] 0,026

[a] Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan nach Wahl der Ärztin oder des Arztes
[b] Bei den Endpunkten zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden zwar formal 113 Patientinnen in die Auswertung eingeschlossen, da aber 7 Patientinnen bereits vor Gabe der ersten Studienmedikation ihr Einverständnis zurückgezogen haben, wird davon ausgegangen, dass sie zu Baseline zensiert wurden und damit ohne Informationen in die Auswertung eingehen.
[c] Angabe zurAD nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
[d] Angaben des pharmazeutischen Unternehmers
[e] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert

[f] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

[g] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

b) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

a1) Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie

ca. 920 – 9 630 Patientinnen

a2) Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien

ca. 590 – 6 260 Patientinnen

b) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

ca. 17 – 180 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orserdu (Wirkstoff: Elacestrant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/orserdu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Elacestrant soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patientinnen und Patienten sollten für eine Behandlung mit Orserdu ausgewählt werden, wenn in den Plasmaproben eine aktivierende ESR1-Mutation vorliegt, die mithilfe eines CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck nachgewiesen wurde. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, sollte das Vorliegen einer aktivierenden ESR1-Mutation in den Plasmaproben durch einen alternativen validierten Test nachgewiesen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elacestrant	128 781,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	
Tamoxifen	71,50 €
Anastrozol	
Anastrozol	133,53 €
Fulvestrant	
Fulvestrant	4 416,88 €
Letrozol	
Letrozol	169,42 €
Exemestan	
Exemestan	424,64 €
Everolimus	
Everolimus	5 769,31 €
Everolimus in Kombination mit Exemestan	6 193,95 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elacestrant	128 781,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	
Tamoxifen	71,50 €
Fulvestrant	
Fulvestrant	2 378,32 €
Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon	
Aromatasehemmer	133,53 € - 424,64 €
GnRH-Analoga	2 048,41 € - 2 581,76 €
Gesamt	2 217,83 € - 3 006,40 €[8]

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

1. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

b) Patientengruppe Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder

8 Die Spanne basiert auf den in der Publikation von DiLauro et al. (2015) referenzierten Wirkstoffkombinationen Letrozol und Leuprorelin (Untergrenze) und Exemestan und Goserelin (Oberspanne): Di Lauro et al. Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: results from a pooled analysis. J Hematol Oncol. 2015 May 17;8:53

metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 15. Juli 2024
BAnz AT 15.07.2024 B1

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses 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 mindestens einer Vortherapie)

Vom 2. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Juni 2024 (BAnz AT 02.07.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Elacestrant wie folgt ergänzt:

Elacestrant

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2023):

Orserdu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Mai 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

   – Tamoxifen

   – Anastrozol

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einem qualifizierten elektronischen Siegel versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

- Fulvestrant als Monotherapie
- Letrozol
- Exemestan
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

a1) Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen,
- Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon,
- Fulvestrant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elacestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

a1) Postmenopausale Frauen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteil im Endpunkt Appetitverlust und Vorteil im Endpunkt Schlaflosigkeit.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteile bei den spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-104) und dem Addendum (A24-30), sofern nicht anders indiziert.

a2) Postmenopausale Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteil im Endpunkt Appetitverlust.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteile bei den spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie EMERALD:

- offene, randomisierte Phase III-Studie
- Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan
- relevante Teilpopulation: ESR1-mutierte-Patientinnen
- relevante Datenschnitte:

  Datenschnitt vom 8. Juli 2022 (Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen)

  Datenschnitt vom 2. September 2022 (Mortalität)

Mortalität

	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N[b]	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[c]
Gesamtüberleben					
	115	24,2 [20,5; 28,7] *61 (53,0)*	113	23,5 [15,6; 29,9] *60 (53,1)*	0,90 [0,63; 1,30] 0,582
Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/ metastasierten Stadium					
1	73	24,2 [18,3; 31,9] *38 (52,1)*	69	29,9 [21,3; n. b.] *29 (42,0)*	1,34 [0,82; 2,21] 0,239
2	42	26,3 [19,8; 33,0] *23 (54,8)*	44	15,6 [12,2; 19,8] *31 (70,5)*	0,50 [0,28; 0,852] 0,010 AD: 10,7 Monate
				Interaktion:	0,008

Morbidität

	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N[b]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[c]
Progressionsfreies Überleben (PFS)[d]					
	115	3,78 [2,17; 7,26] *67 (58,3)*	113	1,87 [1,87; 2,14] *80 (70,8)*	0,54 [0,38; 0,76] 0,0004 AD: 1,91 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30[e])					
Fatigue	115	1,5 [1,0; 2,0] *59 (51,3)*	113	1,5 [1,0; 2,8] *55 (48,7)*	0,87 [0,59; 1,27] 0,462
Übelkeit/Erbrechen	115	1,1 [1,0; 1,9] *61 (53,0)*	113	2,1 [1,9; 3,3] *31 (27,4)*	1,46 [0,94; 2,31] 0,101
Schmerzen	115	1,9 [1,0; 2,8] *66 (57,4)*	113	1,9 [1,0; 2,8] *48 (42,5)*	1,09 [0,74; 1,62] 0,659
Dyspnoe	115	3,1 [1,9; 8,3] *37 (32,2)*	113	2,8 [1,9; 3,8] *39 (34,5)*	0,74 [0,47; 1,18] 0,233
Schlaflosigkeit	115	4,0 [2,0; 8,5] *45 (39,1)*	113	2,0 [1,9; 2,9] *44 (38,9)*	0,74 [0,48; 1,14] 0,178
Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/ metastasierten Stadium					
1	73	6,5 [2,3; 12,8] *25 (34,2)*	69	1,5 [1,0; 2,8] *29 (42,0)*	0,43 [0,25; 0,75] 0,002 AD: 5 Monate
2	42	1,9 [0,9; 19,1] *20 (47,6)*	44	2,8 [2,0; n. b.] *15 (34,1)*	1,41 [0,71; 2,84] 0,309
Interaktion					0,012
Appetitverlust	115	2,3 [1,8; 4,7] *51 (44,3)*	113	3,9 [2,8; 6,3] *25 (22,1)*	1,84 [1,12; 3,11] 0,018 AD: 1,6 Monate
Verstopfung	115	4,9 [2,8; 8,4] *33 (28,7)*	113	3,0 [2,8; 4,7] *34 (30,1)*	0,72 [0,44; 1,18] 0,172
Diarrhö	115	8,3 [2,3; n. b.] *32 (27,8)*	113	3,4 [2,8; 5,9] *26 (23,0)*	0,97 [0,57; 1,68] 0,901
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS[f])					
	115	8,3 [4,8; n. b.] *37 (32,2)*	113	10,3 [5,9; n. b.] *31 (27,4)*	0,93 [0,57; 1,52] 0,751

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N[b]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30[g]					
globaler Gesundheitsstatus	115	3,7 [2,3; 6,5] *54 (47,0)*	113	2,1 [1,5; 4,7] *39 (34,5)*	0,75 [0,49; 1,17] 0,190
körperliche Funktion	115	2,8 [1,9; 4,7] *49 (42,6)*	113	2,8 [1,9; 4,7] *36 (31,9)*	0,96 [0,62; 1,51] 0,916
Rollenfunktion	115	1,9 [1,0; 3,9] *62 (53,9)*	113	2,8 [1,9; 5,9] *35 (31,0)*	1,23 [0,81; 1,89] 0,347
emotionale Funktion	115	6,5 [2,8; 8,4] *40 (34,8)*	113	2,9 [2,8; 5,9] *30 (26,5)*	0,88 [0,53; 1,48] 0,627
kognitive Funktion	115	4,0 [2,3; 8,3] *46 (40,0)*	113	2,8 [2,2; 3,5] *35 (31,0)*	0,99 [0,62; 1,60] 0,944
soziale Funktion	115	3,9 [1,9; 6,6] *49 (42,6)*	113	2,2 [1,0; 3,0] *42 (37,2)*	0,78 [0,50; 1,22] 0,267

Nebenwirkungen

	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe[a]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	115	0,3 [0,1; 0,5] *105 (91,3)*	106	0,5 [0,3; 0,5] *92 (86,8)*	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	115	n. e. *14 (12,2)*	106	n. e. *12 (11,3)*	0,85 [0,39; 1,88] 0,678
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	115	n. e. *33 (28,7)*	106	13,1 [13,1; n. b.] *24 (22,6)*	1,11 [0,66; 1,90] 0,701
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	115	n. e. *6 (5,2)*	106	n. e. *4 (3,8)*	1,28 [0,36; 5,03] 0,701

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	115	1,8 [1,0; 2,7] *75 (65,2)*	106	n. e. [5,9; n. b.] *33 (31,1)*	2,56 [1,71; 3,92] < 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs)	115	n. e. *10 (8,7)*	106	n. e. *1 (0,9)*	7,41 [1,40; 136,55] 0,026

a Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan nach Wahl der Ärztin oder des Arztes

b Bei den Endpunkten zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden zwar formal 113 Patientinnen in die Auswertung eingeschlossen, da aber sieben Patientinnen bereits vor Gabe der ersten Studienmedikation ihr Einverständnis zurückgezogen haben, wird davon ausgegangen, dass sie zu Baseline zensiert wurden und damit ohne Informationen in die Auswertung eingehen.

c Angabe zur AD nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

d Angaben des pharmazeutischen Unternehmers

e Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

f Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

g Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

b) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

a1) Postmenopausale Frauen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie

circa 920 bis 9 630 Patientinnen

a2) Postmenopausale Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien

circa 590 bis 6 260 Patientinnen

b) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

circa 17 bis 180 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orserdu (Wirkstoff: Elacestrant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/orserdu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Elacestrant soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patientinnen und Patienten sollten für eine Behandlung mit Orserdu ausgewählt werden, wenn in den Plasmaproben eine aktivierende ESR1-Mutation vorliegt, die mithilfe eines CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck nachgewiesen wurde. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, sollte das Vorliegen einer aktivierenden ESR1-Mutation in den Plasmaproben durch einen alternativen validierten Test nachgewiesen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elacestrant	128 781,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	
Tamoxifen	71,50 €
Anastrozol	
Anastrozol	133,53 €
Fulvestrant	
Fulvestrant	4 416,88 €
Letrozol	
Letrozol	169,42 €
Exemestan	
Exemestan	424,64 €
Everolimus	
Everolimus	5 769,31 €
Everolimus in Kombination mit Exemestan	6 193,95 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b) Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elacestrant	128 781,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	
Tamoxifen	71,50 €
Fulvestrant	
Fulvestrant	2 378,32 €
Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon	
Aromatasehemmer	133,53 € – 424,64 €
GnRH-Analoga	2 048,41 € – 2 581,76 €
Gesamt	2 217,83 € – 3 006,40 €[2]

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

   Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

   a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

      – Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

   b) Patientengruppe Männer mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

      – Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

      Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

[2] Die Spanne basiert auf den in der Publikation von Di Lauro et al. (2015) referenzierten Wirkstoffkombinationen Letrozol und Leuprorelin (Untergrenze) und Exemestan und Goserelin (Oberspanne): Di Lauro et al. Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: results from a pooled analysis. J Hematol Oncol. 2015 May 17;8:53

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Oktober 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Elacestrant eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1-Mutation, nach min. 1 Vortherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Elacestrant
- **Handelsname:** Orserdu
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Stemline Therapeutics B.V.

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-11-01-D-986)

Modul 1
(PDF 448,41 kB)

Modul 2
(PDF 298,96 kB)

Modul 3A
(PDF 994,47 kB)

Modul 4A
(PDF 2,62 MB)

Anhang 4G zu Modul 4A
(PDF 9,25 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 2,54 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Elacestrant (Orserdu)

ORSERDU wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

b1) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elacestrant als Monotherapie:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

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

b2) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elacestrant als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen,
- Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon,
- Fulvestrant

Stand der Information: Januar 2024

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 691,05 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1-Mutation, nach min. 1 Vortherapie) -
Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 207,05 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2024
- Mündliche Anhörung: 11.03.2024

Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Elacestrant - 2023-11-01-D-986*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 11.03.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. März 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Wirkstoff Elacestrant

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie1

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Stemline Therapeutics B.V.	22.02.2024
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	15.02.2024
Lilly Deutschland GmbH	15.02.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	16.02.2024
Roche Pharma AG	20.02.2024
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	21.02.2024
Deusche Gesellschaft für Senologie (DGS)	21.02.2024
Pfizer Pharma GmbH	22.02.2024
AstraZeneca GmbH	22.02.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.02.2024

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Stemline Therapeutics B.V.						
Frau Dr. Hofstetter	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Schultheiss	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Schwarz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Schwenke	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)						
Prof. Dr. Schmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Herr Dr. Wagner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Herr Dr. Menzler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Herr Dr. Eggebrecht	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Frau Dr. Chizari	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Frau Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deusche Gesellschaft für Senologie (DGS)						
Herr Prof. Dr. Hartkopf	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Frau Dr. Adams	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Kullack	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Herr Schulze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Specht	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Stemline Therapeutics B.V.

Datum	22.02.2024
Stellungnahme zu	Elacestrant/Orserdu® - Vorgangsnummer 2023-11-01-D-986
Stellungnahme von	*Stemline Therapeutics B.V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. Februar 2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem von der Stemline Therapeutics B.V. (im Folgenden Stemline genannt) eingereichten Dossier für Elacestrant (ORSERDU®) in der Indikation *postmenopausale Frauen sowie Männer mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist* veröffentlicht. Stemline nimmt zu folgenden, allgemeinen Punkten Stellung: 1. Zusammenfassung der Stellungnahme 2. Ergebnisse der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation bestätigen die Bewertbarkeit der im Dossier dargestellten Ergebnisse und den damit verbundenen Zusatznutzen 3. Fazit für den Zusatznutzen A. Im spezifischen Teil wird weiter auf die folgenden Aspekte eingegangen: a. Relevante Population für die Bewertung des Zusatznutzens b. Ergebnisse der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation als Bestätigung der im Dossier vorgelegten Ergebnisse	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
c. Sensitivitätsanalyse: Analyse zu Patientinnen mit einer Oophorektomie d. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der EMERALD-Studie e. Bewertung der Progression f. Berechnung der Rücklaufquoten für die patientenberichteten Erhebungen g. Interpretation der Schwelle zu den unerwünschten Ereignissen (UE) nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT) h. Beobachtungsdauern von Sicherheit und patientenberichteten Endpunkten i. Charakteristika der Studienpopulation - Aktuelle Auswertungen j. Zusatznutzenableitung Im Text referenzierte Tabellen befinden sich, wenn nicht direkt an der jeweiligen Stelle präsentiert, am Ende dieses Dokuments oder in dem separaten Anhang. **1. Zusammenfassung der Stellungnahme** In dieser Stellungnahme wird auf alle relevanten Kritikpunkte der Nutzenbewertung des IQWiG eingegangen und alle Belege für die Bewertbarkeit der Aussagen im Dossier erbracht. Elacestrant (ORSERDU®) ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal	

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. Elacestrant ist die einzig zugelassene Behandlungsoption beim Vorliegen einer *ESR1*-Mutation und stellt eine wirksame, sichere und nebenwirkungsarme Therapieoption für Patient*innen im Anwendungsgebiet dar. Grundlage für die Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie EMERALD, deren Ergebnisse zeigen, dass Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Standard of Care - SoC, nach Maßgabe des Arztes) bei allen Patientinnen mit *ESR1*-Mutation das progressionsfeie Überleben klinisch relevant und bedeutsam verlängert (3,75 Monate vs. 1,87 Monate; HR [95%-KI]=0,55 [0,38; 0,79]; p=0,0012). Zudem zeigt sich in der präspezifizierten Subgruppe der Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien eine erhebliche und klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der zVT (28,71 Monate vs. 15,64 Monate; HR [95%-KI]=0,47 [0,26; 0,85]; p=0,0112). Auftretende Symptome und Nebenwirkungen wie Appetitverlust oder Übelkeit sind im klinischen Alltag gut kontrollier- und handhabbar und entsprechen denen der bisherigen endokrinen Therapieoptionen. Daraus ergibt sich für **die gesamte im Dossier dargestellte Teilpopulation A1, inkl. der Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie** unter Berücksichtigung der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung im progressionsfreien Überleben bei vergleichbarer Sicherheit **ein Hinweis auf einen geringen**	

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen im Vergleich zur zVT. Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigten zudem für **Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien** eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens mit Ausmaß **eines erheblichen Zusatznutzens**. **2. Ergebnisse der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation bestätigen die Bewertbarkeit der im Dossier dargestellten Ergebnisse und den damit verbundenen Zusatznutzen** Die Aussagen zum Zusatznutzen basieren auf der im Dossier dargestellten Teilpopulation A1 (Dossierpopulation N=198; Elacestrant-Arm: 102 Patientinnen; SoC-Arm: 96 Patientinnen). Im Vergleich zu der Gesamtpopulation der Patientinnen mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation (*ESR1*-mutierte Gesamtpopulation, N=228; Elacestrant: 115 Patientinnen; SoC: 113 Patientinnen) aus der Studie EMERALD wurden im Dossier 30 Patientinnen begründet ausgeschlossen. **Die vom IQWiG geforderte Analyse für die *ESR1*-mutierte Gesamtpopulation zu den aktuellsten Datenschnitten aus 2022 bestätigt vollumfänglich alle im Dossier dargestellten Ergebnisse.** Im Besonderen zeigt sich auch in der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation die klinisch relevante und bedeutsame Verlängerung des PFS von Elacestrant gegenüber der zVT (3,78 Monate vs. 1,87 Monate; HR [95%-KI]=0,54 [0,38; 0,76]; p=0,0004). Zudem zeigt sich weiterhin eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens von Elacestrant gegenüber der zVT für Patientinnen mit zwei endokrinen Vortherapien (26,25 Monate vs. 15,64 Monate; HR	

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
[95% KI]=0,495 [0,28;0,85]; p=0,0101) (1). Zudem besteht in der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation im Median ein numerischer Vorteil bei der Zeit bis zur Chemotherapie zugunsten von Elacestrant gegenüber der zVT (14,78 Monate vs. 4,96 Monate). Auch gibt es in der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation ein ausgewogenes Sicherheitsprofil, das die im Dossier dargestellte sehr gute Sicherheit und Verträglichkeit von Elacestrant nochmals bestätigt. Des Weiteren wurde basierend auf der IQWiG-Nutzenbewertung der Einfluss einer bilateralen Oophorektomie mittels einer Subgruppenanalyse untersucht (siehe Anhang zur Stellungnahme, Kapitel 1.5 und Kapitel 2.5 sowie die detaillierte Ausführung zu diesem Thema im spezifischen Teil). Hierbei konnte kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation festgestellt werden. Detailliertere Ausführungen zu den Ausschlussgründen in der Dossierpopulation sowie den Ergebnissen der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation, einschließlich der Subgruppen-Analysen zum Oophorektomie-Status, und weiteren Themen sind dem Abschnitt Stellungnahme zu spezifischen Aspekten zu entnehmen. **3. Fazit für den Zusatznutzen** Die dem G-BA im Dossier vorliegenden Ergebnisse basieren auf einer dem Label konformen Population, welche den Anforderungen des IQWiG und des G-BA entspricht. Der Post-hoc-Ausschluss spezifischer Patientinnen ist begründet und hat keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse. Zur Bestätigung der Ergebnisse und zur Gewährleistung vollumfänglicher Transparenz wurden alle Analysen basierend auf der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation (N=228; Elacestrant-Arm: 115	

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientinnen; SoC-Arm: 113 Patientinnen) nachgereicht und eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse in Bezug auf das Kriterium „bilaterale Oophorektomie“ durchgeführt und in dieser Stellungnahme ergänzend dargestellt. Konsistent über alle Endpunkte hinweg ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen der im Dossier eingereichten Population und der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation (siehe Anhang Tabelle 1). Auch die Sensitivitätsanalyse für die „bilaterale Oophorektomie“ zeigt keine fazitrelevanten Effektmodifikationen, sodass auch hier die Effekte konsistent bleiben. Die zusätzlichen Analysen untermauern vollumfänglich die bisher gezeigten Ergebnisse. Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse sind valide und bewertbar. Zusammenfassend ist Stemline bei der Selektion der im Dossier dargestellten Population sachgerecht und objektiv vorgegangen. Bestehende Zweifel an der Relevanz der im Dossier dargestellten Population konnten mittels nachgereichter zusätzlicher Analysen der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation auf der einen Seite und der Subgruppenanalyse nach Oophorektomie-Status auf der anderen Seite adressiert werden. Insgesamt zeigt sich eine bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfüge Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Elacestrant für alle postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. Insbesondere für Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien zeigt sich eine nachhaltige und bisher nicht	

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens mit Ausmaß eines erheblichen Zusatznutzens.

Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens
<table>
<tr><th>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</th><th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th></tr>
<tr><td>Postmenopausale Frauen mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2- negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist (Teilpopulation A1)

davon

Frauen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie

Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien</td><td>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</td></tr>
<tr><td>Männer mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.</td><td>Zusatznutzen nicht belegt</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics B.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.9; Z. 1-5 Z. 17-19	**a. Relevante Population für die Bewertung des Zusatznutzens und für die IQWiG-Nutzenbewertung:** *„Insgesamt schließt der pU durch dieses Vorgehen 30 Patientinnen (13,2 %) der ESR1-mut-Teilpopulation post-hoc von der Auswertung aus. Die Teilpopulation A 1 umfasst somit insgesamt 198 Patientinnen, davon 102 im Interventions- und 96 im Vergleichsarm. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, da eine ausreichende Begründung fehlt und das Vorgehen ohne weitere Informationen nicht nachvollziehbar ist.“* *„Es ist zum einen aufgrund fehlender Erläuterungen durch den pU unklar, welche Teilpopulation – die ESR1-mut-Teilpopulation oder die vom pU vorgelegte Teilpopulation A 1 – die relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung darstellt.“* **Position Stemline:** Der Nachfrage des IQWiG nach einer detaillierteren Begründung für den Ausschluss von Patientinnen für die im Dossier beschriebene Population nebst eingereichten Auswertungen kommt Stemline im Folgenden nach. Alle Patient*innen in der Studie wurden protokollkonform behandelt ohne relevante Protokollverletzungen. Für die Analysepopulation im Rahmen der Nutzenbewertung wurden	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>aus der Begründung zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</u> […] Im Dossier wurde eine post hoc gebildete Teilpopulation der ESR1-mut-Population unter Ausschluss von ca. 13 % der Patientinnen vorgelegt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Daten zur vollständigen ESR1-mut Population nachgereicht, welche für die vorliegende Bewertung herangezogen werden. […]

	jedoch insgesamt 30 Patientinnen ausgeschlossen, um eine der Indikation laut Fachinformation konforme Population abzubilden, die sowohl den Vorgaben des IQWiGs als auch denen des G-BAs entspricht. Gemäß der Fachinformation wird Elacestrant angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. Das IQWiG sieht gemäß Abschnitt 9.1.1 des Methodenpapiers 7.0 vor, dass die Analysepopulation zu über 80% aus Patienten bestehen muss, die laut Fachinformation für die Indikation passend sind, und dass gegebenenfalls Patienten aus der Analyse entfernt werden müssen (2). Der G-BA betrachtete in der frühen Beratung Patientinnen mit einer bilateralen Oophorektomie oder medikamentös induzierter Menopause nicht als postmenopausal (3). Gemäß dieser Definition hätten mit Ausschluss dieser Patientinnen mehr als 20% der Patientinnen ausgeschlossen werden müssen. Da Stemline der Definition des G-BA zum Menopausenstatus nicht zustimmt und einige der Patientinnen mit Oophorektomie auch noch weitere sichere Kriterien für Postmenopausalität aufweisen, wurde für die Erstellung des Dossiers ein Kompromiss gefunden und Gründe für den Ausschluss von Patientinnen folgendermaßen festgelegt: Die Einschlusskriterien der Studie wurden strengstens geprüft, um den bewertungsrelevanten Anteil Label konformer Patient*innen nach IQWiG-Kriterien zu gewährleisten. Dafür wurden konservativere Kriterien als in der Studie angewendet, die über die Voraussetzungen des Studienprotokolls und der Fachinformation hinaus gehen.	

	Dabei wurden die wesentlichen für das Label relevanten Einschlusskriterien geprüft: • ER+/HER2-Status • Menopausen-Status • Vortherapie mit einem CDK 4/6-Inhibitor Es wurden folgende Kriterien für die Dossierpopulation festgelegt: I. Alle Patent*innen entsprechen dem finalen Zulassungstext I. Oophorektomie: Es liegt eine Bestätigung durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt vor UND ZUSÄTZLICH eine medizinische Dokumentation im eCRF (Doppelbestätigung) (auch wenn für die EMERALD-Studie und für die EMA standardmäßig die prüfärztliche Bestätigung ausreicht). Somit wurde eine konservative Population für das Dossier gerechnet. Es bleibt festzuhalten, dass alle Patientinnen in der Gesamtpopulation mit *ESR1*-Mutation dem Protokoll der zulassungsbedingten Studie EMERALD entsprachen. Der Ausschluss der Patientinnen erfolgte lediglich, um den Vorgaben des IQWiG sowie denen des G-BA entgegenzukommen. **ER- und HER2-Status** Bei der Überprüfung fiel auf, dass der ER-Status oder der HER2-Status dem Zulassungstext entspricht (Kriterium I) jedoch keine Doppelbestätigung durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt sowie durch die medizinische Dokumentation vorliegt (Kriterium II) (n=4; 1 Patientin im Elacestrant-Arm und 3 Patientinnen im SoC-Arm) (siehe z. B. Darstellung in Tabelle 14.1.8 im CSR (4)). In der Studie	

	wurde sowohl der ER-Status als auch der HER2-Status von Prüfärzt*innen bestätigt, jedoch lagen für diese vier Patientinnen keine Dokumente für die Ergebnisse der relevanten Tests vor. Aus diesem Grund wurden diese Patientinnen aus der Analyse im Dossier ausgeschlossen. Im Zulassungsverfahren wurde der ER+-Status erneut geprüft und nochmals als ER-positiv bestätigt. **Menopausen-Status** **Stemline betrachtet alle Patientinnen < 60 Jahre, die eine gesicherte bilaterale Oophorektomie hatten, als postmenopausal**. Dieses Vorgehen ist analog zu anderen Verfahren (5-8). 46 Patientinnen in der Studie galten aufgrund einer bilateralen Oophorektomie in der Studie als postmenopausal und entsprechen dem Zulassungstext (Kriterium I). Von den insgesamt 46 Patientinnen mit bilateraler Oophorektomie lag für 25 Patientinnen eine doppelt gesicherte Dokumentation vor. Für die restlichen 21 Patientinnen (9 im Elacestrant-Arm und 12 im SoC-Arm) unter 60 Jahren wurde zwar eine bilaterale Oophorektomie von der Prüfärztin oder dem Prüfarzt als Einschlusskriterium für den Menopausen-Status dokumentiert, aber nicht durch entsprechende doppelte, medizinische Dokumentation belegt (aufgestelltes Kriterium II). Um den methodischen Vorgaben des IQWiG und G-BA Rechnung zu tragen und gleichzeitig die statistische und medizinische Integrität der Studie zu wahren, wurden daher nur diese 21 Patientinnen aus der im Dossier dargestellten Analyse ausgeschlossen. Ebenso wurde eine Patientin (im Elacestrant-Arm) mit medikamentös induzierter Menopause ausgeschlossen, da der G-BA diese Patientinnen den prä/perimenopausalen Frauen zuordnet (3).	

	Vortherapie mit einem CDK 4/6-Inhibitor Des Weiteren wurden in der Studie EMERALD protokollkonforme Patientinnen eingeschlossen (n=4; 2 im Elacestrant-Arm und 2 im SoC-Arm), die eine Vorbehandlung mit einem CDK 4/6-Inhibitor im adjuvanten Setting bekommen haben. Dies war gemäß des Studienprotokolls möglich. Laut Fachinformation muss die Erkrankung im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten sein (9). Daher wurden diese vier Patientinnen von den Analysen der Dossierpopulation ausgeschlossen (Kriterium I). In Summe setzen sich die 30 aus der Population ausgeschlossenen Patientinnen begründet wie folgt zusammen: • ER+/HER2-Status: 4 Patientinnen (Elacestrant=1, SoC=3) • Oophorektomie (Kriterium II): 21 Patientinnen (Elacestrant=9, SoC=12) • CDK 4/6 Vorbehandlung: 4 Patientinnen (Elacestrant=2, SoC=2) **Zusammenfassung:** Stemline erachtet die im Dossier dargestellte Analysepopulation als die zur Ermittlung des Zusatznutzens relevante Population. Die Herleitung dieser Population sowie die Ausschlüsse von Patientinnen erfolgten nachvollziehbar und inhaltlich begründet. **Vorgeschlagene Änderung:**	

	S. I.9; Z. 1-5: „Insgesamt schließt der pU durch dieses Vorgehen 30 Patientinnen (13,2 %) der ESR1-mut-Teilpopulation post-hoc von der Auswertung aus. Die Teilpopulation A 1 umfasst somit insgesamt 198 Patientinnen, davon 102 im Interventions- und 96 im Vergleichsarm. Der pU ist bei der Selektion der im Dossier dargestellten Population sachgerecht und objektiv vorgegangen. Die Relevanz der im Dossier dargestellten Population konnte mittels nachvollziehbarer Erläuterung sowie nachgereichter zusätzlicher Analysen der ESR1-mutierten Gesamtpopulation [siehe folgender Punkt] vollständig belegt werden." Z. 17-19: Streichung des Absatzes	
S. I.9; Z. 22-25	**b. Ergebnisse der ESR1-mutierten Gesamtpopulation als Bestätigung der im Dossier vorgelegten Ergebnisse** **IQWiG-Nutzenbewertung:** *„Für die Nutzenbewertung ist daher eine hinreichende Erläuterung für den nachträglichen Ausschluss der 30 Patientinnen* ***sowie eine vollumfängliche Darstellung der Ergebnisse zur ESR1-mut-Population analog zur Teilpopulation A 1*** *erforderlich."* Zur hinreichenden Erläuterung für den nachträglichen Ausschluss der 30 Patientinnen wird auf den vorigen Abschnitt verwiesen. Um dem Wunsch des IQWiG Rechnung zu tragen, reicht Stemline im Rahmen dieser Stellungnahme Analysen auf Basis der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation zu den Datenschnitten 08.07.2022 (Sicherheits-Datenschnitt) bzw. 02.09.2022 (finaler OS-Datenschnitt) nach. Die für die Nutzenbewertung wesentliche Ergebnisse a) Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der gesamten Teilpopulation A1 sowie	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zur Gesamtbewertung der Patientengruppe a)</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant bei Patientinnen ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Studie EMERALD vor. In der Studie EMERALD wurde Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan verglichen. Die Bewertung basiert auf den Datenschnitten vom 08.07.2022 bzw. vom 02.09.2022.

	b) Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien c) ausgewogenes Sicherheitsprofil werden durch die nachgelieferten Auswertungen für die Gesamtpopulation der ESR1-mutierten Patientinnen vollständig bestätigt (siehe Anhang zur Stellungnahme, Kapitel 2). *ESR1-mutierte Gesamtpopulation: Gesamtüberleben und Morbidität* Insgesamt kommt es, vergleichbar mit den im Dossier eingereichten Daten, in der *ESR1*-mutieren Gesamtpopulation unter Elacestrant zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (3,78 Monate vs. 1,87 Monate; HR [95%-KI]=0,54 [0,38; 0,76]) sowie einem signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten von Elacestrant bei Patientinnen mit zwei endokrinen Vortherapien (26,25 Monate vs. 15,64 Monate; HR [95% KI]=0,495 [0,28;0,85]). Zudem besteht in der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation im Median ein numerischer Vorteil bei der Zeit bis zur Chemotherapie zugunsten von Elacestrant gegenüber der zVT (14,78 Monate vs. 4,96 Monate). *ESR1-mutierte Gesamtpopulation: Lebensqualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität* In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieben die erhobenen Patientenberichte (PRO) in der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation im Wesentlichen unverändert im Vergleich zu den im Dossier präsentierten Ergebnissen. *ESR1-mutierte Gesamtpopulation: Sicherheit und Verträglichkeit* Auch die Ergebnisse zur Sicherheit von Elacestrant gegenüber der zVT in der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation zeigen nur minimale Unterschiede gegenüber der im Dossier dargestellten Population und bestätigen das sehr gute Sicherheitsprofil von Elacestrant.	In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium“ (1 vs. 2) zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein deutlich unterschiedlicher Effekt in Abhängigkeit von der Anzahl vorheriger Therapielinien. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie und mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien vorgenommen. a3) Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie Für Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Detail zeigt sich für die Gesamtpopulation ein Nachteil im Endpunkt Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie ein Vorteil für den Endpunkt Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30). Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile bei spezifischen UE. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich weder Vor- noch Nachteile in allen Endpunktkategorien. Für Patientinnen mit ER-

	Für die Kategorien Gesamtrate UE, Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE), Gesamtrate der Abbrüche wegen UE, Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad ergeben sich ebenfalls **keine signifikanten Effekte in der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation.** Auf SOC/PT-Ebene wurde den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE ≥ 3 ein Effekt in der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zuungunsten von Elacestrant identifiziert (HR [95%-KI]=7,41 [1,40; 136,55]; p=0,0262), verteilt auf 7 verschiedene PT. Der Einfluss dieses Effekts wird jedoch aufgrund der Einordnung dieses UE, basierend auf den folgenden Gegebenheiten, als nicht fazitrelevant erachtet: Keine Zuordenbarkeit zum Wirkstoff: alle aufgetretenen Fälle wurden als „not study related“ vermerkt; medizinisch wird kein Zusammenhang zum Wirkstoff Elacestrant vermutet, stattdessen werden Muskel- und Knochenschmerzen eher als typisches Symptom von Knochenmetastasen (waren bei mehr als 80 % der Patientinnen vorhanden, vgl. S.51 in Anhang 4-G im Dossier) gewertet; CTCAE-Schweregrad maximal 3; Keine der PT innerhalb dieses SOC wies als schwerwiegendes Ereignis (CTCAE-Schweregrad 3) signifikante Häufungen oder ein signifikant schnelleres Onset auf; im Gegenteil: Für den PT „Schmerzen des Muskel und Skelettsystems“ (jeglicher Schweregrad) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Elacestrant (HR [95%-KI]=0,33 [0,10; 0,98];p=0,046); Schlussendlich trat kein Effekt in der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bei den UE unabhängig vom Schweregrad auf (siehe Anhang Tabelle 2). Zusammengefasst ergibt sich für Sicherheit und Verträglichkeit von Elacestrant kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden in der *ESR1*-Gesamtpopulation. *ESR1-Gesamtpopulation: Subgruppenanalysen*	positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation und 1 vorherigen Therapielinie ist ein Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe daher nicht belegt. a4) Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elacestrant. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. In der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Detail zeigt sich für die Gesamtpopulation ein Nachteil im Endpunkt Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30). Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile bei spezifischen UE. In der Gesamtschau zeigt sich ein Vorteil in der Mortalität. In den weiteren Endpunktkategorien zeigen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile. In der Gesamtbewertung wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer

	Insgesamt traten, wie in der Dossierpopulation, auch für die *ESR1*-mutierte Gesamtpopulation nur wenige Interaktionseffekte bei den Sicherheitsendpunkten auf (siehe Anhang Tabelle 3, Anhang Tabelle 4 und Anhang zur Stellungnahme, Kapitel 2.4). Die präspezifizierte und medizinisch, daher auch für die Ableitung des Zusatznutzens relevante, Subgruppe nach Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien zeigte für das Gesamtüberleben eine signifikante Interaktion sowie für zwei endokrine Vortherapien einen relevanten und statistisch signifikanten Vorteil für Elacestrant. In den Morbiditäts-, Lebensqualitäts- und Sicherheitsendpunkten zeigten sich für diese Subgruppenkategorie keine signifikanten Interaktionen (siehe Anhang zur Stellungnahme, Kapitel 2.2, Kapitel 2.3 und Kapitel 2.4) Daraus folgt, dass Elacestrant eine wirksame, sichere und nebenwirkungsarme Therapieoption für alle Patientinnen im Anwendungsgebiet darstellt. *<u>Zusammenfassung der Ergebnisse der ESR1-Gesamtpoulation, welche die im Dossier dargestellten Ergebnisse bestätigen</u>* Insgesamt bestätigen die nachgereichten Analysen der Stellungnahme die im Dossier dargestellten Ergebnisse von Elacestrant gegenüber der zVT. Außerdem zeigt sich auch eine hohe Konsistenz der Behandlungseffekte im Vergleich zu den vorhandenen Ergebnissen im CSR (Datenschnitt 06.09.2021) (4). Insbesondere die Schlussfolgerungen zum therapierelevanten Nutzen bleiben unverändert und bestärken somit vollumfänglich die im Dossier dargestellten Ergebnisse (siehe Anhang Tabelle 1). **Vorgeschlagene Änderung:**	aktivierenden ESR1-Mutation und 2 vorherigen Therapielinien festgestellt.

	Bestehende Zweifel an der Relevanz der im Dossier dargestellten Population konnten mittels nachvollziehbarer Erläuterung [obiger Abschnitt] sowie nachgereichter zusätzlicher Analysen der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation vollständig ausgeräumt werden. Die Analysen der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation zeigen eine hohe Konsistenz der Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen und bestätigen die bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfüge Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Elacestrant gegenüber der zVT. Insbesondere im Hinblick auf die erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in der präspezifizierten Subgruppe der Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien zeigt sich die nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des Nutzens von Elacestrant gegenüber der zVT.	
S. I.9 Z. 31-35	**c. Sensitivitätsanalyse: Analyse zu Patientinnen mit einer Oophorektomie** **Anmerkung**: *In der ESR1-mut-Teilpopulation sind 46 Patientinnen (20,2 %) und in der vom pU vorgelegten Teilpopulation A 1 sind 25 Patientinnen (12,6 %) enthalten, die aufgrund einer bilateralen Ovariektomie als postmenopausal eingeschlossen wurden. Zur Einschätzung des Einflusses dieser Patientinnen auf die Ergebnisse wären mindestens Subgruppenanalysen für dieses Merkmal notwendig. Diese legt der pU nicht vor.* **Position Stemline:** Bezüglich der Bewertung des Menopausen-Status besteht eine Diskrepanz zwischen den in der Studie EMERALD angewendeten Kriterien und der Definition des G-BA, welche folgend genauer beschrieben wird. Darauf folgt eine Präsentation der	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>aus der Begründung zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</u> […] Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie EMERALD wurden auch Patientinnen mit bilateraler Ovariektomie in die Studie eingeschlossen. In der ESR1-mut-Population sind 46 Patientinnen (20,2 %) enthalten, die aufgrund einer bilateralen Ovariektomie als postmenopausal eingeschlossen wurden. […]

	Subgruppenanalysen für Patientinnen mit oder ohne (jegliche) bilaterale Oophorektomie. **Menopausenstatus von Patientinnen mit bilateraler Oophorektomie** In der Studie EMERALD wurden Patientinnen als postmenopausal eingeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (10): a. Dokumentierte bilaterale chirurgische Oophorektomie b. Alter ≥60 Jahre mit Amenorrhoe ≥1 Jahr seit der letzten Menstruation c. Alter <60 Jahre mit Amenorrhoe ≥1 Jahr seit der letzten Menstruation und ohne alternative pathologische oder physiologische Ursache (einschließlich laufender oder kürzlich erfolgter Chemotherapie, Behandlung mit Tamoxifen oder Toremifen oder einem GnRH-Agonisten) und Werte des Serum-Östradiol und FSH, innerhalb des Laborreferenzbereichs für postmenopausale Frauen. d. Alter <60 Jahre mit Tamoxifen- oder Toremifen-Therapie in den letzten 12 Monaten mit Nachweis einer 12-monatigen Amenorrhoe vor der Tamoxifen- oder Toremifen-Therapie und Serum-Östradiol- und FSH-Werte innerhalb des Laborreferenzbereichs für postmenopausale Frauen. e. Frauen mit hormonell induzierter Menopause (d. h. die eine kontinuierliche Hormonsuppression benötigten) waren nicht teilnahmeberechtigt.	

	Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2022-B-077) wurden vom G-BA Frauen mit einer durch bilaterale Oophorektomie oder durch Arzneimittel induzierten Menopause den prä-/perimenopausalen Frauen und somit nicht der Gruppe der postmenopausalen Frauen zugeordnet (3). Dieser Definition kann Stemline nicht folgen. Vorrangiges Ziel bei der Behandlung von prä-/perimenopausalen Patientinnen mit HR-positivem Brustkrebs ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion. Dies ist Konsens in sämtlichen relevanten Leitlinien (11-16). Nach Indikationsstellung wird durch medikamentöse ovarielle Suppression der Östrogenspiegel auf den einer postmenopausalen Frau gesenkt, d. h. die Patientinnen werden biologisch und funktionell vergleichbar mit postmenopausalen Frauen. Während unter Verwendung von GnRH-Analoga die Wirkung reversibel ist, stellt die chirurgische Entfernung beider Ovarien einen irreversiblen Eingriff dar (17). Neben der sofortigen Infertilität folgt nach der Entnahme beider Ovarien bzw. des letztverbliebenen Ovars „ein schnelles ggf. auch sofortiges Einsetzen der Menopause“ (17). Daher sind Patientinnen < 60 Jahren mit einer doppelt dokumentierten bilateralen Oophorektomie aus Sicht von Stemline als postmenopausal anzusehen. Diese Definition geht einher mit den Nutzenbewertungen anderer Verfahren, bei denen Frauen mit vorheriger bilateralen Oophorektomie als postmenopausal eingeschlossen wurden und ohne Anmerkungen seitens des IQWiG sowie des G-BA geblieben sind (5-8). Analog dazu und in Übereinstimmung mit der Einschätzung der EMA betrachtet Stemline alle Patientinnen < 60	

	Jahre, die eine doppelt dokumentierte bilaterale Oophorektomie hatten, als postmenopausal. Um die Aussagen des G-BA in der frühen Beratung zur Nutzenbewertung dennoch angemessen zu berücksichtigen, wurden, wie oben beschrieben, Patientinnen, bei denen eine doppelt dokumentierte bilaterale Oophorektomie nicht vorlag oder bei denen die Menopause medikamentös indiziert wurde, aus der im Dossier dargestellten Teilpopulation A1 ausgeschlossen. **Subgruppenanalysen bilaterale Ovariektomie** Reagierend auf die Anmerkungen des IQWiG, wurde auf der nachgereichten *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation sowie für die Dossierpopulation eine Subgruppenanalyse hinsichtlich des Einflusses der bilateralen Oophorektomie trotzdem durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass es innerhalb der Dossierpopulation einen einzigen signifikanten Interaktionseffekt für den Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad gab (p=0,0344, siehe Anhang Tabelle 5). Allerdings wurden bei der Untersuchung der beiden Subgruppen-Ausprägungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Basierend auf diesen Ergebnissen wird der Interaktionseffekt als nicht fazitrelevant betrachtet. Auch in der ESR1-mutierten Gesamtpopulation wurde ebenfalls nur ein signifikanter Interaktionseffekt festgestellt: Für den Endpunkt VAS war der Interaktionsterm signifikant (p=0,0497, siehe Anhang Tabelle 6). Auch hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Basierend auf diesen Ergebnissen werden diese Interaktionseffekte als nicht fazitrelevant betrachtet.	

	Damit gibt es sowohl in der Dossierpopulation als auch in der ESR1-mutierten Gesamtpopulation keine fazitrelevanten Effektmodifikationen das Merkmal bilaterale Oophorektomie. Somit bestätigt diese Sensitivitätsanalyse die Validität sowohl der Ergebnisse, die auf Basis von insgesamt 25 eingeschlossenen Patientinnen mit bilateraler Oophorektomie in der Dossier-Population gezeigt wurden, als auch der zusätzlich dargestellten *ESR1*-Gesamtpopulation (siehe Anhang zur Stellungnahme, Kapitel 1.5 und Kapitel 2.5). **Vorgeschlagene Änderung:** Die vom pU dargelegten Subgruppenanalysen belegen die Bewertbarkeit der im Dossier dargestellten Effekte.	
S. I.10 Z. 5-10 S. I.26 Z. 10-25	**d. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der EMERALD-Studie** **Anmerkung:** *Anhand der Angaben zur gesamten Studienpopulation im European Public Assessment Report (EPAR) zeigt sich, dass die* ***zweckmäßige Vergleichstherapie*** *größtenteils gemäß den oben genannten Vorgaben umgesetzt wurde. Aus dem EPAR geht jedoch hervor, dass ca. 15 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm möglicherweise keine Behandlung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten. Beispielsweise bekamen 5 Patientinnen und Patienten, bei denen eine Vortherapie aus Aromatasehemmer und Fulvestrant versagt hatte, im Rahmen der Studie eine darauffolgende Monotherapie mit Fulvestrant. Dies entspricht nicht den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie, laut der ein Behandlungswechsel in Bezug auf die in der vorausgegangenen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe stattfinden sollte.*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

	Der pU stellt die vorherigen Therapien der Patientinnen in Relation zur gewählten Therapieoption für die in Modul 4 A ausgewertete Teilpopulation A 1 nicht dar, auch für die ESR1-mut-Population fehlen diese Angaben. Wie viele Patientinnen in diesen Teilpopulationen nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, ist daher unklar. Für die Beurteilung sind Angaben zur in der Studie eingesetzten Therapien in Bezug auf die Vortherapie für die Teilpopulationen notwendig. **Position Stemline:** Die 15% der Patient*innen, die im EPAR als mit potenziell nicht adäquater Studienmedikation genannt wurden, beziehen sich auf die Gesamtpopulation – unabhängig des *ESR1*-Status – aus der EMERALD Studie (18). Alle ESR1-mutierten Patientinnen, bis auf eine Ausnahme, haben einen Wechsel der endokrinen Therapie vollzogen, wie es gemäß des Studienprotokolls empfohlen wurde. Gemäß Protokoll war ein Therapiewechsel nach ärztlicher Einschätzung empfohlen, was die Möglichkeit einer Fortführung der gleichen Therapie nach Maßgabe des Arztes jedoch nicht ausschließt. Nur eine Patientin erhielt nach einer Vorbehandlung mit Fulvestrant eine weitere Fulvestrant-Behandlung, was innerhalb der ärztlichen Maßgabe in der Studie erlaubt war und von der Prüfärztin oder dem Prüfarzt explizit so entschieden wurde. Daraus folgt, dass die vom G-BA vorgegebene zVT vollumfänglich umgesetzt wurde und die Anwendung der Therapien im Einklang mit dem Studienprotokoll und ärztlichen Einschätzungen erfolgte.	

	Vorgeschlagene Änderung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der relevanten Studienpopulation gemäß den oben genannten Vorgaben richtig umgesetzt.	
S. I.27 Z. 2-8	**e. Bewertung der Progression** **Anmerkung:** *Zum 1. Datenschnitt zeigte sich in der Studie EMERALD bereits, dass sich die **Bewertung der Progression** durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte deutlich von der retrospektiv durchgeführten, verblindeten Bewertung des IRC unterschied [10]. Bei der unabhängigen Bewertung des IRC wurden in der ESR1-mut-Teilpopulation im Vergleich zur Bewertung durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte 27,8 % weniger Ereignisse (bei 32 von 115 Patientinnen laut IRC kein Progress) im Interventionsarm und 16,8 % weniger Ereignisse (bei 19 von 113 Patientinnen laut IRC kein Progress) im Vergleichsarm bestätigt. Wodurch diese Diskrepanzen zustande kommen, erläutert der pU nicht.* **Position Stemline:** *<u>Bewertung von PFS nach IRC vs. Prüfarzt</u>* Diskrepanzen zwischen den Bewertungen des unabhängigen Review Committee (IRC) und den Prüfärztinnen und Prüfärzten sind hierbei ein übliches Phänomen in klinischen Studien. Das prüfärztliche Personal der Studie war nicht verblindet, daher ist die Bewertung durch Prüfärztinnen und Prüfärzte mit höherem Verzerrungspotenzial zu betrachten. Die Bewertung des IRC wird dagegen als valider und mit niedrigem Verzerrungspotenzial angesehen, da sie unabhängig und objektiv erfolgt (19). Auch in der EMERALD-Studie ist der primäre Endpunkt das PFS durch IRC.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zum Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum früheren Zeitpunkt der folgenden Ereignisse: Dokumentierte Progression der Erkrankung (RECIST Version 1.1) gemäß der Bewertung durch ein verblindetes IRC oder Tod aus jeglicher Ursache. Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elacestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST -Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

	Die Entscheidung von Stemline, die Bewertung des IRC zur Ableitung des Zulassungsantrags heranzuziehen, ist daher begründet und folgerichtig. Eine zusätzlich in die Stellungnahme aufgenommene Analyse der Progressionsereignisse, die von Prüfärzt*innen erhoben wurden, bestätigt die im Dossier dargestellten Ergebnisse für das PFS nach IRC in der Dossierpopulation (HR [95%-KI]: 0,65 [0,48; 0,88]; p=0,0049). Ein ähnlicher Effekt zeigt sich auch in der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation sowohl für das PFS nach IRC als auch für das PFS nach Prüfarzt (siehe Anhang zur Stellungnahme, Kapitel 2.2.1). <u>*Patientenrelevanter Stellenwert des PFS*</u> Die Behandlung von Patient*innen in der Zielpopulation erfolgt in der Regel mit palliativer Intention. Dementsprechend stehen Maßnahmen zur Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund, deren Einsatz an den individuellen Präferenzen der Patient*innen ausgerichtet werden soll (13). Das progressionsfreie Überleben ist ein Maß für die Zeit, während der die antitumorale Aktivität eines Wirkstoffs anhält und gibt Auskunft darüber, ob eine Remission oder Stabilisierung aufrechterhalten wird, sowie letztendlich über das Fortschreiten der Tumorerkrankung. Ein Progress bedeutet für die Patient*innen eine neue Therapie, verbunden mit neuen Nebenwirkungen, das Gefühl der Ungewissheit und Hoffnungslosigkeit, Angst und Depression. Im Falle der endokrinen Resistenz ist zudem die Chemotherapie in der Regel die Folgetherapie, welche nachweislich mit deutlich höheren Nebenwirkungen und Lebensqualitätsverlusten einhergeht als eine endokrine Therapie (14). Auch nach Ansicht der EMA wird eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als klinisch relevant erachtet, sofern der beobachtete Effekt ausreichend groß ist und eine	Unabhängig davon würde selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bleiben.

	Beeinträchtigung anderer wichtiger Endpunkte ausgeschlossen werden kann. Die EMA begründet ihre Position mit der Annahme, dass ein dokumentierter Krankheitsprogress mit dem späteren Auftreten oder der Verschlechterung von Symptomen, einer Abnahme der Lebensqualität und der Notwendigkeit weiterer Behandlungen verbunden ist, die im Allgemeinen mit einer geringeren Wirksamkeit und höheren Toxizität einhergehen (20). Dies ist vor allem im Hinblick auf nachfolgende Chemotherapien von großer Bedeutung, da die Umstellung auf eine Chemotherapie mit einer schlechteren Prognose einhergeht (21). Darüber hinaus sehen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V. und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im progressionsfreien Überleben einen sinnvollen Endpunkt für die Beurteilung der Wirksamkeit von Interventionen mit palliativer Zielsetzung, welcher gemeinsam mit dem Gesamtüberleben betrachtet und interpretiert werden sollte. Ein wesentlicher Vorteil des progressionsfreien Überlebens besteht in der geringeren Beeinflussbarkeit dieses Endpunkts durch Folgetherapien oder Cross-over, welche die Erhebung aussagekräftiger Daten zum Gesamtüberleben erschweren (22, 23). **Vorgeschlagene Änderung:** Streichung des Absatzes und Ersetzung durch: Das PFS stellt im Sinne einer Verringerung der Morbidität einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.	

	Das PFS wurde valide erhoben und die Effekte von Elacestrant durch von Prüfärzt*innen bewertete Progressionsereignisse unterstützt.	
S. I.27 Z. 12-16	**f. Berechnung der Rücklaufquoten für die patientenberichteten Erhebungen** **Anmerkung:** *Bei der Berechnung der **Rücklaufquoten** pro Zeitpunkt gibt der pU als Anzahl der erwarteten Rückläufe die Anzahl der Patientinnen an, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (d. h. lebende Patientinnen, Patientinnen ohne Lost to Follow-up, etc.). Die Anzahl der erwarteten Rückläufe sollte zum jeweiligen Zeitpunkt der Anzahl aller Patientinnen entsprechen, die bis zu diesem Zeitpunkt nicht verstorben sind.* **Position Stemline:** Die Rücklaufquote für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Dossier berechnet als Verhältnis zwischen erhaltenen und per Protokoll erwarteten Fragebögen. Von verstorbenen Patientinnen bzw. solchen mit Lost-to follow-up wurde kein Fragebogen erwartet. Laut Studienprotokoll war eine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nur bis zur letzten Visite unter Studienmedikation und ggf. zum Safety Follow-up 30 Tage nach letzter Dosis (falls die Visite vor Ort und nicht telefonisch stattfand), vorgesehen. Stemline erachtet diese Berechnungsmethode als sachgerecht, da es die tatsächlichen Rückläufe in Relation zu den maximal zu erwartenden Rückläufen widerspiegelt. Zudem ist für die Bewertbarkeit von Ereigniszeitanalysen relevant, welcher Anteil	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zur Morbidität</u> *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)* Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie EMERALD wurde mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien vor. Für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Elacestrant. Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

	der Patientinnen der Population in die Analyse eingeht, d.h. für den Werte zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Start der Studienmedikation vorliegen (1). Bereits im Dossier wurden die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 und EQ 5D-VAS nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auch für die Zusatznutzenableitung auf Basis der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation werden die Ergebnisse zu den beiden patientenberichteten Fragebögen nicht herangezogen. Die Ergebnisse für die *ESR1*-mutierte Gesamtpopulation sind dem Anhang zur Stellungnahme, Kapitel 2.3, zu entnehmen. **Vorgeschlagene Änderung:** Streichung des Absatzes und Ersetzung durch: Die Berechnung der Rücklaufquoten erfolgte sachgerecht.	Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der Morbidität insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt. <u>zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u> Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie EMERALD wird mittels der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.
S. I.10 Z. 23-24 & S. I.27 Z. 18-28	**g. Interpretation der Schwelle zu den unerwünschten Ereignissen (UEs) nach SOC und PT** **Anmerkung:** *Die Schwelle zur Darstellung der UEs nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT) wurde nicht richtig interpretiert.* *Gemäß Dossiervorlage sollen für die UEs (unabhängig vom Schweregrad) alle Ereignisse dargestellt werden, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind und zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zu Nebenwirkungen</u> *Unerwünschte Ereignisse gesamt* In der Studie EMERALD traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. *schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UE*

	mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Entgegen seiner Angaben in Anhang 4 G zu Modul 4 A stellt der pU die Ereigniszeitanalysen hingegen nur für Ereignisse dar, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Durch das Vorgehen des pU fehlt in der Teilpopulation A 1 die Darstellung der Ereigniszeitanalyse zum Ereignis Asthenie (PT), welches bei 10 Patientinnen [9,8 %] im Elacestrant-Arm und 6 Patientinnen [6,6 %] im Vergleichsarm aufgetreten ist. **Position Stemline:** Die Berechnung und Darstellung der Sicherheit (SOC/PT) wurde nach Vorgaben der G-BA Dossiervorlage durchgeführt. Versehentlich wurde die erforderliche Ereigniszeitanalyse zum Ereignis Asthenie (PT) im Anhang 4-G des Dossiers nicht integriert. Es handelt sich bei Asthenie um ein PT ohne signifikante Gruppenunterschiede. Stemline reicht die fehlenden Angaben zum Ereignis Asthenie nach (siehe Anhang zur Stellungnahme, Kapitel 1.3) und stellt sicher, dass sämtliche relevanten Ereignisse gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage dargestellt werden, einschließlich der Ereigniszeitanalyse zum Ereignis Asthenie (PT) in Teilpopulation A1. **Vorgeschlagene Änderung:**	Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. *Spezifische UEs* *„Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“* Für die Endpunkte „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UE) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (SOC, schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elacestrant in der Gesamtpopulation. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt. Im Detail ergeben sich Nachteile bei den spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“.

	Die Ereigniszeitanalyse zum Ereignis Asthenie (PT) wurde nachgereicht. Daraus ergeben sich keine Änderungen für die Bewertung des Zusatznutzens.	
	h. Beobachtungsdauern von Sicherheit und patientenberichteten Endpunkten **Anmerkung** *Die Angaben zu den tatsächlichen **Beobachtungsdauern** der Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Dossier des pU sind nicht nachvollziehbar. Im Modul 4 A sind beispielsweise für die mittels EORTC-QLQ-C30 erhobenen Endpunkte und unerwünschten Ereignisse mediane Beobachtungsdauern von < 1 Monat angegeben, wobei diese gemäß Studienprotokoll bis zur letzten Dosis der Studienmedikation + 30 Tage beobachtet werden sollten und die mediane Behandlungsdauer in beiden Studienarmen bezogen auf die vom pU vorgelegte Teilpopulation A 1 über 2 Monaten lag. Darüber hinaus wurden beispielsweise für die einzelnen Symptomitems des EORTC-QLQ-C30 unterschiedliche Beobachtungsdauern angegeben. Dies ist ebenfalls nicht plausibel.* **Position Stemline:** Die Berechnung der im Dossier dargestellten Beobachtungsdauern erfolgte **als Zeit bis zum ersten Ereignis ab Randomisierung** und ist nicht gleichbedeutend mit der medianen Beobachtungszeit.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. zur Gesamtbewertung a1) Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie […] In der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Detail zeigt sich für die Gesamtpopulation ein Nachteil im Endpunkt Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie ein Vorteil für den Endpunkt Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30). Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile bei spezifischen UE. […]

	Beobachtungsdauer der Sicherheit/Verträglichkeit: Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde bis zum Safety-Follow-Up-Visit (30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) systematisch erhoben. Nach Ablauf von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung konnte die Prüfärztin oder der Prüfarzt jederzeit alle SUE melden, von denen er oder sie glaubt, dass sie mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen. Eine Analyse der Patient-Safety-Listings ergab, dass solche UEs in der Studie nicht auftraten. Damit betrachtet Stemline die adäquate Beobachtungsdauer als Zeit von der ersten Dosis bis zum Safety-Follow-Up (oder Ausscheiden aus der Studie, falls dieses eher erfolgte). Die darauf basierende mediane Gesamtbeobachtungsdauer zwischen Randomisierung und zuletzt beobachtetem Zeitpunkt ist nun ergänzt in Anhang Tabelle 7 dargestellt. Sie liegen bei 3,71 (min. 0,03; max 31,38) Monaten für Elacestrant und 2,86 (min. 0,03; max. 23,75) Monaten für SoC. Beobachtungsdauer der Lebensqualität: Fragebögen EQ-5D-VAS und EORTC-QLQ-C30 wurden systematisch bis zum Progress bzw. zum Austritt aus der Studie (falls vorher) erhoben. Es war außerdem möglich, bei der Safety-Follow-up-Visite (telefonisch oder vor Ort) die PROs auszufüllen. Jedoch erfolge diese letzte Erhebung nicht systematisch. Daher ist eine genaue Angabe der patientenindividuellen erwarteten Beobachtungszeit schwer möglich. Es wird daher eine konservative Herangehensweise gewählt und die Beobachtungszeit bis zum Progress definiert. Damit ist die Gesamtbeobachtungsdauer für die Lebensqualität identisch mit der Beobachtungsdauer für den Progress und wird nicht noch einmal separat aufgeführt.	a2) Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien […] Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile bei spezifischen UE. […]

	Vorgeschlagene Änderung: Die in der Stellungnahme vorgelegten Daten enthalten die Gesamtbeobachtungsdauern, welche nachvollziehbar sind. Daraus ergeben sich keine Änderungen in der Betrachtung des Zusatznutzens von Elacestrant.	
Zusätz-licher Punkt	**i. Charakteristika der Studienpopulation - Aktuelle Auswertungen** Im Rahmen der Stellungnahme werden dem G-BA aktuelle Auswertungen der Abbruchgründe sowie Beobachtungsdauern zur Verfügung gestellt. Die im Dossier dargestellten Abbruchgründe haben sich auf den Datenschnitt vom 06.09.2021 (finaler PFS-Datenschnitt) bezogen. Die in der Stellungnahme dargestellte Auswertung bezieht sich auf den Datenschnitt vom 02.09.2022 (finaler OS-Datenschnitt). Da bereits alle Studienpatientinnen zum im Dossier dargelegten Datenschnitt in der Studie waren, ergeben sich keine Unterschiede für die Baseline-Patientencharakteristika (Dossier-Tabellen 4-12, 4-13 und 4-14) für den neuesten Datenschnitt. Minimale Abweichungen ergeben sich für die Beobachtungsdauern (Dossier-Tabelle 4-15) und die Therapie- und Studienabbrüche (Dossier-Tabelle 4-16). Diese Abweichungen haben keinen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse. Die Anzahl der Studienabbrüchen ist mit dem späteren Datenschnitt erhöht. Die Zunahmen sind gleichmäßig auf beide Behandlungsarme verteilt. Stemline legt die aktualisierten in Modul 4 dargestellten Tabellen 4-15 (siehe Anhang Tabelle 7) und 4-16 (siehe Anhang Tabelle 8) vor (siehe auch Anhang zur Stellungnahme, Kapitel 1.1).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zur Begründung des Ausmaß des Zusatznutzens:</u> […] Es wurden bisher drei Datenschnitte durchgeführt. Beim Datenschnitt am 06.09.2021 handelt es sich um den finalen PFS-Datenschnitt. Es erfolgte am 08.07.2022 ein FDA-Sicherheitsdatenschnitt. Der Datenschnitt am 02.09.2022 war der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben. Die Datenschnitte vom 08.07.2022 und 02.09.2022 werden für die vorliegende Bewertung herangezogen. […]

S.I.9 Z. 11-16 S. II.14 Z. 20-23	**j. Zusatznutzenableitung** **Anmerkung**: *„[…] da sich für die Nutzenbewertung maßgebliche positive Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben der Teilpopulation A 1 nur in der Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien zeigen. Ob und wenn ja wie sich der Ausschluss der 30 Patientinnen auf die (Subgruppen-)Ergebnisse weiterer Endpunkte auswirkt, ist unklar, da der pU keine vollständigen Auswertungen der ESR1-mut-Teilpopulation (entsprechend inklusive der 30 Patientinnen) vorlegt.“* *„Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.“* **Position Stemline:** Die von Stemline für die Dossierpopulation ausgeschlossenen Patientinnen haben keinen Effekt auf die Interpretation der im Dossier dargestellten Ergebnisse (näher ausgeführt in Abschnitt b.), inklusive des als erheblich anzusehenden Vorteils bei Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien. Insgesamt zeigte sich eine bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfüge Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Elacestrant für alle postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. 1.1 <u>zur Kurzfassung der Bewertung</u> <u>zu a)</u> Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Anastrozol, Fulvestrant als Monotherapie, Letrozol, Exemestan sowie Everolimus. Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der Studie EMERALD vor. Bei der bewertungsrelevanten Patientenpopulation handelt es sich um ESR1-mutierte Patientinnen. Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium“. Es wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie und Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien vorgenommen. *zu a1)* Für Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich in den Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant.

	Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. Insbesondere für Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien zeigt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens mit Ausmaß eines erheblichen Zusatznutzens. Die Ergebnisse der ESR1-mutierten Gesamtpopulation bestätigen die Bewertbarkeit der im Dossier dargestellten Ergebnisse und den damit verbundenen Zusatznutzen. **Relevanz der präspezifizierten Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapien** Insbesondere angesichts der wachsenden Prävalenz der *ESR1*-Mutationen mit zunehmender Anzahl und Dauer vorheriger endokriner Therapielinien (24-28), bietet Elacestrant eine bisher nicht vorhandene Option, um den aktuellen therapeutischen Bedarf zu decken. Dies ist besonders relevant für Patient*innen, die bereits zwei endokrine Vortherapien erhalten haben. Auch der G-BA hat die Bedeutung der Anzahl der Vortherapien bereits in der frühen Beratung zur Nutzenbewertung direkt angesprochen: „Zur Untersuchung von Effektmodifikationen sollen Subgruppenanalysen nach Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien (1 vs. 2 Linien) durchgeführt und im Dossier für die Nutzenbewertung dargelegt werden.“ (3). **Fazit:** Stemline sieht für postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie,	Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation mit 1 vorherigen endokrinen Vortherapie nicht belegt ist. *zu a2)* Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich in der Endpunktkategorie Mortalität ein deutlicher Vorteil zugunsten von Elacestrant. In der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation mit 2 vorherigen endokrinen Vortherapien fest. Eine relevante Limitation ergibt sich aufgrund der geringen Patientenzahl in der vorliegenden Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien. Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

	einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Subgruppenanalysen für Patientinnen mit zwei endokrinen Vortherapien zeigen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Dieses Fazit ergibt sich unabhängig davon, ob die Dossierpopulation oder die *ESR1*-mutierte Gesamtpopulation betrachtet wird. Tabelle 2: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	<u>zu b)</u> Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon sowie Fulvestrant. In der zulassungsbegründenden Teilpopulation aus der Studie EMERALD (ESR1-mut-Teilpopulation) sind keine Männer eingeschlossen. Es liegen daher keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Bezeichnung der Patientengruppen	Anzahl der Patient*innen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation A1[a]	2.040 bis 4.315	Geringer Zusatznutzen
davon		
Patientinnen mit einer endokriner Vortherapie:	1.093 bis 2.312	Geringer Zusatznutzen
Patientinnen mit zwei endokrinen Vortherapien:	947 bis 2.003	Erheblicher Zusatznutzen
Teilpopulation A2[b]	28 bis 49	Zusatznutzen nicht belegt

a: Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.

b: Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Vorgeschlagene Änderung:

Die Belastbarkeit der Ergebnisse in der Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger endokrine Therapien (1 oder 2) wurde durch die zur

	Verfügung gestellten Ergebnisse der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation vollumfänglich bestätigt. Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen eine relevante Subgruppe (Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapien) identifiziert, für die Elacestrant einen besonders hohen, separat zu bewertenden, therapeutischen Zusatznutzen durch die erhebliche Steigerung des Gesamtüberlebens hat.	

Anhang Tabellen

Anhang Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte (Studie EMERALD; Dossierpopulation[a] und *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation[a])

	Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC (Dossierpopulation; Ela= 102; SoC=96)	**Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC (*ESR1*-mutierte Gesamtpopulation; Ela= 115; SoC=113)**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	Median (Monate) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	**Median (Monate) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert**	
Mortalität			
OS	25,30 vs. 24,28 0,91 [0,61; 1,35] p=0,6250	24,18 vs. 23,49 0,90 [0,63; 1,30] p=0,5823	Zusatznutzen nicht belegt
1 ET	22,57 vs. 32,62 1,49 [0,87; 2,63] p=0,1499	24,18 vs. 29,90 1,34 [0,82; 2,21] p=0,2393	Zusatznutzen nicht belegt
2 ET	28,71 vs. 15,64 0,48 [0,26; 0,85] p=**0,0112**	26,25 vs. 15,64 0,50 [0,28; 0,85] **p=0,0101**	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität			
PFS	3,75 vs. 1,87 0,55 [0,38; 0,79] p=**0,0012**	3,78 vs. 1,87 0,54 [0,39;0,76] p=**0,0004**	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
TTC	19,55 vs. 6,01 0,80 [0,54; 1,18] p=0,2530	14,78 vs. 4,96 0,77 [0,54;1,11] p=0,1607	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30			Zusatznutzen nicht belegt[b]
EQ-5D-VAS	8,31 vs. 10,25 1,00 [0,60; 1,68] p=0,9814	8,31 vs. 10,25 0,93 [0,57; 1,52] p=0,7506	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30			Zusatznutzen nicht belegt[c]
Sicherheit			
UE			
UE unabhängig vom Schweregrad	0,30 vs. 0,43 1,04 [0,77; 1,40] p=0,8405	0,30 vs. 0,46 1,07 [0,81;1,42] p= 0,6633	Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	n. b. vs. 13,14 1,08 [0,61; 1,96] p=0,7872	n. b. vs. 13,14 1,11 [0,66; 1,90] p=0,7013	

	Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC (Dossierpopulation; Ela= 102; SoC=96)	**Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC (*ESR1*-mutierte Gesamtpopulation; Ela= 115; SoC=113)**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	Median (Monate) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	**Median (Monate) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert**	
SUE	n. b. vs. n. b. 1,07 [0,46; 2,61] p=0,8763	n. b. vs n. b. 0,85 [0,39;1,88] p=0,6783	
Behandlungsabbruch aufgrund von UE	n. b. vs. n. b. 1,26 [0,36; 4,95] p=0,7169	n. b. vs. n. b. 1,28 [0,36; 5,03] p= 0,7007	
UE differenziert nach SOC und PT: UE unabhängig vom Schweregrad, schwerwiegende UE, schwere UE			Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt[d]

a: Postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.

b: Die detaillierte Darstellung aller Ergebnisse zu den Symptomskalen und -items zur Dossierpopulation sind dem Dossier sowie zur *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation dem Anhang zur Stellungnahme, Kapitel 2.3 zu entnehmen. Die Darstellung entfällt, da die Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

c: Die detaillierte Darstellung aller Ergebnisse zu den Funktionsskalen und dem Globalen Gesundheitsstatus zur Dossierpopulation sind dem Dossier sowie zur *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation dem Anhang zur Stellungnahme, Kapitel 2.3 zu entnehmen. Die Darstellung entfällt, da die Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

d: Die detaillierte Darstellung aller Ergebnisse zur Dossierpopulation sind dem Dossier sowie zur *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation dem Anhang zur Stellungnahme, Kapitel 2.4 zu entnehmen. Die Darstellung entfällt, da die Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang Tabelle 2: Gegenüberstellung der Behandlungseffekte in der Kategorie Sicherheit für Elacestrant vs. SoC in der Dossierpopulation und in der *ESR1*-mutierten Gesamtpopulation

	Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC Dossierpopulation			**Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC *ESR1*-mutierte Gesamtpopulation**		
	Events % / **Mediane (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**	Events % / **Mediane (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
UE unabhängig vom Schweregrad						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	64,7 vs. 33,0 **1,84 vs. n.b.**	**2,39 [1,56; 3,74]**	**0,0001**	65,2 vs. 31,1 **1,84 vs. n.b.**	**2,56 [1,71; 3,92]**	**<0,0001**
PT: Übelkeit	37,3 vs. 19,8 **16,1 vs. n.b.**	**2,08 [1,20; 3,73]**	**0,0093**	34,8 vs 17,9 **n.b. vs. n.b.**	**2,08 [1,22; 3,67]**	**0,0077**
PT: Dyspepsie	10,8 vs. 3,3 **n.b. vs. n.b.**	**2,84 [0,88; 12,62]**	**0,0965**	11,3 vs 2,8 **n.b. vs. n.b**	**3,51 [1,12;15,39]**	**0,0381**
SOC: Untersuchungen PT: Alanin-aminotrans-ferase erhöht	3,9 vs. 13,2 **n.b. vs. n.b**	**0,27 [0,08; 0,78]**	**0,0158**	5,2 vs. 12,3 **n.b. vs. n.b.**	**0,40 [0,14; 1,01]**	**0,0536**
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	22,5 vs. 7,7 **23,59 vs. n.b.**	**2,71 [1,22; 6,87]**	**0,0167**	21,7 vs. 8,5 **23,59 vs. n.b.**	**2,31 [1,11; 5,25]**	**0,0285**
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15,7 vs. 6,6 **n.b. vs. n.b.**	**1,99 [0,82; 5,56]**	**0,1441**	18,3 vs. 5,7 **n.b. vs. n.b.**	**2,84 [1,21; 7,75]**	**0,0188**

	Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC Dossierpopulation			**Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC *ESR1*-mutierte Gesamtpopulation**		
	Events % / **Mediane (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**	Events % / **Mediane (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
SOC: Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungena PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	2,9 vs. 11,0 **n.b. vs. 13,24**	**0,18 [0,04; 0,63]**	**0,0068**	4,3 vs. 9,4 **n.b. vs. 13,24**	**0,33 [0,10; 0,98]**	**0,046**
schwere UE CTCAE>=3						
SOC: Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen*	7,8 vs. 1,1 **n.b. vs. n.b.**	**5,89 [1,06; 109,73]**	**0,0597**	8,7 vs. 0,9 **n.b. vs. n.b**	**7,407 [1,40; 136,55]**	**0,0262**

n.b.: nicht bestimmbar

Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

* Alle Ereignisse sind gemäß Studiendokumentation nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen. Nähere Informationen zu diesem UE sind in Abschnitt b Ergebnisse der ESR1-Gesamtpopulation im Unterpunkt „ESR1-mutierte Gesamtpopulation: Sicherheit und Verträglichkeit“ zu finden.

Anhang Tabelle 3: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt jegliche UE unabhängig vom Schweregrad mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD, *ESR1*-mutierte Gesamtpopulation)

Endpunkt	**Elacestrant**			**SoC**			**Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
Subgruppe Vorbehandlung mit Fulvestrant - Interaktionstest: p=0,0195								
Ja	27	26 (96,3)	0,1	26	21 (80,8)	0,54	2,03 [1,14; 3,66]	0,0185
Nein	88	79 (89,8)	0,38	80	71 (88,8)	0,38	0,89 [0,64; 1,23]	0,4992
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Anhang Tabelle 4: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt SOC unabhängig vom Schweregrad: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD, *ESR1*-mutierte Gesamtpopulation)

Endpunkt	**Elacestrant**			**SoC**			**Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
Subgruppe Vorbehandlung mit Fulvestrant - Interaktionstest: p=0,0267								
Ja	27	1 (3,7)	n.b.	26	3 (11,5)	n.b.	0,28 [0,01; 2,22]	0,2436
Nein	88	20 (22,7)	n.b.	80	3 (3,8)	n.b.	5,40 [1,85; 22,97]	0,0023
n.b.: nicht bestimmbar Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Anhang Tabelle 5: Ergebnisse der Subgruppenanalyse Oophorektomie-Status (ja vs. nein) mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD; Dossierpopulation)

Oophorektomie-Status	**Elacestrant (N=102)**			**SoC (N=91)**			**Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	p-Wert
Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad - Interaktionstest: p=0,0344								
Ja	12	10 (83,3)	0,69	12	11 (91,7)	0,07	0,47 [0,19;1,12]	0,0948
Nein	90	82 (91,1)	0,18	79	69 (87,3)	0,49	1,17 [0,85;1,61]	0,3755
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Anhang Tabelle 6: Ergebnisse der Subgruppenanalyse Oophorektomie-Status (ja vs. nein) mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EMERALD; *ESR1*-mutierte Gesamtpopulation)

Oophorektomie-Status	**Elacestrant (N=115)**			**SoC (N=113)**			**Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC**	
	N	**n (%)**	**Median (Monate)**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)**	**HR [95%-KI]**	p-Wert
Endpunkt EQ-5D-VAS - Interaktionstest: p=0,0497								
Ja	21	5 (23,8)	n.b.	25	9 (36,0)	3,71	0,39 [0,12; 1,14]	0,0846
Nein	94	32 (34,0)	8,31	88	22 25,0)	10,25	1,15 [0,67; 2,00]	0,6216
n.b.: nicht bestimmbar Alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Anhang Tabelle 7: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauern der Dossierpopulation in der RCT EMERALD

Merkmal	**EMERALD**	
	Elacestrant N=102	**SoC N=96[a]**
Behandlungsdauer (Monate[b])		
Median; Min-Max	2,79; 0,43-32,13	2,76 (Fulvestrant) sowie 2,14 (Aromatasehemmer); 0,03-22,77
Studiendauer (Monate)		
Median; Min-Max	22,00; 0,92-38,77	18,91; 0,53-38,31
Beobachtungsdauer OS (Monate)		
Median; Min-Max	21,08; 0,53-38,31	18,20; 0,03-37,59
Beobachtungsdauer PFS (Monate)		
Median; Min-Max	1,91; 0,03-29,17	1,84; 0,03-16,62
Beobachtungsdauer TTC (Monate)		
Median; Min-Max	6,31; 0,53-38,31	4,58; 0,03-37,59
Beobachtungsdauer EORTC QLQ-C30 (Monate)		
Median; Min-Max	1,91; 0,03-29,17	1,84; 0,03-16,62
Beobachtungsdauer EQ-5D-VAS (Monate)[c]		
Median; Min-Max	1,91; 0,03-29,17	1,84; 0,03-16,62
Beobachtungsdauer Sicherheit (Monate)		
Median; Min-Max	3,71; 0,03-31,38	2,86; 0,03-23,75

a: Für die Beobachtungsdauer des Endpunkts Sicherheit ist N=91 im SoC-Arm.

b: Für die Umrechnung von Tagen in Monate wurde der Faktor 1 Monat = 30,4375 Tage verwendet.

c: Wie in Abschnitt „h. Beobachtungsdauern von Sicherheit und patientenberichteten Endpunkten“ näher ausgeführt, erfolgt die Angabe der Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte konservativ als Zeit bis zum Progress.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang Tabelle 8: Therapie- und Studienabbrüche der Dossierpopulation in der RCT EMERALD

Merkmal	EMERALD	
	Elacestrant N=102	SoC N=96
Patientinnen mit Abbruch der Studie		
Jegliche Gründe, n (%)	66 (64,7)	61 (63,5)
Ärztliche Entscheidung	1 (1,0)	1 (1,0)
Abbruch auf Wunsch der Patientinnen/Bevollmächtigten	8 (7,8)	9 (9,4)
Protokollabweichungen	0 (0)	1 (1,0)
Tod	52 (51,0)	50 (52,1)
Lost-to-follow-up	5 (4,9)	0 (0)
Beendigung der Studie durch Sponsor	0 (0)	0 (0)
Patientinnen mit Abbruch der Studienmedikation[a]		
Jegliche Gründe, n (%)	99 (97,1)	91 (94,8)
PD: Krankheitsprogression	87 (85,3)	85 (88,5)
Ärztliche Entscheidung	4 (3,9)	3 (3,1)
UE/Laboranomalien/gleichzeitige Erkrankungen, die eine weitere Therapie ausschließen.	4 (3,9)	1 (1,0)
Abbruch auf Wunsch der Patientinnen	4 (3,9)	0 (0)
Protokollabweichungen	0 (0)	1 (1,0)
Nicht zugelassen für die Wiederaufnahme der Studienbehandlung nach einer Unterbrechung von mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen	0 (0)	1 (1,0)
Tod	0 (0)	0 (0)
Lost-to-follow-up	0 (0)	0 (0)
Beendigung der Studie durch Sponsor	0 (0)	0 (0)

a: Angabe des primären Grundes zum Abbruch der Studienmedikation.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. Juli 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 08. November 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf. [Zugriff am: 14.02.2024]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0. 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Zugriff am: 20.02.2024]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-077. Elacestrant zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. 5. September. 2022.
4. Stemline Therapeutics Inc. Studienbericht EMERALD: Elacestrant monotherapy vs. Standard of care for the treatment of patients with ER+/HER2- advanced breast cancer following CDK4/6 inhibitor therapy: A phase 3 randomized, open-label, active-controlled, multicenter trial (EMERALD). Version 2. 2023.
5. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ribociclib (Kisqali®), Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie - Modul 4A. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2865/2019-01-11_Modul4A_Ribociclib.pdf. [Zugriff am: 08.02.2024]
6. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Abemaciclib (Verzenios®), Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben - Modul 4A. 2023.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 752 Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2867/2019-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-430.pdf. [Zugriff am: 14.02.2024]
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1530 Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) (Ablauf Befristung) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6333/2023-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib_D-899.pdf. [Zugriff am: 14.02.2024]
9. Stemline Therapeutics B.V. Fachinformation ORSERDU® 86 mg / 345 mg Filmtabletten. Stand: September. 2023.
10. Radius Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol EMERALD Version 6.0: Elacestrant monotherapy vs. Standard of care for the treatment of patients with ER+/HER2- advanced breast cancer following CDK4/6 inhibitor therapy: A phase 3 randomized, open-label, active-controlled, multicenter trial (EMERALD). 2020.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter:

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html. [Zugriff am: 14.02.2024]

12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 1.2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. [Zugriff am: 14.02.2024]

13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf. [Zugriff am: 14.02.2024]

14. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2023.1D. 2023. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2023/AGO_2023D_Gesamtdatei.pdf. [Zugriff am: 14.02.2024]

15. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021;32(12):1475-95.

16. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline: ER-positive HER2-negative Breast Cancer. 2023. Verfügbar unter: https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer. [Zugriff am: 14.02.2024]

17. (IQTIG) IfQuTiG. Planungsrelevante Qualitätsindikatoren. Abschlussbericht zur Auswahl und Umsetzung. 2016. Verfügbar unter: https://iqtig.org/dateien/berichte/2016/IQTIG_Planungsrelevante-Qualitaetsindikatoren_Abschlussbericht.pdf. [Zugriff am: 20.02.2024]

18. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Orserdu. International non-proprietary name: Elacestrant. 2023.

19. Tang PA, Pond GR, Chen EX. Influence of an independent review committee on assessment of response rate and progression-free survival in phase III clinical trials. Ann Oncol. 2010;21(1):19-26.

20. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products 2019. Rev. 6Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 14.02.2024]

21. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) - Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf. [Zugriff am: 14.02.2024]

22. Enzmann H, Broich K. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2013;107(2):120-8.

23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 14.02.2024]

24. Zundelevich A, Dadiani M, Kahana-Edwin S, Itay A, Sella T, Gadot M, et al. ESR1 mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. Breast Cancer Res. 2020;22(1):1-11.

25. Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, Brown M, Schiff R. ESR1 mutations as a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12(10):573-83.

26. Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res. 2021;23(1):85.

27. Allouchery V, Beaussire L, Perdrix A, Sefrioui D, Augusto L, Guillemet C, et al. Circulating ESR1 mutations at the end of aromatase inhibitor adjuvant treatment and after relapse in breast cancer patients. Breast Cancer Res. 2018;20:1-5.

28. Cogliati V, Capici S, Pepe FF, di Mauro P, Riva F, Cicchiello F, et al. How to Treat HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Patients after CDK4/6 Inhibitors: An Unfinished Story. Life (Basel). 2022;12(3).

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CDK 4/6	Cyclin-abhängige Kinase 4/6 (Cyclin-dependent Kinase 4/6)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und. Medizinische Onkologie e.V.
eCRF	electronical case report form
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensionen
ER	Estrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESR1	Estrogenrezeptor 1
ET	Endokrine Therapie
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee)
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl an Patient*innen, die in die Analyse eingeschlossen wurden
n	Anzahl Patient*innen mit Ereignis
n. b.	Nicht bestimmbar
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase

Abkürzung	Bedeutung
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SERD	Selektiver Estrogenrezeptor-Degradierer (Selective Estrogen Receptor Degrader)
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TTC	Zeit bis zur Chemotherapie (Time to Chemotherapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Datum	14. Februar 2024
Stellungnahme zu	Elacestrant (Mammakarzinom) A23-104
Stellungnahme von	*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu Elacestrant (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A23-104 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab: Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare aber behandelbare Erkrankung. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität [1]. Es ist in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlung daher Konsens, dass eine endokrin-basierte Therapie bei Patientinnen mit einem metastasierten Hormonrezeptor(HR)-positiven und Humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativen Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl ist sofern die klinische Symptomatik bzw. der Wunsch der Patientin keine anderen Behandlungen erfordert [1–4]. Als endokrine Therapie können Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) oder Antiöstrogene (Tamoxifen, Fulvestrant) eingesetzt werden, bei prämenopausalen Patientinnen kombiniert mit der Unterdrückung der Eierstockfunktion mittels GnRH Analoga. Eine endokrine	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erstlinientherapie mit einem Aromatasehemmer kann durch Einsatz von Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK4/6) in der Wirksamkeit gesteigert werden. Diese überlegene Wirksamkeit gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie in Verbindung mit einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie erhaltener Lebensqualität haben zur Zulassung und die Aufnahme dieser neuen Substanzklasse in nationale und internationale Leitlinien und Empfehlungen geführt [1–4]. Dennoch ist es klinische Realität, dass die Mehrzahl unserer Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom einen Progress erleiden, so dass die Untersuchung neuerer endokrin-basierter Therapiemodalitäten große Relevanz besitzt. Bei HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinomen spielt der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Weg eine wesentliche Rolle [5]. Der mTOR-Inhibitor Everolimus ist seit einigen Jahren in Kombination mit dem steroidalen Aromatasehemmer (AI) Exemestan eine zugelassene therapeutische Option nach Versagen einer Therapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer [6]. Patientinnen mit Mutationen im Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase, katalytische Untereinheit alpha (*PIK3CA*)-Gen zeigten ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS), wenn sie zusätzlich zu Fulvestrant noch mit dem PI3K-Inhibitor Alpelisib behandelt werden [7]. Alpelisib ist international beim fortgeschrittenen Mammakarzinom mit Mutationen in *PIK3CA* zugelassen. Die nachgewiesene Mutation in *PIK3CA* ist der erforderliche Biomarker für die Behandlung mit Alpelisib [4, 7–9]. Als weiterer therapierelevanter Biomarker beim fortgeschrittenen Östrogenrezeptor(ER)-positiven Mammakarzinom wurden Mutationen im Gen, das für den Östrogenrezeptor kodiert (*ESR1*), definiert [4, 8, 10]. Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom können diese Mutationen unter	

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einer Behandlung mit Aromatasehemmern selektiert werden [11]. In der SOFEA Studie wiesen 39,1%, in PALOMA-3 25,3% und in der EFFECT Studie 23,4% der Mammakarzinompatientinnen eine *ESR1*-Mutation auf. Mammakarzinome mit einer solchen *ESR1*-Mutation sprechen in retrospektiven Analysen prospektiver Studien besser auf eine Therapie mit dem selektiven ER-Degrader („Abbauer“) (SERD) Fulvestrant als auf einen Aromatasehemmer an [12, 13]. Diese retrospektiven Daten haben zwischenzeitlich auch in prospektiven Studien zu therapierelevanten Resultaten geführt. Die randomisierte PADA-1 Studie untersuchte die Hypothese, dass beim fortgeschrittenen und mit AI sowie Palbociclib behandelten Mammakarzinom bei Anstieg der *ESR1*-Mutationen in der zirkulierenden Tumor DNA (ctDNA) eine Umstellung von AI zu Fulvestrant das PFS verlängert [14]. Tatsächlich konnte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) durch den Wechsel auf Fulvestrant von 5,7 auf 11,9 Monate verlängert werden (Hazard Ratio [HR] 0,61; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,43-0,86; p = 0,0040). Weiterhin konnten Bidard et al. beim fortgeschrittenen und vorbehandelten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom zeigen, dass der orale SERD Elacestrant einer endokrinen Standardtherapie vor allem bei Nachweis einer *ESR1*-Mutation überlegen war (HR 0,55; 95% KI 0,39-0,77; p = 0,0005) [15]. Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen und Männern mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden	

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Östrogenrezeptor-1(*ESR1*)-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines Cyclin-abhängige-Kinase-4/6(CDK 4/6)-Inhibitors, fortgeschritten ist. So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **1) Fragestellung** *Das IQWiG definiert abhängig von Therapielinie und Geschlecht für die vorliegende Nutzenbewertung 2 Fragestellungen, für die der G-BA jeweils eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A23-104):* In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende verkürzte Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet: Fragestellung 1: postmenopausale Frauen Fragestellung 2: Männer Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie im Oktober 2023 sowie im Januar 2024, gemäß der Darstellung in Tabelle 2, angepasst. Der pU folgt der initial vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie von Juni 2022 und benennt für Fragestellung 1 einen Wechsel der endokrinen Therapie auf Tamoxifen oder Anastrozol oder Fulvestrant als Monotherapie (nur	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. 1.2 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie c) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elacestrant als Monotherapie:** Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf – Tamoxifen – Anastrozol – Fulvestrant als Monotherapie

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist). Diese Abweichung bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU seine Informationsbeschaffung zum einen nicht auf bestimmte Behandlungsoptionen einschränkt und zum anderen die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzlichen relevanten Studien gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab. Für Fragestellung 2 folgt der pU der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU. Vorgeschlagene Änderung:	– Letrozol – Exemestan – Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist). d) <u>Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elacestrant als Monotherapie:** Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf – Tamoxifen,

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir begrüßen grundsätzlich die vom G-BA gewählten Vergleichstherapien.	– Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon, – Fulvestrant
	Anmerkung: - **Fragestellung 1: postmenopausale Frauen** *Das IQWiG zieht für die Fragestellung 1 (postmenopausale Frauen) die EMERALD-Studie heran. Allerdings postuliert das IQWiG, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie EMERALD nicht für die Nutzenbewertung geeignet seien, da der pU die Teilpopulation der Patientinnen mit ESR1-Mutation post hoc ohne adäquate Begründung weiter einschränkt. Des Weiteren moniert das IQWiG den Umgang mit Patientinnen mit einer bilateralen Ovariektomie, sowie mit Patientinnen mit einer hormonell-induzierten Menopause. Ebenfalls kritisch wird die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie EMERALD vom IQWiG gesehen. Darüber hinaus führt das IQWiG weitere Kritikpunkte auf (I. Angaben zu den Beobachtungsdauern nicht nachvollziehbar, II. Diskrepanz in der Beurteilung der Progressionsereignisse, III. Berechnung der Rücklaufquoten zu den*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zur Kurzfassung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Orserdu mit dem Wirkstoff Elacestrant. Der Wirkstoff Elacestrant ist zugelassen für die Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	patientenberichteten Endpunkten, IV. Schwelle zur Darstellung der UEs). *Insgesamt sieht das IQWiG bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens von Elacestrant und daher auch keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.* **Fragestellung 1: postmenopausale Frauen** ***Studienpool und Studiendesign*** Für den Vergleich von Elacestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie EMERALD herangezogen. In der Studie EMERALD wurde Elacestrant mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan verglichen, sodass diese Studie ausschließlich dazu geeignet ist, Aussagen zum Zusatznutzen von Elacestrant für die Patientinnen zu treffen, für welche Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Für Patientinnen, für die gemäß	In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt: c) <u>Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors</u> d) <u>Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors</u> <u>zu a)</u>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie nach ärztlicher Maßgabe andere Behandlungsoptionen (Tamoxifen oder Everolimus in Kombination mit Exemestan) geeignet sind, liegen keine Daten vor. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie EMERALD sind jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da der pU die Teilpopulation der Patientinnen mit ESR1-Mutation post hoc ohne adäquate Begründung weiter einschränkt. Im Folgenden wird die Studie EMERALD beschrieben und die Nichteignung begründet. Die Studie EMERALD ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT. In die Studie eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen sowie Männer mit ER-positivem und HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, deren Erkrankung nach mindestens 1 und max. 2 endokrinen Therapielinien, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. Es wurden nur solche Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die weiterhin eine endokrine Therapie angezeigt war. Des Weiteren durften die Patientinnen und Patienten max. 1 Chemotherapie-Linie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneinschluss einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufweisen und durften keine symptomatischen viszeralen Metastasen aufweisen.	Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Anastrozol, Fulvestrant als Monotherapie, Letrozol, Exemestan sowie Everolimus. Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der Studie EMERALD vor. Bei der bewertungsrelevanten Patientenpopulation handelt es sich um ESR1-mutierte Patientinnen. Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium“. Es wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie und Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien vorgenommen. *zu a1)* Für Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich in den Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt wurden 478 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Elacestrant (N = 239) oder Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 239) zufällig zugeteilt. Dabei wurde vor Randomisierung durch die Ärztin bzw. den Arzt festgelegt, welche der in der Studie verfügbaren Therapieoptionen (Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan) die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient erhalten sollte, sofern sie bzw. er dem Vergleichsarm zugeteilt wurde. Elacestrant ist ausschließlich zugelassen für Patientinnen und Patienten mit aktivierender ESR1-Mutation. Die ESR1-mut-Teilpopulation der Studie EMERALD umfasst insgesamt 228 Patientinnen, davon 115 im Interventions- und 113 im Vergleichsarm. Der pU legt im Dossier eine Teilpopulation der ESR1-mut-Teilpopulation vor (siehe unten). In beiden Studienarmen entsprach die Behandlung der Patientinnen und Patienten den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen. Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß verblindetem, unabhängigem Prüfkomitee (IRC). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.	In den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation mit 1 vorherigen endokrinen Vortherapie nicht belegt ist. *zu a2)* Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich in der Endpunktkategorie Mortalität ein deutlicher Vorteil zugunsten von Elacestrant. In der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Bildung der vom pU vorgelegten Teilpopulation für Fragestellung 1 (postmenopausale Frauen) ist ohne weitere Informationen nicht nachvollziehbar Die Zulassung von Elacestrant basiert auf der ESR1-mut-Teilpopulation (228 Patientinnen, davon 115 im Interventions- und 113 im Vergleichsarm) der Studie EMERALD. Die Auswertung dieser ESR1-mut-Teilpopulation war prädefiniert. In Modul 4 A legt der pU Daten zu der post hoc gebildeten Teilpopulation A 1 vor. Als Basis legt er die ESR1-mut-Teilpopulation zugrunde und gibt an folgende Patientengruppen auszuschließen: □□nicht HER2-negative Patientinnen (n = 2) □□nicht ER-positive Patientinnen (n = 2) □□Patientinnen mit nicht eindeutig dokumentierter bilateraler chirurgischer Ovariektomie und einem Alter unter 60 Jahren bei Studieneintritt (n = 21) □□Patientinnen mit medikamentös induzierter Menopause (n = 1) □□Patientinnen ohne Vorbehandlung mit einem CDK 4/6-Inhibitor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting (n = 4)	Im Ergebnis stellt der G-BA für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation mit 2 vorherigen endokrinen Vortherapien fest. Eine relevante Limitation ergibt sich aufgrund der geringen Patientenzahl in der vorliegenden Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien. Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab. <u>zu b)</u> Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon sowie Fulvestrant.

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt schließt der pU dadurch 30 Patientinnen (13,2 %) von der Auswertung post hoc aus. Diese Teilpopulation A 1 umfasst somit insgesamt 198 Patientinnen, davon 102 im Interventions- und 96 im Vergleichsarm. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, da eine ausreichende Begründung fehlt und das Vorgehen ohne weitere Informationen nicht nachvollziehbar ist. Die vom pU angeführten Gründe für den nachträglichen Ausschluss der Patientinnen stellen zentrale Einschlusskriterien der Studie EMERALD dar. Es ist nicht plausibel, dass die vom pU nachträglich ausgeschlossenen 30 Patientinnen zentrale Einschlusskriterien nicht erfüllten. Außerdem fand der Ausschluss der Patientinnen unter Kenntnis der Daten statt und erfolgte somit potenziell ergebnisgesteuert. Dies ist in der vorliegenden Datensituation besonders schwerwiegend, da sich für die Nutzenbewertung maßgebliche positive Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben der Teilpopulation A 1 nur in der Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien zeigen. Ob und wenn ja wie sich der Ausschluss der 30 Patientinnen auf die (Subgruppen-)Ergebnisse weiterer Endpunkte auswirkt, ist unklar, da der pU keine vollständigen Auswertungen der ESR1-mut-Teilpopulation (entsprechend inklusive der 30 Patientinnen) vorlegt.	In der zulassungsbegründenden Teilpopulation aus der Studie EMERALD (ESR1-mut-Teilpopulation) sind keine Männer eingeschlossen. Es liegen daher keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist zum einen aufgrund fehlender Erläuterungen durch den pU unklar, welche Teilpopulation – die ESR1-mut-Teilpopulation oder die vom pU vorgelegte Teilpopulation A 1 – die relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung darstellt. Zum anderen kann der Einfluss der 30 ausgeschlossenen Patientinnen auf die Ergebnisse nicht abgeschätzt werden, da entsprechende Auswertungen für die ESR1-mut-Teilpopulation inklusive der 30 Patientinnen nicht vorliegen. Für die Nutzenbewertung ist daher eine hinreichende Erläuterung für den nachträglichen Ausschluss der 30 Patientinnen sowie eine vollumfängliche Darstellung der Ergebnisse zur ESR1-mut-Population analog zur Teilpopulation A 1 erforderlich. ***Umgang mit Patientinnen mit einer bilateralen Ovariektomie, sowie mit Patientinnen mit einer hormonell-induzierten Menopause*** Gemäß den Hinweisen des G-BA wird es kritisch gesehen, prämenopausale Frauen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als postmenopausal zu betrachten und sie wie postmenopausale Frauen zu behandeln. In der ESR1-mut-Teilpopulation sind 46 Patientinnen (20,2 %) und in der vom pU vorgelegten Teilpopulation A 1 sind 25 Patientinnen (12,6 %) enthalten, die aufgrund einer bilateralen Ovariektomie als	

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	postmenopausal eingeschlossen wurden. Zur Einschätzung des Einflusses dieser Patientinnen auf die Ergebnisse wären mindestens Subgruppenanalysen für dieses Merkmal notwendig. Diese legt der pU nicht vor. ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie EMERALD*** Der G-BA hat bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie konkret auf einen Wechsel der endokrinen Therapie unter Nennung der entsprechenden Wirkstoffe abgestellt und setzt voraus, dass in Bezug auf die in der vorausgegangenen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattfindet. Anhand der Angaben zur gesamten Studienpopulation im European Public Assessment Report (EPAR) zeigt sich, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie größtenteils gemäß den oben genannten Vorgaben umgesetzt wurde. Aus dem EPAR geht jedoch hervor, dass ca. 15 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm möglicherweise keine Behandlung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten. Der pU stellt die vorherigen Therapien der Patientinnen in Relation zur gewählten Therapieoption für die in Modul 4 A ausgewertete Teilpopulation A 1 nicht dar, auch für die ESR1-mut-Population fehlen diese Angaben. Wie viele Patientinnen in diesen	

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teilpopulationen nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, ist daher unklar. ***Weitere Anmerkungen zum Dossier des pU*** Es bestehen weitere Kritikpunkte am Dossier des pU: Die Angaben zu den Beobachtungsdauern sind nicht nachvollziehbar. Es besteht eine Diskrepanz in der Beurteilung der Progressionsereignisse durch die Prüfärztinnen / Prüfärzte und der verblindeten Beurteilung durch das IRC, die durch den pU nicht erläutert wird. Die Berechnung der Rücklaufquoten zu den patientenberichteten Endpunkten ist fehlerhaft. Die Schwelle zur Darstellung der UEs nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT) wurde nicht richtig interpretiert. ***Ergebnisse zum Zusatznutzen*** Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer	

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. - **Fragestellung 2: Männer** *Das IQWiG zieht für die Fragestellung 2 (Männer) die EMERALD-Studie heran. Insgesamt sieht das IQWiG bei Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens von Elacestrant und daher auch keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.* **Fragestellung 2: Männer** ***Studienpool und Studiendesign*** Der pU identifiziert die Studie EMERALD, in welcher insgesamt 7 Männer eingeschlossen wurden. Die zulassungsbegründende	

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teilpopulation aus der Studie EMERALD (ESR1-mut-Teilpopulation) beinhaltet allerdings nur Frauen mit einer aktivierenden ESR1-Mutation. Von den eingeschlossenen Männern in der Studie EMERALD wies keiner eine ESR1-Mutation auf. Für Fragestellung 2 liegen damit keine Daten vor. ***Ergebnisse zum Zusatznutzen*** Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant bei Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist liegen keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie EMERALD nahmen Patientinnen mit ER-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs teil, die eine bis zwei Linien einer endokrinen Therapie erhalten hatten, eine Vorbehandlung mit einem Cyclin-abhängigen	

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kinase-4/6-Inhibitor benötigten und ≤ 1 Chemotherapie erhielten [15]. Die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip einer endokrinen Monotherapie mit Elacestrant 400 mg oral einmal täglich oder der Standardtherapie (SOC) zugewiesen. Primäre Endpunkte waren das PFS durch verblindete unabhängige zentrale Überprüfung bei allen Patienten und bei Patienten mit nachweisbaren ESR1-Mutationen. Die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip Elacestrant (n = 239) oder SOC (n = 238) zugeteilt. Bei 47,8 % der Patientinnen wurde eine ESR1-Mutation nachgewiesen, und 43,4 % hatten zuvor zwei endokrine Therapien erhalten. Das PFS verlängerte sich bei allen Patientinnen (HR 0,70; 95% KI 0,55-0,88; p = 0,002) und bei Patientinnen mit ESR1-Mutation (HR 0,55; 95% KI 0,39- 0,77; p = 0,0005). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse vom Grad 3/4 traten bei 7,2 % unter Elacestrant und bei 3,1 % unter SOC auf. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten in der Elacestrant-Gruppe bei 3,4 % und in der SOC-Gruppe bei 0,9 % auf. Übelkeit jeglichen Grades trat bei 35,0 % unter Elacestrant und 18,8 % unter SOC auf (Grad 3/4, 2,5 % bzw. 0,9 %). Das Gesamtüberleben (OS) als sekundärer Endpunkt wurde bei den ESR1-mutierten Patientinnen durch Elacestrant verbessert (HR 0,59; 95% KI 0,36-0,96; p = 0,03 nicht signifikant). Die Autoren schlossen daraus, dass Elacestrant der erste orale SERD ist, der in einer Phase-III-Studie bei Patientinnen	

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit ER-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs eine signifikante Verbesserung des PFS gegenüber SOC sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei Patientinnen mit ESR1-Mutationen bei kontrollierbarer Sicherheit zeigte. Als Fachgesellschaft können wir nicht einschätzen, warum der pU, wie vom IQWiG kritisch angemerkt, 30 ESR1-mutierte Patientinnen bei seinem dem G-BA vorgelegten Dossier ausgeschlossen hat. Dennoch können wir die vom IQWiG aufgeführten Bedenken, dass sich dieser Ausschluss auf die Ergebnisse auswirkt, nicht vollumfänglich teilen, zumal der Vorteil von Elacestrant bei Patientinnen mit einem *ESR1*-mutierten Tumor mit 2 endokrinen Vortherapien sowohl im vorgelegten Dossier (HR 0,48; 95% KI 0,26-0,85) wie auch dem für die europäische Zulassung eingereichten European public assessment report (EPAR) [16] (HR 0,495; 95% KI 0,284-0,852) vergleichbar ist. Zudem sind die Gründe für den Ausschluss jeweils angegeben und basieren darauf, dass nur die Population entsprechend des Zulassungstextes präsentiert wurde und „off-label“ Patientinnen ausgeschlossen worden sind. Dieses ist nachvollziehbar. Ebenso können wir nicht nachvollziehen, warum es kritisch gesehen wird, prämenopausale Frauen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als postmenopausal zu betrachten und sie wie	

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	postmenopausale Frauen zu behandeln. Gemäß der international anerkannten Definition der World Health Organization (WHO) ist die Menopause definiert als das dauerhafte Ausbleiben der Menstruation infolge des Verlusts der Follikelaktivität der Eierstöcke [17]. Dieses gilt naturgemäß sowohl für eine Entfernung der Eierstöcke als auch für eine medikamentöse Suppression. Auf welche Weise diese Ausschaltung der ovariellen Funktion erfolgt (Operation oder medikamentös) obliegt dem Selbstbestimmungsrecht der Patientin – medizinisch sind beide Verfahren als gleichwertig zu werten. Aufgrund der ovariellen Suppression sind diese ursprünglich prämenopausalen Patientinnen dann funktionell postmenopausal [4]. Die bilaterale Adnexektomie bzw. Ovariektomie ist allerdings ein irreversibles Verfahren. Die Patientinnen sind im Vergleich zur medikamentösen Ovarsuppression nicht nur funktionell, sondern dauerhaft/ irreversibel postmenopausal. Das Weiteren können wir die vom IQWiG aufgeführte Kritik an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in EMERALD-Studie nicht bestätigen, zumal es sich hier um national und international akzeptierte endokrine Therapien handelt [1, 3, 4]. Bezüglich der Beurteilung des Einsatzes von Elacestrant beim virilen Mammakarzinom geben wir dem IQWiG dahingehend recht, dass keine Daten für Männer mit *ESR1*-Mutation vorliegen. Wir geben	

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	allerdings zu bedenken, dass es nationaler und internationaler Konsens ist, das virile Mammakarzinom so zu behandeln wie das Mammakarzinom bei Frauen [1, 3, 4]. **Aus diesen Gründen bedauern wir, dass das IQWiG die EMERALD-Studie aus zumeist formalen und nicht klar nachvollziehbaren Gründen nicht zur Nutzenbewertung heranzieht und somit eine inhaltliche Diskussion der Studienergebnisse nicht zustande kommt.** Vorgeschlagene Änderung: **Inhaltliche Auseinandersetzung mit den Ergebnissen der EMERALD-Studie erbeten.**	
	Anmerkung: **2. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen** *Aus Sicht des IQWiG ist ein Zusatznutzen durch Elacestrant für beide Fragestellungen nicht belegt, da keine ausreichenden Daten vorliegen würden.*	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. zur Gesamtbewertung: Gesamtbewertung / Fazit c) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und A Zusatznutzens von Elacestrant. Tabelle 3: Elacestrant – Wahrscheinl Ausmaß des Zusatznutzens. Die endokrine oder endokrin-basierte Therapie ist bei Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl. Sie sollte über möglichst viele Therapielinien fortgeführt werden, um die nebenwirkungsreichere Chemotherapie zu postponieren [1–4]. Zusätzlich handelt es sich bei Elacestrant um eine zielgerichtete Therapie mit einem gut nachweisbaren und aussagekräftigen Biomarker (Mutationen in *ESR1*) [4, 8, 10]. Durch die Verlängerung des medianen PFS (HR 0,55; 95% KI 0,39-0,77; p = .0005) sowie des medianen OS (HR 0,59; 95% KI 0,36-0,96; p = 0,03 nicht signifikant) bei Patientinnen mit *ESR1*-Mutation, die durch den Einsatz von Elacestrant erreicht wird, sehen wir *in praxi* einen deutlichen Vorteil für die mit Elacestrant behandelten Patientinnen. Des Weiteren ist die numerisch bedeutsame Verlängerung der Zeit bis zur Chemotherapie absolut patientenrelevant, da hierdurch auch	<u>Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant bei Patientinnen ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Studie EMERALD vor. In der Studie EMERALD wurde Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan verglichen. Die Bewertung basiert auf den Datenschnitten vom 08.07.2022 bzw. vom 02.09.2022. In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium“ (1 vs. 2) zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein deutlich unterschiedlicher Effekt in Abhängigkeit von der Anzahl vorheriger Therapielinien.

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit der Chemotherapie assoziierte Toxizitäten und Lebensqualitätsverluste deutlich verzögert werden. Die unter Elacestrant beobachteten Nebenwirkungen wie Übelkeit lassen sich mit supportiven Maßnahmen gut beherrschen [18]. Insbesondere für Übelkeit sind zahlreiche gut etablierte Antiemetika verfügbar. Das klinische Management ist Routine. Dass das IQWiG einen Zusatznutzen von Elacestrant als nicht belegt ansieht und letztlich nur formal und nicht inhaltlich auf die EMERALD-Studie eingeht, können wir daher nicht nachvollziehen. Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A23-104 dargestellten Fazit „Zusatznutzen nicht belegt“ entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung der zu Elacestrant vorliegenden Literatur im Kontext der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Wir befürchten, dass ein gezieltes, effektives und international anerkanntes Präparat für Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom in Deutschland nachteilig bewertet wird. Vorgeschlagene Änderung: **Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur und Würdigung der klinischen Relevanz plädieren wir auf einen**	Aufgrund dieser Effektmodifikation wird eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie und mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien vorgenommen. a1) <u>Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie</u> Für Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Detail zeigt sich für die Gesamtpopulation ein Nachteil im Endpunkt Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie ein Vorteil für den Endpunkt Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30). Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen für Elacestrant bei Patientinnen mit einem metastasierten ER-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit *ESR1*-Mutation.	insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile bei spezifischen UE. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich weder Vor- noch Nachteile in allen Endpunktkategorien. Für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation und 1 vorherigen Therapielinie ist ein Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe daher nicht belegt. a2) <u>Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien</u> Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elacestrant. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. In der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Detail zeigt sich für die Gesamtpopulation ein Nachteil im Endpunkt Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30).

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile bei spezifischen UE. In der Gesamtschau zeigt sich ein Vorteil in der Mortalität. In den weiteren Endpunktkategorien zeigen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile. In der Gesamtbewertung wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation und 2 vorherigen Therapielinien festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten Phase III Studie EMERALD.

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aufgrund des relevanten Unterschieds von nicht in die Auswertung eingehenden Patientinnen zwischen den Behandlungsarmen liegt in Bezug auf die gesamte Studienpopulation ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vor. In der vorliegenden Datensituation zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien jedoch, dass nur eine Patientin nicht in die Auswertung eingeht. Damit liegt für diese Subgruppe für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Eine relevante Limitation ergibt sich aufgrund der geringen Patientenzahl in der vorliegenden Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien. Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab. d) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: In der zulassungsbegründenden Teilpopulation aus der Studie EMERALD (ESR1-mut-Teilpopulation) sind keine Männer eingeschlossen. Insgesamt liegen daher keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al (2020) 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 31(12):1623–1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010

2. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, Johnston SRD, Korde LA, Litton JK, Macrae ER, Peterson LL, Vikas P, Yung RL, Rugo HS (2021) Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 39(35):3959–3977. doi:10.1200/JCO.21.01392

3. (2021) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 - Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/. Zugegriffen: 11. Februar 2024

4. Thill M, Kolberg-Liedtke C, Albert U-S et al (2023) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023. Breast Care (Basel) 18(4):306–315. doi:10.1159/000531579

5. Johnston SRD (2010) New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res 16(7):1979–1987. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-1823

6. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris, Howard A, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN (2012) Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 366(6):520–529. doi:10.1056/NEJMoa1109653

7. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu Y-S, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin A-S, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D (2019) Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 380(20):1929–1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904

8. Condorelli R, Mosele F, Verret B, Bachelot T, Bedard PL, Cortes J, Hyman DM, Juric D, Krop I, Bieche I, Saura C, Sotiriou C, Cardoso F, Loibl S, Andre F, Turner NC (2019) Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Ann Oncol 30(3):365–373. doi:10.1093/annonc/mdz036

9. Ditsch N, Untch M, Kolberg-Liedtke C et al (2020) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2020. Breast Care (Basel) 15(3):294–309. doi:10.1159/000508736

10. Burstein HJ, DeMichele A, Somerfield MR, Henry NL (2023) Testing for ESR1 Mutations to Guide Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 41(18):3423–3425. doi:10.1200/JCO.23.00638

11. Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA (2021) ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res 23(1):85. doi:10.1186/s13058-021-01462-3

12. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, Cristofanilli M, Andre F, Loi S, Loibl S, Jiang J, Bartlett CH, Koehler M, Dowsett M, Bliss JM, Johnston SRD, Turner NC (2016) Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 34(25):2961–2968. doi:10.1200/JCO.2016.67.3061

13. Turner NC, Swift C, Kilburn L, Fribbens C, Beaney M, Garcia-Murillas I, Budzar AU, Robertson JFR, Gradishar W, Piccart M, Schiavon G, Bliss JM, Dowsett M, Johnston SRD, Chia SK (2020) ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials. Clin Cancer Res 26(19):5172–5177. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0224

14. Bidard F-C, Hardy-Bessard A-C, Dalenc F et al (2022) Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 23(11):1367–1377. doi:10.1016/S1470-2045(22)00555-1

15. Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier M-A, Sohn JH, Taylor D, Harnden KK, Khong H, Kocsis J, Dalenc F, Dillon PM, Babu S, Waters S, Deleu I, García Sáenz JA, Bria E, Cazzaniga M, Lu J, Aftimos P, Cortés J, Liu S, Tonini G, Laurent D, Habboubi N, Conlan MG, Bardia A (2022) Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol 40(28):3246–3256. doi:10.1200/JCO.22.00338

16. European Medicines Agency (2023) Orserdu; Assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf. Zugegriffen: 10. Februar 2024

17. World Health Organization (1996) Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser 866:1–107

18. (2020) S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3 – Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032/054OL. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-054OLl_S3_Supportiv_2020-07-abgelaufen.pdf. Zugegriffen: 11. Februar 2024

5.3 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	15.02.2024
Stellungnahme zu	Elacestrant (Orserdu®) – Mammakarzinom IQWiG-Berichte – Nr. 1705 (Auftrag A23-104; Version 1.0; Stand: 25.01.2024)
Stellungnahme von	*Lilly Deutschland GmbH* *Werner-Reimers-Str. 2-4* *61352 Bad Homburg*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. Februar 2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Elacestrant (Orserdu®) in der Indikation Mammakarzinom durchgeführt wurde. Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier zu postmenopausalen Frauen und Männern mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, humanen-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden Östrogenrezeptor-1(ESR1)-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines Cyclin-abhängige-Kinase-4/6(CDK 4/6)-Inhibitors, fortgeschritten ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant vorgelegt hat. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen wäre damit nach Auffassung des IQWiG nicht belegt (1).	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die postmenopausalen Patientinnen, kommt das IQWIG zu dem Ergebnis, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie EMERALD nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind, da der pU die Teilpopulation der Patientinnen mit ESR1-Mutation post hoc ohne adäquate Begründung weiter eingeschränkt hätte. Laut IQWiG sei die durch den pU durchgeführte Eingrenzung der Teilpopulation der postmenopausalen Frauen ohne weitere Informationen nicht plausibel. Für die Teilpopulation der Männer lagen laut IQWiG keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Das IQWiG zieht aus den oben genannten Begründungen die Auswertung des pU nicht in Betracht. Dieser leitet für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für die Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Abemaciclib (Verzenios®), welches in der Europäischen Union im Anwendungsgebiet Mammakarzinoms zugelassen ist (2), Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Für die Teilpopulation der Postmenopausalen Frauen führte der pU, wie in der Dossiervorlage vorgesehen, einen Interaktionstest für relevante Subgruppen durch. Dabei zeigt sich für die Anzahl der Vortherapien (eine Vortherapie, 2 Vortherapien) für den Endpunkt Gesamtüberleben eine klinisch- und fazitrelevante Effektmodifikation mit einem statistisch signifikanten Interaktionstest (p= 0,0048). Daherwurde die Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulationen entsprechend getrennt vorgenommen (3). Es ist grundsätzlich darauf hinzuweisen, dass eine separate Betrachtung von Teilpopulationen nach Anzahl von Vorbehandlungen bei signifikantem Interaktionsterm für Patientinnen mit ESR1 Mutation durchaus plausibel erscheint, da u.a. eine Korrelation zwischen dem Auftreten der Mutation und der	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zur Endpunktübergreifenden Betrachtung</u> In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium“ (1 vs. 2) zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein deutlich unterschiedlicher Effekt in Abhängigkeit von der Anzahl vorheriger Therapielinien. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden von den klinischen Experten dieser Effektunterschied im Zusammenhang mit einer zunehmenden Resistenz gegenüber konventioneller, endokriner Therapie diskutiert. Der G-BA hält es für sachgerecht, anhand der Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien und mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie vorzunehmen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anzahl an vorherigen endokrinen Therapielinien besteht (4)] und ein Nutzen insbesondere in dieser Therapiesituation zu erwarten ist (5).	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elacestrant (Mammakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-104 Version: 1.0 Stand: 25.01.2024 IQWiG-Berichte – Nr. 1705 2024 [updated 02.02.2024. Available from: file:///C:/Users/wagner_uwe@lilly.com/Downloads/2023-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Elacestrant_D-986.pdf.

2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. November 2023.

3. Stemline Therapeutics B.V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Elacestrant (ORSERDU®), Modul 4A 2023 [updated 12.02.2024. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7080/2023_10_31_Modul4A_Elacestrant.pdf.

4. Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, Brown M, Schiff R. ESR1 mutations-a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. Nature reviews Clinical oncology. 2015;12(10):573-83.

5. Huang X, Yu Y, Luo S, Fu W, Zhang J, Song C. The value of oral selective estrogen receptor degraders in patients with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer after progression on >/= 1 line of endocrine therapy: systematic review and meta-analysis. BMC cancer. 2024;24(1):21.

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	16.02.2024
Stellungnahme zu	Elacestrant/Oserdu®
Stellungnahme von	*MSD Sharp & Dohme GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht von MSD Sharp & Dohme GmbH ist die Kritik des IQWiG in der Nutzenbewertung zu Elacestrant am Vorgehen des pU teilweise nachvollziehbar. Trotzdem ist der in der Studie EMERALD aufgetretene deutliche Vorteil im PFS von Elacestrant im Vergleich zur zVT aus Sicht von MSD ausreichend für die Feststellung eines Zusatznutzens. Der Endpunkt PFS spiegelt aus medizinischer Sicht die Wirksamkeit einer Therapie wider und hat daher für Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften eine große Relevanz. Die Krankheitsprogression geht mit einer hohen emotionalen bzw. psychischen Belastung für den Patienten einher, sodass ein progressionsfreies Überleben maßgeblich zur emotionalen und psychischen Stabilität eines Patienten beiträgt. Weiterhin schränkt das Fortschreiten der Krebserkrankung die Lebensqualität der Patient:innen ein. Zusätzlich erfordert die Progression neue Therapiemaßnahmen, die die Patient:innen zusätzlich belasten. Aus diesen Gründen ist MSD der Ansicht, dass der Endpunkt PFS in hohem Maße patientenrelevant ist und für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss.	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zum Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum früheren Zeitpunkt der folgenden Ereignisse: Dokumentierte Progression der Erkrankung (RECIST Version 1.1) gemäß der Bewertung durch ein verblindetes IRC oder Tod aus jeglicher Ursache. Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elacestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST -Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unabhängig davon würde selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bleiben.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 186 Tab. 4-78		

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	09.02.2024
Stellungnahme zu	Elacestrant Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1-Mutation, nach min. 1 Vortherapie) (Vorgangsnummer 2023-11-01-D-986)
Stellungnahme von	*Roche Pharma AG*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Überlegungen zu Elacestrant Elacestrant wurde am 15.09.2023 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen zur „Monotherapie von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.“(1–3). Die Zulassung erfolgte im Wesentlich auf den Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie EMERALD mit Datenschnitt vom 06.09.2021 (finaler PFS-Datenschnitt) und 02.09.2022 (finaler OS-Datenschnitt). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat die Ergebnisse im Dossier immer für den jeweils letzten verfügbaren Datenschnitt pro Endpunkt dargestellt. Für die Behandlungs- und Studiendauer sowie die Endpunkte zur Mortalität und Morbidität (ohne patientenberichtete Endpunkte [PRO]) war dies der 02.09.2022. (4) Zur Beantwortung der Fragestellung und der Ableitung des Zusatznutzens im Dossier wird vom pU die Zielpopulation in folgende Teilpopulationen gemäß der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vergebenen zVT unterteilt: • Teilpopulation A1: Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2 negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. 1.3 zur Kurzfassung der Bewertung Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Orserdu mit dem Wirkstoff Elacestrant. Der Wirkstoff Elacestrant ist zugelassen für die Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt: a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. • Teilpopulation A2: Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. Basierend auf den Ergebnissen der EMERALD Studie kommt der pU in der Gesamtschau zu folgendem Zusatznutzen (4, 5): ● Für die Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien der Teilpopulation A1 aufgrund der bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens „Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen“. ● Für die gesamte Teilpopulation A1 aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung im progressionsfreien Überleben bei vergleichbarer Sicherheit „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT“ ● Für Männer (Teilpopulation A2) liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Daten vor, sodass hier „kein Zusatznutzen“ beansprucht wird. (4, 5)) Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung vom 25.01.2024 sowohl für die Teilpopulation „postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren	b) <u>Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors</u> <u>zu a)</u> Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Anastrozol, Fulvestrant als Monotherapie, Letrozol, Exemestan sowie Everolimus. Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der Studie EMERALD vor. Bei der bewertungsrelevanten Patientenpopulation handelt es sich um ESR1-mutierte Patientinnen. Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium“. Es wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie und Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien vorgenommen. *zu a1)* Für Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich in den Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist“ sowie für die Teilpopulation „Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist“ in der Bewertung ggü. der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. Zusammenfassend wird dies damit begründet, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie EMERALD nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind, da der pU die Teilpopulation der Patientinnen mit ESR1-Mutation post hoc ohne adäquate Begründung weiter einschränkt. Der vom G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geforderte Behandlungswechsel bei der endokrinen Therapie unter Nennung der entsprechenden Wirkstoffe ist nicht erfolgt und damit kann nicht nachvollzogen werden, wie viele Patientinnen in diesen Teilpopulationen nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Zudem werden weitere methodische Kritikpunkte aufgeführt. (6) Auch die EMA weist auf zwei wesentliche Änderungen in Bezug auf die Verfahren zur Wirksamkeitsprüfung während der Studie hin: - Der Zeitpunkt der geplanten PFS-Analyse wurde vorverlegt. Trotzdem kommt die EMA insgesamt zu dem Schluss, dass die bereitgestellte finale PFS-Analyse als zuverlässige Alternative zur ursprünglich geplanten finalen Analyse angesehen werden kann.	Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation mit 1 vorherigen endokrinen Vortherapie nicht belegt ist. *zu a2)* Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich in der Endpunktkategorie Mortalität ein deutlicher Vorteil zugunsten von Elacestrant. In der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die zweite Änderung betraf das OS-Testverfahren zu einem späten Zeitpunkt in der offenen Studie. Diese Änderung war durch die FDA motiviert und war nicht durch Daten aus der laufenden Studie begründet. Da weder die Zwischenanalyse noch die finale OS-Analyse eine statistisch signifikante Auswirkung auf das OS zeigten, hat auch die zu einem späteren Zeitpunkt eingeführte Definition des Multiplizitätsverfahrens keinen Einfluss auf die Interpretation der OS-Analyse. Auf dieser Grundlage wird die Auffassung vertreten, dass die interne Validität der Studie unabhängig von den Änderungen der Testverfahren aufrechterhalten wurde und dass die vorgestellten Wirksamkeitsergebnisse eine angemessene Nutzen-Risiko-Bewertung ermöglichen. (1) Auch auf die vom IQWiG ebenfalls kritisierte Diskrepanz aus Prüfarzt-bewertetem PFS und independent review comittee (IRC)-bewertetem PFS geht der EPAR folgendermaßen ein: Eine Sensitivitätsanalyse, die sowohl die vom Prüfarzt als auch vom IRC beurteilte Progression berücksichtigte, zeigte einen sehr geringen Unterschied zwischen dem Behandlungsarm mit Elacestrant und dem Behandlungsarm mit Standardbehandlung, selbst bei der Population mit ESR1-Mutation. Eine Sensitivitätsanalyse, bei der der Beginn einer neuen Krebstherapie als Ereignis berichtet wurde, stimmte mit der finalen PFS-Analyse überein. (1) Die Publikation von Bidard et al. im Journal of Clinical Oncology 2022 (7) fasst zusammen, dass Elacestrant der erste selektive orale	aktivierenden ESR1-Mutation mit 2 vorherigen endokrinen Vortherapien fest. Eine relevante Limitation ergibt sich aufgrund der geringen Patientenzahl in der vorliegenden Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien. Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab. <u>zu b)</u> Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon sowie Fulvestrant. In der zulassungsbegründenden Teilpopulation aus der Studie EMERALD (ESR1-mut-Teilpopulation) sind keine Männer eingeschlossen. Es liegen daher keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Estrogenrezeptor-Antagonist (ER-Degrader) ist, der in einer Phase-III-Studie an Patientinnen mit ER-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs eine signifikante Verbesserung des PFS gegenüber der Standardtherapie bei kontrollierbarer Toxizität zeigt. Der Nutzen wurde sowohl in der gesamten Kohorte wie auch bei Patientinnen mit nachweisbaren ESR1-Mutationen beobachtet (PFS: ITT: HR 0.70; 95% KI 0.55; 0.88; p 0,002; ESR1 Mutation HR 0.55; 95% CI, 0.39; 0.77; p 0.0005). Die OS-Zwischenanalyse zeigte eine HR von 0,59 in der Population mit ESR1-Mutation und 0,75 in der Gesamtpopulation. Die Daten der finalen OS-Analyse stehen noch aus. Aus Sicht der Autoren bieten die Daten die Möglichkeit, Patientinnen mit vorbehandeltem metastasierendem Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs, einschließlich ESR1-mutiertem Brustkrebs, eine neue orale endokrine Therapieoption anzubieten. (7) Nach AGO-Leitlinie 2023 wird Elacestrant als endokrine Monotherapie bei Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem metastasierten Mammakarzinom mit einer ESR1-Mutation und nach CDK4/6 Inhibitoren-Vortherapie (insbesondere bei längerem Ansprechen auf CDK4/6 Inhibitoren) mit einem Oxford LoE 1b, GR B und AGO + bewertet. (8) Die ESMO MCBS ordnet Elacestrant basierend auf den erzielten PFS-Verbesserungen in die Kategorie 3 ein. (9–11) Nach Sanchez et al. deuten die Ergebnisse der EMERALD-Studie in der klinischen Praxis insgesamt darauf hin, dass dieser orale SERD zu einer	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SOC-Behandlungsoption werden kann, insbesondere bei Patientinnen, bei denen eine endokrine Monotherapie angemessen ist (geringe Krankheitslast und ohne viszerale Krise). Allerdings müssen Ärzte bei Patienten mit *PIK3CA*-mutiertem metastasierendem ER1-Brustkrebs die Risiken und den Nutzen von Fulvestrant plus Alpelisib (Anmerkung: In Deutschland ist Alpelisib nicht im Handel) gegenüber der Monotherapie mit Elacestrant hinsichtlich Wirksamkeit und Toxizität abwägen. Das molekulare Tumorprofiling wird in diesem Prozess wahrscheinlich eine wichtige Rolle spielen. Dies ist ein weiterer Indikator dafür, dass ein verbesserter Ansatz mit Hilfe von Präzisionsmedizin bei der Behandlung von Brustkrebs erforderlich ist. (12, 13) Fazit: In Anbetracht der vorgenannten Aspekte und auf Basis der signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse beim progressionsfreien Überleben (PFS) in der Teilpopulation A1 sowie der signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten mit zwei vorherigen endokrinen Therapien und der Relevanz für die Patientinnen in diesem Setting der 2nd Line und 3rd Line Therapie, erscheint es aus Sicht der Patientinnen wertvoll, wenn eine solche Therapieoption zur Verfügung steht. Daher wäre es wünschenswert, wenn eine Bewertung der vorliegenden Evidenz in Austausch mit den klinischen Fachgesellschaften und Experten erfolgen würde.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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

Literaturverzeichnis

1. EMA. EPAR public Assessment Report Orsedu; 2023.
2. EMA. CHMP Summary positive Opinion Orsedu; 2023.
3. Stemline Therapeutics B.V. Fachinformation Orsedu; 2023.
4. Stemline Therapeutics B.V. Modul 4 A Elacestrant B.V.; 2023.
5. Stemline Therapeutics B.V. Modul 1 Elacestrant.
6. IQWiG. Nutzenbewertung Elacestrant (Mammakarzinom); 2024.
7. Bidard FC. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial, 2022.
8. AGO e.V. Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms, 2023.
9. ESMO. Elacestrant Scorecard, 2023.
10. ESMO. Elacestrant Scorecard Details, 2023.
11. Cherny NI. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1, 2017.
12. Sanchez KG. Elacestrant and the Promies of Oral SERDs, 2022.
13. Kaklamani VG. Subgroup analysis of patients with no prior chemotherapy in EMERALD: A phase 3 trial evaluating elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), versus investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2-advanced/ metastatic breast cancer (mBC), 2022.

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	21. Februar
Stellungnahme zu	Elacestrant
Stellungnahme von	*DGHO*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

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

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Elacestrant (Oserdu®) ist ein weiteres Verfahren beim ER+/HER2- Mammakarzinom. Elacestrant ist zugelassen zur Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, ER+/HER2- Mammakarzinom bei Patientinnen oder Patienten (Pat.) mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschl. eines CDK4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

<table>
<tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="3">Pharmazeutisches Unternehmen</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Subpopulation</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Frauen</td><td rowspan="2">Tamoxifen
Anastrozol
Fulvestrant
Letrozol
Exemestan
Everolimus + Exemestan</td><td>≥ 2 Vortherapien</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td rowspan="2">nicht belegt</td><td rowspan="2">-</td></tr>
<tr><td>≥ 1 Vortherapie</td><td>gering</td><td>Hinweis</td></tr>
<tr><td>Männer</td><td>Tamoxifen
Aromatasehemmer + GnRH Analogon</td><td></td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td></td><td></td></tr>
</table>

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

Stellungnehmer: DGHO

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

	Fulvestrant					

Unsere Anmerkungen sind:

- Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Standard bei Pat. nach endokriner Vortherapie.
- Die getrennte Bewertung der Subgruppe von Männern mit Brustkrebs ist aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl nicht sinnvoll. Ovarektomierte Patientinnen sind als postmenopausal einzustufen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Elacestrant vs endokriner Therapie (Standard of Care, SOC) ist die internationale, multizentrische, offene Studie EMERALD.
- Elacestrant führte in EMERALD bei Pat. mit aktivierender ESR1-Mutation gegenüber endokriner Therapie (Fulvestrant, AI) zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Elacestrant führte nicht zur Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit oder zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wird durch Elacestrant gering gesteigert.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Elacestrant den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Der IQWiG-Bericht kommt aufgrund methodischer Einwände zu dem Schluss, dass für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten vorliegen.
- Elacestrant wird als Monotherapie eingesetzt.

Bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, ER+/HER2- Mammakarzinom mit Progress unter endokriner Therapie besteht ein großer ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln mit niedrigen

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nebenwirkungsraten. Elacestrant ist eine neue Option bei diesen Pat. aufgrund der Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.	
2. Einleitung Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 auf 67.700 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 30% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Pat. [2, 3, 4, 5].	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 [2-5]. Die überwiegende Mehrzahl aller Mammakarzinome sind Hormonrezeptor (HR) positiv und für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) negativ. Bei diesen Erkrankungen werden endokrine und endokrin-basierte Therapien auch im Fall einer Fernmetastasierung an erster Stelle empfohlen. Dennoch kommt es bei fast allen Pat. nach einiger Zeit zu einem progredienten Tumorwachstum unter den endokrin-basierten Therapien. Bei 30-40% der Pat. entsteht unter Therapie mit Aromatase-Inhibitoren eine erworbene endokrine Resistenz. Verantwortlich sind häufig Mutationen im ESR1-Gen [6]. Ein Wechsel der endokrinen Therapie kann diese Resistenz umgehen. Spezifische Therapieempfehlungen auf der Basis von aktivierenden ESR1-Mutationen gibt es bisher nicht. Aktueller Standard bei Pat. mit HR+/HER2- Mammakarzinom, die bereits mindestens eine endokrine Therapie erhalten haben und deren Krankheit fortschreitet, ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, Krankheitsaktivität / Symptomatik, Vortherapie und Komorbidität. Innerhalb der verschiedenen Strategien stehen folgende Arzneimittel zur Verfügung [2-5]: - Endokrine Therapie: Aromatasehemmer, Fulvestrant, Exemestan/Everolimus - PIK3CAmut: Fulvestrant/Alpelisib - gBRCAmut: Olaparib oder Talazoparib - Gabe eines Antikörper-Wirkstoff-Konjugats wie Sacituzumab Govitecan (nach zwei Vortherapien) oder Trastuzumab Deruxtecan (bei HER2 low-Status nach einer Vortherapie oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer adj. Chemotherapie) - Chemotherapie: Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin, (liposomale) Anthrazykline, ggf. auch Retherapie mit Taxanen. Capecitabin und Taxane können ggf. um Bevacizumab erweitert werden. Konzepte mit neuen, oralen SERD (Selective Estrogen Receptor Degrader) werden gezielt bei Pat. mit erworbener endokriner Resistenz und Nachweis von ESR1-Mutationen getestet. SERD gehören zu einer Klasse von endokrinen Wirkstoffen, die Antagonisten der ER sind und zugleich den Abbau des ER im Proteasom induzieren. Bisher war Fulvestrant der einzige in Deutschland zugelassene SERD, die Substanz wird intramuskulär appliziert. Elacestrant ist ein nicht-steroidaler SERD und ERα-Antagonist. Chemisch handelt es sich um eine nicht-steroidale Tetrahydronaphthalin-Verbindung mit Aminseitenkette, die selektiv an den ER bindet und dessen Abbau induziert. Elacestrant wird oral appliziert. Aktuelle Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur systemischen Therapie mit Elacestrant bei Pat. mit HR+/HER2- Mammakarzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst. ***Tabelle 2: Systemische Therapie mit Elacestrant bei Pat. mit fortgeschrittenem/metastasiertem, HR+/HER2-Mammakarzinom***	

Stellungnehmer: DGHO

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

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ-Rate[4] (HR[3])	ÜL[5] (HR[3])	
EMERALD, Bidard, 2022 [7]	HR+/HER2-, ≥1 Vortherapie	Standard of Care	Elacestrant	477	4,4 vs 4,5[6] n. s.	9,4 vs 22,3[8] 0,70[7] p = 0,0018	85,2 vs 93,0[8] 0,75 p = 0,0821	
	ESR1mut	Standard of Care	Elacestrant	228	4,7 vs 7,1[6] n. s.	8,2 vs 26,8[8] 0,55[7] p = 0,0005	73,6 vs 82,6[8] 0,59 p = 0,0325	
Dossier	HR+/HER2-, ≥1 Vortherapie Teilpopulation A1	Standard of Care	Elacestrant	198	6,7 vs 5,3[6] n. s.	1,87 vs 3,75[9] 0,55[7] p = 0,0012	24,3 vs 25,3[9] n. s.	

[1] N - Anzahl Pat.; [2] RR – Remissionsrate; [3] HR - Hazard Ratio; [4] PFÜ – Progressionsfreies Überleben; [5] ÜL – Gesamtüberleben; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; [8] Rate nach 12 Monaten in %; [9] Median in Monaten;

Elacestrant wurde im Januar 2023 von der FDA und im September 2023 für die EU in der Indikation des metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinoms mit ESR1 Mutation, das unter mindestens einer endokrinen Therapielinie einschl. eines CDK 4/6-Inhibitors fortgeschritten ist, zugelassen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Elacestrant **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)** Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den Zulassungsbestimmungen und weitgehend den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5].	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> […] In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt: a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors b) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors zu a) Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Anastrozol, Fulvestrant als Monotherapie, Letrozol, Exemestan sowie Everolimus. […] zu b) Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon sowie Fulvestrant.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist EMERALD, eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie zum Vergleich versus Standard of Care (SOC). Als SOC wurde eine endokrine Therapie mit folgenden Hinweisen zur Auswahl definiert: - Fulvestrant, falls zuvor nicht mit Fulvestrant behandelt - AI bei Progress unter Fulvestrant o Auswahl auf der Grundlage der vorherigen AI-Therapie o Exemestan, falls zuvor mit einem nicht-steroidalen AI behandelt o Nicht-steroidaler AI, falls zuvor mit Exemestan behandelt. Deutsche Zentren waren nicht an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. Der letzte Datenschnitt erfolgte am 2. September 2022.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. In der Überlebenszeit zeigte sich nach 12 Monaten ein Vorteil zugunsten von Elacestrant,	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. zur Mortalität:

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	allerdings nicht statistisch signifikant. Nach 2 Jahren konvergieren die Kaplan-Meyer-Analysen, ein Plateau von Langzeitüberlebenden zeichnet sich nicht ab.	Das Gesamtüberleben war in der Studie EMERALD operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für diesen Endpunkt zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Subgruppenanalyse zeigt sich für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine deutliche Verbesserung gewertet. Für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate** Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie und wurde bereits 2022 publiziert [7]. Die Auswertung zeigte eine signifikante Verlängerung, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Population des Dossiers, siehe Tabelle 2. Die Ansprechraten sind in beiden Studienarmen niedrig.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zur Morbidität:</u> *Progressionsfreies Überleben (PFS)* Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum früheren Zeitpunkt der folgenden Ereignisse: Dokumentierte Progression der Erkrankung (RECIST Version 1.1) gemäß der Bewertung durch ein verblindetes IRC oder Tod aus jeglicher Ursache. Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elacestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST - Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Unabhängig davon würde selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bleiben. *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)* Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie EMERALD wurde mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien vor. Für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Elacestrant. Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der Morbidität insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels der validierten, allgemeinen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u> Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie EMERALD wird mittels der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Eine Übersicht über die Nebenwirkungen in der Gesamtstudienpopulation findet sich in der Erstpublikation [7], siehe Tabelle 3. ***Tabelle 3: Nebenwirkungen***	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zu Nebenwirkungen</u> *Unerwünschte Ereignisse gesamt* In der Studie EMERALD traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. *schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UE* Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch

Stellungnehmer: DGHO

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

Event	Elacestrant (n = 237)	Total (n = 229)	Fulvestrant (n = 161)	AI
Any AE	218 (92.0)	197 (86.0)	144 (89.4)	5
Grade 3 and 4[a]	64 (27.0)	47 (20.5)	33 (20.5)	1
Grade 5[b]	4 (1.7)	6 (2.6)	5 (3.1)	
Leading to dose reduction	7 (3.0)	0	0	Not
Leading to study drug discontinuation	15 (6.3)	10 (4.4)	6 (3.7)	

AEs[c] Occurring in ≥ 10% of Patients in Any Arm	Elacestrant		Total		Fulvestrant		AI
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4	All Grades
Nausea	83 (35.0)[d]	6 (2.5)	43 (18.8)	2 (0.9)	26 (16.1)	0	17 (25.0)
Fatigue	45 (19.0)	2 (0.8)	43 (18.8)	2 (0.9)	35 (21.7)	1 (0.6)	8 (11.8)
Vomiting	45 (19.0)[e]	2 (0.8)	19 (8.3)	0	12 (7.5)	0	7 (10.3)
Decreased appetite	35 (14.8)	2 (0.8)	21 (9.2)	1 (0.4)	12 (7.5)	0	9 (13.2)
Arthralgia	34 (14.3)	2 (0.8)	37 (16.2)	0	28 (17.4)	0	9 (13.2)
Diarrhea	33 (13.9)	0	23 (10.0)	2 (0.9)	14 (8.7)	1 (0.6)	9 (13.2)
Back pain	33 (13.9)	6 (2.5)	22 (9.6)	1 (0.4)	16 (9.9)	1 (0.6)	6 (8.8)
AST increased	31 (13.1)	4 (1.7)	28 (12.2)	2 (0.9)	20 (12.4)	2 (1.2)	8 (11.8)
Headache	29 (12.2)	4 (1.7)	26 (11.4)	0	18 (11.2)	0	8 (11.8)
Constipation	29 (12.2)	0	15 (6.6)	0	10 (6.2)	0	5 (7.4)
Hot flush	27 (11.4)	0	19 (8.3)	0	15 (9.3)	0	4 (5.9)
Dyspepsia	24 (10.1)	0	6 (2.6)	0	4 (2.5)	0	2 (2.9)
ALT increased	22 (9.3)	5 (2.1)	23 (10.0)	1 (0.4)	17 (10.6)	0	6 (8.8)

Abbreviations: AE, adverse event; AI, aromatase inhibitor; SOC, standard of care.
[a]AE severity was graded according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.
[b]No fatal events were attributed to study drug by the investigator.
[c]Preferred terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 23.0.
[d]Grade 1 nausea, n = 59 (24.9%); grade 2 nausea, n = 18 (7.6%); grade 3 nausea, n = 6 (2.5%); and no patients experienced grade
Percentages reflect maximum grade experienced.

signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

„Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“

Für die Endpunkte „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UE) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (SOC, schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elacestrant in der Gesamtpopulation.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt. Im Detail ergeben sich Nachteile bei den spezifischen UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥3 lag bei 27,0% im Elacestrant- und bei 20,5% im SOC-Arm. Schwere Nebenwirkungen, die unter Elacestrant häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren vor allem Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen lagen bei **6,3%** bei Elacestrant vs **4,4**% im Chemotherapie-Arm.	„Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG übernimmt die ZVT und die Subgruppenbildung des G-BA. Der Bericht ist sehr detailliert und beschäftigt sich intensiv mit verschiedenen Subgruppen. Der Bericht kommt zu dem Schluss, dass für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten vorliegen. Bilateral ovarektomierte Patientinnen werden von den Autor*innen des IQWiG-Berichtes nicht als postmenopausal angesehen (I.9).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. aus der Begründung des Ausmaß des Zusatznutzens […] Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie EMERALD wurden auch Patientinnen mit bilateraler Ovariektomie in die Studie eingeschlossen. In der ESR1-mut-Population sind 46 Patientinnen (20,2 %) enthalten, die aufgrund einer bilateralen Ovariektomie als postmenopausal eingeschlossen wurden.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Elacestrant anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8]. ESMO-MCBS v1.1 Elacestrant 3	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zur Kurzfassung:</u> […] Für Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich in den Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation mit 1 vorherigen endokrinen Vortherapie nicht belegt ist.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich in der Endpunktkategorie Mortalität ein deutlicher Vorteil zugunsten von Elacestrant. In der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation mit 2 vorherigen endokrinen Vortherapien fest. Eine relevante Limitation ergibt sich aufgrund der geringen Patientenzahl in der vorliegenden

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien. Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab. […] In der zulassungsbegründenden Teilpopulation aus der Studie EMERALD (ESR1-mut-Teilpopulation) sind keine Männer eingeschlossen. Es liegen daher keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.
	6. Kombinationstherapie Elacestrant wird als Monotherapie und regelhaft nicht in Kombinationstherapien eingesetzt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zur Begründung für die Feststellungen zur Benennung:</u>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		c) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt. d) Patientengruppe Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
	7. Diskussion Bei Pat. mit metastasiertem, HR+/HER2- Mammakarzinom mit Progress unter endokrin-basierter Therapie besteht weiterhin ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Aufgrund der Heterogenität des Patientenkollektivs ist auch die Identifikation prädiktiver Faktoren relevant. Zu diesen potenziellen Prädiktoren gehören die ESR1-Mutationen. In der Zulassungsstudie EMERALD bei Pat. mit aktivierender ESR1-Mutation führte Elacestrant gegenüber endokriner Therapie (Fulvestrant, AI) zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Elacestrant führte nicht zur Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit oder zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. zur Gesamtbewertung / Fazit a) Postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Subgruppenbildung - Männer</u> Die von den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften aufgestellten inhaltlichen Kriterien für die Bildung von Subgruppen/Subpopulationen sind [10]: - klinische Relevanz - Präspezifikation in den Zulassungsstudien - Rationale (biologisch, klinisch) - ausreichende Inzidenz für eine Bewertung. Die männlichen Mammakarzinom-Pat. erfüllen dieses Kriterium nicht. Im Jahr 2020 erkrankten in Deutschland 740 Männer an Brustkrebs, gegenüber 70.550 Frauen [1]. Dieser Prozentsatz von etwa 1% ist seit Jahren stabil. Eine Subgruppenbildung ist hier nicht sinnvoll. <u>Subgruppenbildung - Vortherapien</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Zusatznutzen-relevante Subgruppenanalyse für Pat. auf der Basis der Anzahl von Vortherapien vor, siehe Tabelle 4. ***Tabelle 4: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl an Vortherapien***	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant bei Patientinnen ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Studie EMERALD vor. In der Studie EMERALD wurde Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan verglichen. Die Bewertung basiert auf den Datenschnitten vom 08.07.2022 bzw. vom 02.09.2022. In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium“ (1 vs. 2) zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[redacted] **4.3.1.3.2.1 Mortalität** **4.3.1.3.2.1.1 Gesamtüberleben (OS)** Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben n signifikantem Interaktions-p-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stu EMERALD)	deutlich unterschiedlicher Effekt in Abhängigkeit von der Anzahl vorheriger Therapielinien. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie und mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien vorgenommen. a1) <u>Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie</u> Für Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Detail zeigt sich für die Gesamtpopulation ein Nachteil im Endpunkt Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen

Endpunkt Subgruppe	Elacestrant			SoC			Behandlungse Elacestrant vs.	
	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	
Subgruppe Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium - Interaktionstest: p=0,0048								
1	64	33 (51,6)	22,57 [18,27; n. b.]	56	22 (39,3)	32,62 [26,25; n. b.]	1,49 [0,87; 2,63]	
2	38	19 (50,0)	28,71 [21,59; 32,99]	40	28 (70,0)	15,64 [12,16; 23,49]	0,48 [0,26; 0,85]	

Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschr der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der medianen Gesamtüberlebenszeit für Pat. mit >2 Vortherapien. Inhaltlich ist ein solcher Unterschied erklärbar aufgrund der zunehmenden Resistenz gegenüber konventioneller, endokriner Therapie. Methodisch halten wir eine Grundlage von 78 Pat. für nicht ausreichend als Basis einer belastbaren Schlussfolgerung. Das Problem der kleinen Zahlen zeigt sich auch in der Gruppe der Pat. mit nur 1 Vortherapie: hier haben Pat. im Elacestrant-Arm im Median eine um 10 Monate kürzere Gesamtüberlebenszeit als in der Kontrollgruppe. Diese Analysen sind Hypothesen-regenerierend, aber nicht ausreichend über eine Bewertung. Elacestrant ist eine neue Option bei Pat. mit metastasiertem HR+/HER2- Mammakarzinom nach endokriner Vortherapie.	Therapielinie ein Vorteil für den Endpunkt Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30). Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile bei spezifischen UE. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich weder Vor- noch Nachteile in allen Endpunktkategorien. Für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation und 1 vorherigen Therapielinie ist ein Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe daher nicht belegt.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		a2) <u>Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien</u> Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich in der Endpunktkategorie Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elacestrant. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. In der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Im Detail zeigt sich für die Gesamtpopulation ein Nachteil im Endpunkt Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30). Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Elacestrant. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt weder ein Vorteil

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich in der Gesamtpopulation Nachteile bei spezifischen UE. In der Gesamtschau zeigt sich ein Vorteil in der Mortalität. In den weiteren Endpunktkategorien zeigen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile. In der Gesamtbewertung wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation und 2 vorherigen Therapielinien festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten Phase III Studie EMERALD. Aufgrund des relevanten Unterschieds von nicht in die Auswertung eingehenden Patientinnen zwischen

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den Behandlungsarmen liegt in Bezug auf die gesamte Studienpopulation ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vor. In der vorliegenden Datensituation zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien jedoch, dass nur eine Patientin nicht in die Auswertung eingeht. Damit liegt für diese Subgruppe für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Eine relevante Limitation ergibt sich aufgrund der geringen Patientenzahl in der vorliegenden Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien. Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab. b) Männer mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation; mit Krankheitsprogression nach mindestens einer endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: In der zulassungsbegründenden Teilpopulation aus der Studie EMERALD (ESR1-mut-Teilpopulation) sind keine Männer eingeschlossen. Insgesamt liegen daher keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland für 2019/2020. RKI – Krebs in Deutschland – 2019/2020 (krebsdaten.de)
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status 2023. AGO_2023D_24_Gynaekologische_Probleme_bei_MaCa-Pat.pdf (ago-online.de)
3. S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status Juni 2021. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html
4. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 31:1623–1649, 2020. DOI:10.1016/j.annonc.2020.09.010
5. Thill M, Kolberg-Liedtke C, Albert U-S et al (2023) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023. Breast Care (Basel) 18:306–315, 2023. DOI:10.1159/000531579
6. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al.: The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. Cancer Cell 34:427-438 e6, 2018. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.08.008
7. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P et al.: Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol 40:3246-3256, 2022. DOI: 10.1200/JCO.22.00338
8. ESMO-MCBS for Solid Tumours | ESMO

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)

Datum	20. Februar. 2024
Stellungnahme zu	Elacestrant (Mammakarzinom) A23-104
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich. Jedes Jahr versterben in Deutschland etwa 18.000 Frauen an dieser Erkrankung. Die therapeutischen Ziele beinhalten neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle. Das bedeutet, dass eine Progression verzögert werden soll, toxische Therapien nach Möglichkeit vermieden werden und die Lebensqualität erhalten bleibt [1]. National und international wird zur Behandlung des Hormonrezeptor- (HR-) positiven und Humanen-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor- (HER2-) negativen metastasierten Mammakarzinom die endokrine Behandlung als Therapie der Wahl empfohlen. Hierbei kommen in der klinischen Praxis Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) sowie selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Tamoxifen) bzw. Down-Regulatoren (Fulvestrant) zum Einsatz. Bei prämenopausalen Frauen kann eine Kombination aus	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aromataseinhibitoren und Fulvestrant mit einem GnRH-Analogon erwogen werden [1-3]. Auch beim Einsatz von Tamoxifen kann diese Kombination in Betracht gezogen werden. Die Wirksamkeit und Ansprechdauer einer endokrinen Erstlinientherapie kann durch die Zugabe eines CDK4/6-Inhibitors gesteigert werden. Der Einsatz der CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ist in der ersten Therapielinie daher Therapie der Wahl. Dennoch entwickeln alle Patientinnen im Verlauf der Behandlung eine Resistenz gegen diese Therapieoptionen [1-3]. Im Verlauf einer endokrinen Behandlung können Mutationen im Östrogenrezeptor (ESR1-Gen) auftreten. Solche Mutationen können durch Flüssig-Biopsien (Liquid-Biopsy) im Blut-Plasma nachgewiesen werden, indem frei zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) sequenziert wird. In retrospektiven Untersuchungen wurde bereits gezeigt, dass Patientinnen mit ESR1-mutierten Tumoren besser auf sogenannte Östrogen-Rezeptor-Degrader (SERDs) ansprechen als auf konventionelle	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
antihormonelle Therapien wie Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren [4, 5]. Bei einer Erstlinientherapie mit einem Aromataseinhibitor und Palbociclib führt die Umstellung auf einen SERD (Fulvestrant) zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 6,2 Monate, wenn steigende Plasmaspiegel von mutierter ESR1 ctDNA detektiert werden (Hazard Ratio (HR) 0,61; 95% Konfidenzintervall (KI) 0,43-0,86; p=0,004) [6]. In der prospektiv randomisierten Phase-III-Studie EMERALD führte die orale Einnahme des SERD Elacestrant im Vergleich zu einer endokrinen Standardtherapie zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. Insbesondere Patientinnen mit ESR1-Mutationen (47,8% der Patientinnen) profitierten von dieser Behandlung. Das progressionsfreie Überleben war signifikant mit einer HR von 0,55 (95% KI: 0,39-0,77, p=0,005) verlängert [7]. Das Gesamtüberleben war zwar numerisch mit einer HR von 0,59 (95% KI: 0,36-0,96, p=0,03) verlängert, aber entsprechend dem statistischen Plan nicht signifikant. Des Weiteren ist die numerisch bedeutsame Verlängerung der Zeit bis zur Chemotherapie absolut	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
patientenrelevant, da hierdurch auch mit der Chemotherapie assoziierte Toxizitäten und Lebensqualitätsverluste deutlich verzögert werden. Leider erfolgt durch das IQWiG keine inhaltliche Auseinandersetzung mit den Daten der EMERALD Studie. Das IQWiG begründet dieses Vorgehen damit, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Elactestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen. Als Fachgesellschaft ist uns durch dieses Vorgehen bedauerlicherweise die Möglichkeit genommen, zu inhaltlichen Aspekten der Nutzenbewertung des IQWiGs Stellung zu beziehen. **Die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) kann nicht nachvollziehen, warum das IQWiG die Daten der EMERALD-Studie für die Nutzenbewertung nicht heranzieht und eine inhaltliche Auseinandersetzung mit den Studienergebnissen vermeidet. Wir befürchten, dass durch dieses Vorgehen ein wirksames Medikament von einer angemessenen Nutzenbewertung ausgeschlossen wird,**	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
obwohl es mittlerweile von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird. Dies könnte zu einer negativen Bewertung in Deutschland führen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.8	**Die Bildung der vom pU vorgelegten Teilpopulation für Fragestellung 1 (postmenopausale Frauen) ist ohne weitere Informationen nicht nachvollziehbar.** *Die vom pU angeführten Gründe für den nachträglichen Ausschluss der Patientinnen stellen zentrale Einschlusskriterien der Studie EMERALD dar. Es ist nicht plausibel, dass die vom pU nachträglich ausgeschlossenen 30 Patientinnen zentrale Einschlusskriterien nicht erfüllten. Außerdem fand der Ausschluss der Patientinnen unter Kenntnis der Daten statt und erfolgte somit potenziell ergebnisgesteuert. Dies ist in der vorliegenden Datensituation besonders schwerwiegend, da sich für die Nutzenbewertung maßgebliche positive Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben der Teilpopulation A 1 nur in der Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien zeigen. Ob und wenn ja wie sich der Ausschluss der 30 Patientinnen auf die (Subgruppen-)Ergebnisse weiterer Endpunkte auswirkt, ist unklar, da der pU keine vollständigen Auswertungen der ESR1-mut-Teilpopulation (entsprechend inklusive der 30 Patientinnen) vorlegt.* Als Fachgesellschaft können wir die formalen Gründe für den Ein- und Ausschluss von Patientinnen zum Zwecke der	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. 1.4 <u>aus der Kurzfassung der Bewertung:</u> […] Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der Studie EMERALD vor. Bei der bewertungsrelevanten Patientenpopulation handelt es sich um ESR1-mutierte Patientinnen. […]

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung nicht beurteilen. Wir teilen die Bedenken des IQWiG, dass es keine ausreichenden Daten für die Bewertung von Elacestrant gibt, nicht. Die Daten der ESR1-mutierten Kohorte aus der Originalpublikation von Bidard et al. sowie die Daten, die für die europäische Zulassung im European Public Assessment Report (EPAR) verwendet wurden, sind vergleichbar mit den Daten, die der pU im Rahmen dieser Nutzenbewertung vorgelegt hat [7].	
I.9	**Umgang mit Patientinnen mit einer bilateralen Ovarektomie, sowie mit Patientinnen mit einer hormonell-induzierten Menopause** *Gemäß den Hinweisen des G-BA wird es kritisch gesehen, prämenopausale Frauen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als postmenopausal zu betrachten und sie wie postmenopausale Frauen zu behandeln.* Das IQWiG betrachtet es als kritisch, prämenopausale Frauen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als postmenopausal zu	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. aus der Begründung zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: […] Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie EMERALD wurden auch Patientinnen mit bilateraler Ovariektomie in die Studie eingeschlossen. In der ESR1-mut-Population sind 46 Patientinnen

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	behandeln. Die Menopause wird jedoch definiert als das dauerhafte Ausbleiben der Menstruation aufgrund des Verlusts der Follikelaktivität der Eierstöcke [8]. Eine Unterdrückung der ovariellen Aktivität, sei es durch operative Entfernung der Eierstöcke oder durch eine medikamentöse Ovarsuppression, entspricht dem physiologischen Funktionsverlust der Ovarien aufgrund altersbedingten Ausbleibens der Follikelreifung. Patientinnen, bei denen die Menopause altersbedingt eingetreten ist, werden genauso behandelt wie Patientinnen mit einer hormonell induzierten Menopause oder einer bilateralen Ovarektomie. Es ist unwahrscheinlich, dass ein Zustand nach bilateraler Ovarektomie eine Effektmodifikation verursacht. Die bilaterale Adnexektomie bzw. Ovariektomie ist ein irreversibles Verfahren. Die Patientinnen sind im Vergleich zur medikamentösen	(20,2 %) enthalten, die aufgrund einer bilateralen Ovariektomie als postmenopausal eingeschlossen wurden. […]

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ovarsuppression nicht nur funktionell, sondern dauerhaft/ irreversibel postmenopausal.	

Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F, Paluch-Shimon, S, Senkus, E, Curigliano, G, Aapro, MS, Andre, F, Barrios, CH, Bergh, J, Bhattacharyya, GS, Biganzoli, L, Boyle, F, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, El Saghir, NS, Elzayat, M, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Gligorov, J, Haidinger, R, Harbeck, N, Hu, X, Kaufman, B, Kaur, R, Kiely, BE, Kim, SB, Lin, NU, Mertz, SA, Neciosup, S, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Prat, A, Penault-Llorca, F, Rugo, HS, Sledge, GW, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Wiseman, T, Xu, B, Norton, L, Costa, A and Winer, EP, *5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5).* Ann Oncol, 2020. **31**(12): p. 1623-1649. 10.1016/j.annonc.2020.09.010

2. Burstein, HJ, Somerfield, MR, Barton, DL, Dorris, A, Fallowfield, LJ, Jain, D, Johnston, SRD, Korde, LA, Litton, JK, Macrae, ER, Peterson, LL, Vikas, P, Yung, RL and Rugo, HS, *Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update.* J Clin Oncol, 2021. **39**(35): p. 3959-3977. 10.1200/JCO.21.01392

3. Thill, M, Kolberg-Liedtke, C, Albert, US, Banys-Paluchowski, M, Bauerfeind, I, Blohmer, JU, Budach, W, Dall, P, Ditsch, N, Fallenberg, EM, Fasching, PA, Fehm, T, Friedrich, M, Gerber, B, Gluz, O, Harbeck, N, Hartkopf, AD, Heil, J, Huober, J, Jackisch, C, Kreipe, HH, Krug, D, Kuhn, T, Kummel, S, Loibl, S, Luftner, D, Lux, MP, Maass, N, Mundhenke, C, Reimer, T, Rhiem, K, Rody, A, Schmidt, M, Schneeweiss, A, Schutz, F, Sinn, HP, Solbach, C, Solomayer, EF, Stickeler, E, Thomssen, C, Untch, M, Witzel, I, Wockel, A, Muller, V, Wurstlein, R, Janni, W and Park-Simon, TW, *AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023.* Breast Care (Basel), 2023. **18**(4): p. 306-315. 10.1159/000531579

4. Fribbens, C, O'Leary, B, Kilburn, L, Hrebien, S, Garcia-Murillas, I, Beaney, M, Cristofanilli, M, Andre, F, Loi, S, Loibl, S, Jiang, J, Bartlett, CH, Koehler, M, Dowsett, M, Bliss, JM, Johnston, SR and Turner, NC, *Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer.* J Clin Oncol, 2016. **34**(25): p. 2961-8. 10.1200/JCO.2016.67.3061

5. Turner, NC, Swift, C, Kilburn, L, Fribbens, C, Beaney, M, Garcia-Murillas, I, Budzar, AU, Robertson, JFR, Gradishar, W, Piccart, M, Schiavon, G, Bliss, JM, Dowsett, M, Johnston, SRD and Chia, SK, *ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials.* Clin Cancer Res, 2020. **26**(19): p. 5172-5177. 10.1158/1078-0432.CCR-20-0224

6. Bidard, FC, Hardy-Bessard, AC, Dalenc, F, Bachelot, T, Pierga, JY, de la Motte Rouge, T, Sabatier, R, Dubot, C, Frenel, JS, Ferrero, JM, Ladoire, S, Levy, C, Mouret-Reynier, MA, Lortholary, A, Grenier, J, Chakiba, C, Stefani, L, Plaza, JE, Clatot, F, Teixeira, L, D'Hondt, V, Vegas, H, Derbel, O, Garnier-Tixidre, C, Canon, JL, Pistilli, B, Andre, F, Arnould, L, Pradines, A, Bieche, I, Callens, C, Lemonnier, J, Berger, F, Delaloge, S and investigators, P-, *Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2022. **23**(11): p. 1367-1377. 10.1016/S1470-2045(22)00555-1

7. Bidard, FC, Kaklamani, VG, Neven, P, Streich, G, Montero, AJ, Forget, F, Mouret-Reynier, MA, Sohn, JH, Taylor, D, Harnden, KK, Khong, H, Kocsis, J, Dalenc, F, Dillon, PM, Babu, S, Waters, S, Deleu, I, Garcia Saenz, JA, Bria, E, Cazzaniga, M, Lu, J, Aftimos, P, Cortes, J, Liu, S, Tonini, G, Laurent, D, Habboubi, N, Conlan, MG and Bardia, A, *Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial.* J Clin Oncol, 2022. **40**(28): p. 3246-3256. 10.1200/JCO.22.00338

8. *Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group.* World Health Organ Tech Rep Ser, 1996. **866**: p. 1-107.

5.8 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	22.02.2024
Stellungnahme zu	Elacestrant/Orserdu
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.27 Zeile 11 - 16	**Kritikpunkt des IQWiG:** *„Die Berechnung der Rücklaufquoten ist fehlerhaft Bei der Berechnung der Rücklaufquoten pro Zeitpunkt gibt der pU als Anzahl der erwarteten Rückläufe die Anzahl der Patientinnen an, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten (d. h. lebende Patientinnen, Patientinnen ohne Lost to Follow-up, etc.). Die Anzahl der erwarteten Rückläufe sollte zum jeweiligen Zeitpunkt der Anzahl aller Patientinnen entsprechen, die bis zu diesem Zeitpunkt nicht verstorben sind.“* Anmerkung: Gemäß Studienprotokoll der Studie EMERALD sollten die patientenberichteten Endpunkte (PRO) bis zum Behandlungsende erhoben werden. Demzufolge sind Werte nach Behandlungsende planmäßig nicht mehr erhoben worden und damit nicht als fehlend zu betrach-ten. Patienten, die protokollgemäß nicht mehr unter Beobachtung für PRO sind, befinden sich folglich in den nachfolgenden Zyklen nicht mehr im Risikoset. Dementsprechend wurde bei der Darstellung der Rücklaufquoten für alle Zyklen nach Baseline die Anzahl der Patientinnen mit evaluier-barer Skala in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zeitpunkt noch behandelten Patientinnen des ITT-Analysesets gesetzt. Dies ent-spricht der Anzahl der Patientinnen, bei denen eine Erhebung der PRO-Instrumente protokollgemäß vorgesehen war. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der Rücklaufquoten gemäß präspezifizierter Erhebung der patientenberichteten Endpunkte in der Studie EMERALD.	

Literaturverzeichnis

5.9 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. Februar 2024
Stellungnahme zu	Elacestrant/Orserdu
Stellungnahme von	*AstraZeneca GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zur am 01.02.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG9 zum Wirkstoff Elacestrant (Orserdu®) mit der Vorgangsnummer 2023-11-01-D-986. Im relevanten Anwendungsgebiet ist Elacestrant zugelassen als Monotherapie • zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors fortgeschritten ist	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

9 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.11	**Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Zeit bis zur Chemotherapie (TTC)** <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> In seiner Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2023-11-01-D-986 zu Elacestrant wird der statistisch signifikante Endpunkt PFS sowie der Endpunkt TTC bei der Herleitung des Zusatznutzens durch das IQWiG nicht berücksichtigt. <u>Position AstraZeneca</u> Der pU legt zur Beurteilung der Morbidität von Patient:innen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom Daten zum Endpunkt PFS vor, bei dem es sich aus Sicht von AstraZeneca um einen direkt patientenrelevanten Endpunkt handelt, der für die Nutzenbewertung von Elacestrant zu berücksichtigen ist, wie bereits in eigenen Nutzenbewertungsverfahren betont wurde. Das PFS zählt zu den am häufigsten erfassten primären Endpunkten in onkologischen Studien [1] und wird von zentralen Zulassungsbehörden wie der Europäische Arzneimittelagentur (EMA) oder der amerikanische Food and Drug Administration (FDA)	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zur Morbidität</u> *Progressionsfreies Überleben (PFS)* Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum früheren Zeitpunkt der folgenden Ereignisse: Dokumentierte Progression der Erkrankung (RECIST Version 1.1) gemäß der Bewertung durch ein verblindetes IRC oder Tod aus jeglicher Ursache. Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elacestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gefordert und stellt für diese einen pivotalen Endpunkt zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von neuen onkologischen Arzneimitteln oder Indikationserweiterungen in entsprechenden Indikationen dar [2, 3]. Das PFS dient als Maß für das Ansprechen des Tumors auf eine Therapie und ist damit entscheidend für den Nachweis der Wirksamkeit im klinischen Alltag. Es ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar und gibt Informationen über Remission, Stabilisierung und das Fortschreiten der Erkrankung. Ein Progress kann unmittelbar zu einer Verschlechterung der krankheitsassoziierten Symptomatik führen, verschlechtert die Prognose direkt und geht mit einer hohen psychischen Belastung für die Patient:innen einher. Von der CHMP10-Beratungsgruppe wird eine PFS-Verbesserung daher als klinisch relevant und insbesondere auch als patientenrelevant erachtet [2]. Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das progressionsfreie Überleben als klinischen- und patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere bei der Untersuchung palliativer Therapien an, da dieser auch bei	Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST - Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Unabhängig davon würde selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bleiben. *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)* Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie EMERALD wurde mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es

10 *Committee for Medicinal Products for Human Use*

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kleinen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht [4]. Insbesondere bei der Behandlung von Patient:innen mit metastasiertem Mammakarzinom wird die Verlängerung des PFS, als realistisches Therapieziel angesehen, das die Lebensqualität von Betroffenen positiv beeinflussen kann [5, 6]. Im Vergleich zum PFS, bei dem die Zeitspanne durch den Progressionsbefund definiert wird, wird die Dauer bis zur ersten Chemotherapie direkt durch den Zeitpunkt ihres Beginns festgelegt. Diese direkte Beziehung spiegelt die unmittelbaren Auswirkungen eines fortschreitenden Krankheitsverlaufs auf die Lebensqualität der Patient:innen wider. Die Notwendigkeit einer Chemotherapie tritt ein, wenn endokrine Therapien keine Wirksamkeit mehr zeigen und eine fortgeschrittene viszerale Metastasierung oder eine hohe Symptombelastung vorliegt. Dies signalisiert nicht nur ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, sondern auch eine ungünstige Prognose [7]. Die Patient:innen werden somit mit der Tatsache konfrontiert, dass die verfügbaren Therapieoptionen limitiert sind. Dieser Umstand ist von direkter Relevanz für die Betroffenen. Zusätzlich können die mit einer Chemotherapie verbundenen Nebenwirkungen, oft gravierend und teilweise irreversibel, die	liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien vor. Für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Elacestrant. Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der Morbidität insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität deutlich einschränken [8]. Patient:innen, die bereits zuvor eine Chemotherapie durchlaufen haben, haben zudem verstärkt Angst vor einem erneuten Fortschreiten der Erkrankung, das eine wiederholte Behandlung erforderlich machen könnte [9]. Die meisten Chemotherapeutika erfordern eine intravenöse Applikation, was die Lebensqualität der Patient:innen zusätzlich beeinträchtigt [10]. Die Verzögerung einer zytotoxischen Chemotherapie ermöglicht somit nicht nur den Erhalt der Lebensqualität, sondern auch die Vermeidung neuer Symptome und der mit der Chemotherapie verbundenen Nebenwirkungen. Daher wird die TTC als äußerst patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Endpunkte PFS und TTC sind in die Nutzenbewertung einzuschließen und in der Kategorie „Morbidität“ für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.	

Literaturverzeichnis

1. Korn RL, Crowley JJ. Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors. Clinical Cancer Research. 2013. 19(10):2607-12.

2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.6, Oncology Working Party. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 15.02.2024]

3. Food and Drug Agency (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. FDA-2005-D-0225, Oncology Center of Excellence. 2018. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/media/71195/download. [Zugriff am: 15.02.2024]

4. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
   B.
5. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau. 2018. ICD-10: C50.0 - 50.9. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 16.02.2024]
   C.
6. iGES Institut. Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien – Vorschläge zur Vermeidung von Versorgungsrisiken in der Onkologie am Beispiel von Brustkrebserkrankungen der Frau. 2017. Verfügbar unter: https://www.iges.com/sites/iges.de/myzms/content/e6/e1621/e10211/e22175/e22234/e22243/e22245/attr_objs22370/IGES_Whitepaper_PFS_2017_ger.pdf. [Zugriff am: 16.02.2024]
   D.
7. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2021. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. [Zugriff am: 16.02.2024]
   E.

8. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G: The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptorpositive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2014. 14(6):929-40.
F.
9. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P: Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. Psychooncology. 2009. 18(12):1273-80.
G.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA; hier: Wirkstoff Palbociclib. 2017. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017_04_11_Wortprotokoll_Palbociclib_D-264.pdf. [Zugriff am: 16.02.2024].

5.10 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.02.2024
Stellungnahme zu	Elacestrant (Orserdu)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Februar 2024 eine Nutzenbewertung zu Elacestrant (Orserdu) von Stemline Therapeutics B.V. veröffentlicht. Elacestrant ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)- positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6- Inhibitors, fortgeschritten ist. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patient:innengruppen. Für (A) postmenopausale Frauen legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Anastrozol, Fulvestrant als Monotherapie, Letrozol, Exemestan oder Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist) fest. Für die Patientengruppe (B) der Männer legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf Tamoxifen, Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon oder Fulvestrant fest. Das IQWiG sieht für beide Fragestellungen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten Studienergebnisse werden als nicht verwertbar eingestuft. Der	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hersteller beansprucht für (A) einen Hinweis auf einen geringen bis erheblichen Zusatznutzen. Für (B) wird kein Zusatznutzen beansprucht.	
Eignung der vorgelegten Teilpopulationen der Studie EMERALD für die Bewertung Das IQWiG schließt die Studie EMERALD aus der Bewertung aus, da es die vorgelegte Teilpopulation für Fragestellung 1 (postmenopausale Frauen) unter dem Ausschluss von 30 Patientinnen (13,2%) für nicht nachvollziehbar hält. Die Bildung der Teilpopulationen für die Zwecke der Nutzenbewertung erfolgte jedoch unter expliziter und nachvollziehbarer Begründung des pU (u.a. unter Bezug auf die akzeptierte Praxis und Kriterien für die Definition der Postmenopausalität in früheren Nutzenbewertungen in diesem Anwendungsgebiet), zugleich ist der Anteil der ausgeschlossenen Patientinnen gering. Der Ausschluss der maßgeblichen Studie EMERALD aus der Nutzenbewertung ist nach Auffassung des vfa unverhältnismäßig und sollte vom G-BA kritisch hinterfragt werden.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>aus der Begründung des und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> […] Insgesamt wurden 478 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Elacestrant (N = 239) oder Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 239) randomisiert eingeschlossen. Elacestrant ist ausschließlich zugelassen für Patientinnen und Patienten mit aktivierender ESR1-Mutation. Im Dossier wurde eine post hoc gebildete Teilpopulation der ESR1-mut-Population unter Ausschluss von ca. 13 % der Patientinnen vorgelegt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Daten zur vollständigen ESR1-mut Population nachgereicht, welche für die vorliegende Bewertung herangezogen werden. Die ESR1-mut-Teilpopulation der Studie EMERALD umfasst insgesamt 228 Patientinnen, davon 115 im Interventions- und 113 im Vergleichsarm. Eine Stratifikation erfolgte nach ESR1-Mutationsstatus (ESR1-mut [mutiert] vs. ESR1-mut-nd [nicht nachgewiesen bzw. nicht bestimmbar]), Vorbehandlung mit Fulvestrant (ja vs. nein) und Vorhandensein von viszeralen Metastasen (ja vs. nein). […]

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren Für das progressionsfreie Überleben (PFS) liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung aus, weil PFS im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Be-gründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Jedoch bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (A-GO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonder-weg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach	Die des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zum Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum früheren Zeitpunkt der folgenden Ereignisse: Dokumentierte Progression der Erkrankung (RECIST Version 1.1) gemäß der Bewertung durch ein verblindetes IRC oder Tod aus jeglicher Ursache. Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elacestrant im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST -Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.	Unabhängig davon würde selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bleiben.
Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EMERALD mittels EORTC QLQ-C30 erhoben und als Zeit bis zur Verschlechterung ausgewertet und vorgelegt. Die Ergebnisse werden jedoch in der Nutzenbewertung nicht bewertet, da der pU bei der Berechnung der Rücklaufquoten pro Zeitpunkt als Anzahl der erwarteten Rückläufe die Anzahl der Patientinnen angibt, die den Fragebogen theoretisch ausfüllen konnten. Das IQWiG akzeptiert jedoch nur Auswertungen, bei denen alle Patientinnen erfasst werden, die noch nicht verstorben sind, unabhängig anderer Gründe für die fehlenden Rückläufe. Damit wird jedoch die bestverfügbare Evidenz zur Lebensqualität aus der Bewertung ausgeschlossen.	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Elacestrant (D-986)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. März 2024

von 10:00 Uhr bis 11:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Stemline Therapeutics B.V.:**

Frau Schwarz

Frau Dr. Hofstetter

Herr Schultheiss

Herr Dr. Schwenke

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS):

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Frau Doby

Herr Wagner

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

Frau Gau

Herr Menzler

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

Frau Dr. Chizari

Herr Dr. Eggebrecht

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Adams

Herr Kullack

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Specht

Herr Schulze

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Elacestrant, eine Markteinführung, Indikation (ER)-positives, HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitor, aktivierende ESR1-Mutation. Als Basis für die heutige Anhörung haben wir zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Stemline Therapeutics B.V., als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca GmbH, Lilly Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Pfizer Pharma GmbH und Roche Pharma AG, von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Senologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller-

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Stemline Therapeutics müssten anwesend sein: Frau Schwarz, Frau Dr. Hofstetter, Herr Schultheiss und Herr Dr. Schwenke, von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Dr. Schmidt, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann, von der Deutschen Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf – Fragezeichen –, von Lilly Deutschland Frau Doby und Herr Wagner, von MSD Sharp & Dohme Herr Menzler, von Roche Pharma Frau Dr. Chizari – Fragezeichen – und Herr Dr. Eggebrecht, von Pfizer Frau Dr. Adams und Herr Kullack, von AstraZeneca Frau Specht und Herr Schulze und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für Stemline Therapeutics?

Frau Schwarz (Stemline Therapeutics): Das mache ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz, Sie haben das Wort.

Frau Schwarz (Stemline Therapeutics): Vielen Dank, Professor Hecken, und danke für die Gelegenheit, unsere Position darzustellen. Ich möchte Ihnen vor allem die wesentlichen Punkte – wichtig für die Bewertung des Zusatznutzens – von Elacestrant darstellen. Aber zuerst möchte ich Ihnen das Team vorstellen, das heute für Sie da ist, um Ihre Fragen zu beantworten: zum einen Max Schultheiss von Market Access für Fragen zum Dossier, Dr. Christine Hofstetter, die die medizinische Seite von Elacestrant betreut, und Dr. Carsten Schwenke, den Sie sicherlich kennen. Er steht Ihnen für statistische und methodische Fragen zur Verfügung. Mein Name ist Elisabeth Schwarz, und ich leite die Abteilung Market Access.

Worüber sprechen wir heute? Heute sprechen wir über Patientinnen mit Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, die HER2-negativ und (ER)-positiv sind und bereits mindestens eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben. Es handelt sich um unheilbare Patientinnen. Sie können nur noch palliativ behandelt werden. Ziel der Behandlung für die Patientinnen ist es, die Progression der Erkrankung zu verlangsamen und das Überleben zu verlängern und das mit möglichst wenigen Nebenwirkungen und Erhalt der

Lebensqualität, sodass sie ihr Leben normal weiterführen können – eine große Herausforderung.

Die Behandlungssituation wird jedoch noch herausfordernder für Patientinnen, die zusätzlich eine erworbene Mutation im Estrogenrezeptor 1 aufweisen, die sogenannte ESR1-Mutation. Diese erworbene Mutation ist eine Reaktion der Tumore auf die bisherigen Behandlungen. Endokrine Therapien, insbesondere in Kombination mit CDK 4/6-Inhibitoren, zeigen eine sehr gute Wirksamkeit. Leitlinien empfehlen, eine Behandlung mit endokrinen Therapien so lange wie möglich fortzuführen. Allerdings passen sich Tumoren im Laufe der Behandlung an. Die Rezeptoren des Tumors verändern sich, was zu Resistenzen führen kann.

Die bisher verfügbaren endokrinen Therapien verlieren dann ihre Wirksamkeit. Patienten mit einer ESR1-Mutation sind daher nur noch eingeschränkt mit herkömmlichen endokrinen Therapien zu behandeln. Dies gilt besonders für Patienten, die bereits zwei endokrine Therapien erhalten haben. Jetzt, 20 Jahre seit der Einführung der endokrinen Therapien, gibt es mit Elacestrant erstmals eine zugelassene und auf ESR1 gezielte und dazu orale endokrine Monotherapie. Ich wiederhole: erstmalig gezielt, oral und Monotherapie. Das Medikament unterscheidet sich dadurch von anderen endokrinen Therapien, dass die erworbene Resistenz durchbrochen werden und am mutierten Estrogenrezeptor wirken kann.

Sehr geehrte Damen und Herren, Elacestrant ist von einer so hohen Bedeutung in der Versorgung, dass es bereits vor der Zulassung in die Leitlinien aufgenommen wurde. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Elacestrant wurde in der internationalen multizentrischen Phase-III-EMERALD-Studie untersucht. Diese Studie wurde nach Standardmethoden qualitativ hochwertig durchgeführt, und der Vergleichsarm entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Dieser Endpunkt wurde erreicht. Elacestrant führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, verglichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das progressionsfreie Überleben wird verdoppelt.

Zudem sehen wir eine signifikante, bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Subgruppe von Patientinnen mit zwei vorangegangenen endokrinen Therapien. Patientinnen im Vergleichsarm haben ein medianes Gesamtüberleben von 16 Monaten und Patienten, behandelt mit Elacestrant, 29 Monate. Es geht hier um 13 Monate Gesamtüberlebensvorteil, und das entspricht fast einer Verdoppelung.

Patientinnen mit bereits zwei endokrinen Therapien sind in der Behandlung eine besondere Herausforderung, da mit zunehmender Dauer der endokrinen Therapie immer mehr Resistenzen auftreten und bisherige Therapien oft ihre Wirkung verlieren. Umso bedeutender ist dieser Vorteil von Elacestrant im Gesamtüberleben. Neben dem Vorteil im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben steht ein handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil. Unter allen Gesamtraten bestehen keine signifikanten Unterschiede im Sicherheitsprofil von Elacestrant und der Vergleichstherapie, dafür aber ein bisher noch nie gesehener Vorteil für das Gesamtüberleben von Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapien.

Die genannten Vorteile von Elacestrant bleiben durchgehend konsistent. Die Ergebnisse aus der eingereichten Dossierpopulation werden von den Ergebnissen der ESR1-Gesamtpopulation, die im Zuge des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht wurde, bestätigt, und der Einfluss einer bilateralen Ovarektomie konnte durch zusätzliche Subgruppenanalysen sowohl für die Dossierpopulation als auch die nachgereichte gesamte ESR1-Population ausgeschlossen werden.

In unserem Dossier haben wir eine Population strikt nach der Nebendefinition analysiert und eingereicht. Das ist die sogenannte Dossierpopulation. Diese wurde gewählt, um darin die Hinweise aus der Beratung zur Postmenopausalität und die methodischen Vorgaben zu

berücksichtigen und gleichzeitig die medizinische Sichtweise und Studienintegrität aufrechtzuerhalten. Für die Population im Dossier wurden noch strengere Kriterien an die Einschlusskriterien der EMERALD definiert. Zusätzlich haben wir in der Stellungnahme alle relevanten Daten für die gesamte ESR1-Population eingereicht sowie die gewünschte Subgruppenanalyse für Patientinnen mit bzw. ohne bilaterale Oophorektomie. Hier nochmals: Es haben sich keine Unterschiede ergeben.

Es liegen somit alle relevanten Daten für die Bewertung auf dem Tisch, und die Bewertung der Behandlungseffekte ist uneingeschränkt möglich. Wichtig: Die gesamte ESR1-Population, eingereicht in der Stellungnahme, bestätigt die Ergebnisse in der Dossierpopulation. Der positive Effekt für Elacestrant bleibt konsistent.

Es gibt vier wesentliche Punkte: Erstens: Elacestrant weist ein sehr verträgliches Nebenwirkungsprofil auf, das gut handhabbar und von bisher verfügbaren endokrinen Therapien bekannt ist.

Zweitens: Bisher verfügbare endokrine Therapien sind für viele Patientinnen mit einer ESR1-Mutation weniger wirksam, teils sogar ausgeschöpft, insbesondere bei Patienten mit zwei endokrinen Vorbehandlungen. Mit Elacestrant konnte dagegen eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für alle Patientinnen mit einer ESR1-Mutation festgestellt werden.

Drittens: Darüber hinaus konnte ein bisher nicht gesehener erheblicher Vorteil im Gesamtüberleben für Patientinnen mit zwei vorangegangenen endokrinen Therapien gezeigt werden – ein Vorteil von 13 Monaten.

Vierter und letzter Punkt: Diese Subgruppe war präspezifiziert und in der Beratung vom G-BA als besonders relevant hervorgehoben und am wichtigsten: Diese Subgruppe ist klar medizinisch relevant. Elacestrant, speziell für Patienten mit ESR1-Mutation, ist die erste zugelassene endokrine Therapie, die eine weitere wirksame Behandlung mit endokrinen Therapien noch möglich macht. Es handelt sich hier um einen bemerkenswerten, erheblichen und bisher nicht erreichten Vorteil.

Sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns auf den konstruktiven Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schwarz, für diese Einführung. Meine erste oder genauer gesagt zwei Fragen gehen an die Kliniker. Der erste Punkt, zu dem wir gerne noch Erläuterungen hätten, ist das zugelassene Anwendungsgebiet. In dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Elacestrant wird explizit auf die aktivierende ESR1-mutierten Patientinnen und Patienten abgestellt. Vielleicht können Sie uns erläutern, welchen Einfluss eine vorliegende ESR1-Mutation auf den Krankheitsverlauf und/oder die Therapieentscheidung bei Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom hat, insbesondere in der Therapielinie nach der endokrinen Therapie.

Der zweite Punkt, der mich interessiert und auf den Frau Schwarz gerade Bezug genommen hat, ist: Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass Patientinnen mit einer Ovariektomie als postmenopausal einzustufen sind. Vor dem Hintergrund, dass sich Patientinnen in einer natürlichen Menopause gegenüber Patientinnen mit einer induzierten bzw. durch eine Ovariektomie induzierten Menopause in einigen Charakteristika unterscheiden können, auch in Bezug auf den Therapiealgorithmus, stellt sich hier für uns die Frage, inwieweit diese Unterschiede für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden müssen. Vielleicht können Sie diesen Punkt aus Ihren Stellungnahmen etwas konkretisieren. Herr Professor Schmidt hat sich als erster gemeldet, dann Herr Professor Wörmann. Bitte schön, Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Zur Frage der ESR1-Mutation: Das ist tatsächlich eine der seltenen Mutationen, die selektiert werden, gewissermaßen als Resistenzmechanismus unter einer laufenden antihormonellen Therapie, vor allen Dingen mit Aromatasehemmern. Das ist also anders als eine BRCA-Mutation oder

anderes, das da ist oder nicht da ist, sondern das wird definitiv selektiert, je mehr die fortgeschrittenen, also metastasierten Patientinnen endokrin behandelt sind. Das Problem war, dass das ein Resistenzmechanismus des Tumors ist und dadurch die charakteristischen – in Anführungszeichen – „normalen“ endokrinen Therapien schlechter ansprechen.

Mit dem oralen SERD, mit Elacestrant in diesem konkreten Fall, haben wir jetzt nach den Daten der EMERALD-Studie augenscheinlich ein sehr effektives Medikament, das speziell auf diesen Resistenzmechanismus abhebt. Was mich als jemand, der lieber gezielt als ungezielt therapiert, besonders fasziniert, ist, dass man die Patienten jetzt selektieren kann. Das heißt, man muss nicht mehr die Gießkanne über allen Patienten ausschütten, die hormonrezeptorpositiv sind, sondern man kann sich die, sagen wir einmal, 40 Prozent herauspicken, die diese ESR1-Mutation nachgewiesen haben. Das ist aus Sicht der Fachgesellschaften ein großer und relevanter Punkt.

Zur zweiten Frage: Das ist, wenn man so will, ein alter Klassiker, postmenopausal ja oder nein. Unser Standpunkt ist seit Jahr und Tag klar. Ich meine, die Menopause ist letzten Endes die letzte stattgefundene Periodenblutung. Wenn die Patienten die Funktion ihrer Eierstöcke chirurgisch oder, was man so gut wie gar nicht mehr macht, strahlentherapeutisch oder medikamentös durch GnRH-Analoga eingebüßt haben, sind sie definitionspostmenopausal. Der Unterschied, zu überlegen, was damals die Rationale aus Sicht des IQWiG oder des G-BA hätte sein können – – Die unterscheiden sich wahrscheinlich im Alter, weil postmenopausale Patienten, bei denen das durch die natürliche Menopause gekommen ist, logischerweise einfach älter als Patienten sind, die prämenopausal sind, bei denen man sich aus welchen Gründen auch immer dazu entschließt, die Eierstockfunktion auszuschalten. Therapeutisch und in den internationalen Leitlinien macht es überhaupt keinen Unterschied, ob ich eine Patientin mit 68 Jahren behandle, die definitiv postmenopausal ist, oder eine Patientin mit 43, bei der wir ein GnRH-Analogon einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dazu kann ich nichts mehr ergänzen, muss allerdings sagen, dass wir uns im Vorfeld abgesprochen haben, weil wir etwas erstaunt waren, dass die Diskussion über den Status präpostmenopausal wieder aufgekommen war. Wir hatten ein wenig das Gefühl, dass wir das vor einigen Jahren mit Ihnen schon einmal intensiv diskutiert haben. Ich glaube, der wichtigste Punkt ist der letzte, den Herr Schmidt noch sehr korrekterweise gemacht hat. Es macht für die weiteren Therapiealgorithmen keinen Unterschied, wie die Frau in die postmenopausale Situation hineingekommen ist, auch in den Guidelines keinen Unterschied.

Vielleicht als kurze Ergänzung: Wir haben hier ein intensiv vorbehandeltes Kollektiv. Das heißt, wir haben Frauen, die in den initialen Situationen eher schon high risk gewesen sind, auch nicht, wenn sie Chemotherapie adjuvant bekommen haben, bevor sie später in diese Situation hineingekommen sind. Auch Chemotherapie verkürzt die Lebenszeit der Oozyten, bringt die Menopause nach vorn. Das heißt, die Gruppe der Patientinnen, die wirklich noch prämenopausal wäre, ist ausgesprochen gering. Von uns ist das ein ziemlich eindeutiges Vorgehen, sowohl biologisch als auch von dem, was Sie für Therapien hinterher empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Dann schaue ich in die Runde. Fragen, bitte. Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte schön.

Herr Dr. Jantschak: Ich starte gleich mit einer Rückfrage an Herrn Wörmann. Macht es aus Ihrer Sicht überhaupt keinen Sinn, hinsichtlich postmenopausal aufgrund einer Ovariektomie bzw. einer medikamentös induzierten Menopause noch einmal zu differenzieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie haben Recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner, Sie haben sich auch gemeldet. Ich nehme an dazu.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ja, völlig richtig. Es ist egal, aus welchem Grund die Patientin postmenopausal ist; durch das Alter über 60 – das ist die WHO-Definition – oder durch ein GnRH-Analogon oder weil sie aus irgendeinem Grund ovariektomiert ist. Postmenopausal ist leider Gottes einfach postmenopausal. Persönlich muss ich sagen, es macht mich traurig, dass wir nach all den Jahren immer noch darüber diskutieren und so von dem eigentlichen Thema, nämlich der Bedeutung von Medikation für die Patientin, etwas abschweifen. Das ist nur ein persönlicher Kommentar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Jantschak, weitere Fragen?

Herr Dr. Jantschak: Ich muss leider noch eine Nachfrage stellen. Ist es aus Ihrer Sicht vollkommen unwahrscheinlich, dass eine Patientin in dieser Therapiesituation ihr GnRH-Analogon wieder absetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe eine Meldung von Herrn Hartkopf. Vielleicht können Sie sofort dazu etwas sagen, Herr Professor Hartkopf. Sonst würden wir noch einmal in die Runde gehen. Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Die Frage verstehe ich ehrlicherweise nicht so ganz. Natürlich kann eine Patientin jedwede Therapie absetzen. Aber die prämenopausale Patientin braucht das GnRH-Analogon, um postprämenopausal zu sein und entsprechend so behandelt zu werden. Aber ich glaube nicht, dass das die Compliance groß beeinflusst. Vielleicht wollen Sie darauf hinaus, weil Herr Wörmann gesagt hat, die meisten Patientinnen sind intensiv vorbehandelt, hatten Chemotherapien, sind postprämenopausal bzw. selbst wenn sie es nicht sind, sagen wir einmal, die Nebenwirkungen des GnRH-Analogon, wenn Sie darauf abzielen, dass sie die Therapie deshalb vielleicht schneller unterbrechen, sind in der Situation wahrscheinlich eher zu vernachlässigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hartkopf. – Frau Lüftner, Sie haben sich auch gemeldet.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich verstehe die Frage, muss ich sagen, weil GnRH-Analoga Nebenwirkungen machen. Aber wir dürfen hier keinen Transfer von der adjuvanten Situation in die metastasierte machen. In der Adjuvanz kann es sein, dass die Patientin das irgendwann einmal sein lässt, weil sie nicht schläft, depressiv ist und Kohabitationsbeschwerden hat. Aber in der metastasierten Situation wissen die Patientinnen um die Biologie ihrer Erkrankung, das haben die mittlerweile in der Zweit- oder Drittlinienendokrinen Therapie verstanden, und da geht es um die Wurst. Ich habe noch nie in meinem Leben eine Patientin gesehen, die in der metastasierten Situation auf ihr GnRH-Analogon verzichtet, weil sie weiß, dass dann der Rest der endokrinen Therapie auch nichts taugt und dass sie dann alternativ in eine Progression geht und als nächster Schritt eine Chemotherapie ansteht. Kurzum: Nicht böse sein, aber da diskutieren wir ein ganz klein wenig über den Kolibri am Nordpol.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Wörmann zum Kolibri am Nordpol.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sehen fast eher zweite und Drittmeinungen dazu. Ich glaube, der wichtige Punkt ist der, den Frau Lüftner zuletzt gemacht hat. Die Frauen sind über das, was sie bekommen, extrem gut aufgeklärt, sind genau informiert, dass es ein endokrinabhängiger Tumor ist. Wir merken schon, dass eine Panik auftaucht, wenn eine junge Patientin wieder mit der Menstruation anfängt oder nur ein Hauch von Blutungen ankommt. Das ist richtig mit Panik assoziiert. Herr Jantschak, theoretisch verstehe ich die Frage, aber praktisch ist das eigentlich keine Situation für uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich kann absolut bestätigen, was die Kolleginnen und Kollegen vorher gesagt haben. Das ist denkbar, aber in der Realität nicht relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank, genau darauf wollte ich hinaus. Danke, dass Sie das in aller Klarheit ausgeführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Jetzt kommt Herr Marx vom GKV-SV und danach Herr Kranz vom IQWiG.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. Ich muss auch zu diesem Themenkomplex fragen, weil ich doch etwas überrascht bin. Wir haben das Thema schon oft gehabt, aber es gibt durchaus in den Leitlinien und im Bereich der Zulassung Unterschiede aufgrund der endokrinen Therapien nach Menopausen-Status, und ich frage mich ein wenig, warum das bezüglich der Zulassungen doch noch relevant ist, aber Sie sich jetzt dafür aussprechen, dass es eigentlich keinen Unterschied gibt. Gibt es einen Unterschied, der für uns bei der Nutzenbewertung nicht relevant wäre, oder wie schätzen Sie das ein? So eindeutig habe ich das bisher nie wahrgenommen, deshalb die Rückfrage, wie Sie zu diesem Status kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Aus therapeutischer Sicht ist die Patientin, die ein GnRH-Analogon einnimmt, eine postmenopausale Patientin und entsprechend einer postmenopausalen Patientin zu behandeln. Das steht auch so in den Behandlungsempfehlungen der AGO und ist das, was wir in der klinischen Praxis machen. Dass das nicht alle Zulassungen so aufgreifen, wie wir uns das aus medizinischer Sicht wünschen würden, wobei ich jetzt nicht genau wüsste, wo ganz konkret steht, dass man das nicht machen darf. Es fällt mir spontan auch kein Beispiel ein. Das kann ich nicht wirklich nachvollziehen. Wir behandeln prämenopausale Frauen mit einer ovariellen Suppression so, wie prämenopausale Frauen schon immer. Deshalb finde ich diese Diskussion etwas müßig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht ganz konkret die Rückfrage an Herrn Marx, worauf Sie sich beziehen. Wir haben im Vorfeld eine gutachterliche Expertise mit allen Fachgesellschaften abgegeben, hatten das, glaube ich, auch ganz konsistent so durchgehalten, weil sich da für uns in letzter Zeit nichts geändert hat. Auf welche Zulassungen aktuell bezieht sich das, was Sie jetzt sagen, wenn ich das rückfragen darf? Wir haben uns mit dem Thema auseinandergesetzt. Frau Lüftner hat es etwas emotional dargestellt, wenn auch ein Hauch von Ärger dabei war. Aber wir sind natürlich völlig wissenschaftlich orientiert. Wenn wir etwas übersehen haben, müssen wir das mit Ihnen diskutieren, und Sie müssen uns das vorhalten. Damit kommen wir gut zurecht. Ich weiß nicht, auf welche aktuelle Zulassung Sie spezifisch abheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Marx: Ja, es geht grundsätzlich darum, dass wir das schon seit Jahren auf dieser Grundlage differenziert und eigentlich so beibehalten haben und diese Vereinigung in der Form bisher nicht gesehen haben, sodass das für uns etwas Neues ist, sodass ich da noch einmal nachfragen wollte, weil wir das in der Form in den letzten Jahren nicht so durchgezogen haben. Deshalb wollte ich Sie fragen, wie Sie dazu kommen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich direkt darauf antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Allein die Tatsache, dass der G-BA und das IQWiG darauf bestehen, ist für uns nicht wirklich leitlinienrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, jetzt tun Sie mir aber weh. Ich mache mir damit Ihre Auffassung nicht zu Eigen. Okay. – Herr Schmidt jetzt ein wenig freundlicher.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Absolut. Herr Wörmann hat in der Sache Recht. Im Ton – wie gesagt, möchte ich ihn nicht kritisieren – bin ich immer versöhnlich. Aber man muss ganz ehrlich sagen, das ist eine Diskussion, die man mittlerweile ehrlicherweise als „totes Pferd" bezeichnen kann. Nach allen Zulassungen, nach allen Leitlinien ist eine Patientin ab einem gewissen Alter postmenopausal, wenn sie keine Ovarialfunktion mehr haben kann, einfach weil das Ovarialgewebe oder die Follikel zugrunde gegangen sind oder medikamentös ausgeschaltet wurden oder letzten Endes operiert worden ist, die Eierstöcke entfernt wurden. Das ist absoluter Standard international, weltweit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie brauchen nicht „Entschuldigung" zu schreiben, das war schon richtig angekommen, und ob das tote Pferd, das wir noch reiten, jetzt besser war, weiß ich auch nicht so richtig. Aber wir wollen das ernsthaft diskutieren. – Herr Marx, haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Marx: Dann doch noch mal zu dieser Frage und vielleicht eine Einschätzung der Kliniker, weil wir es hier mit einer bestimmten Mutation zu tun haben, vielleicht auch der Stellenwert dieser Parameter, die prognostisch eine Rolle spielen, die entsprechende Hormonrezeptor-Ausstattung, entsprechende Mutationen, die Aggressivität des Tumors generell. Inwiefern spielt das eine Rolle im Vergleich zum Menopausen-Status, bzw. gibt es einen Unterschied, je nachdem, ob man eine ovarektomierte Patientin hat oder ob eine medikamentös induzierte Menopause durchgeführt wurde? Das noch einmal zur Wichtung dieser verschiedenen Faktoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das „tote Pferd" nehme ich auch gerne zurück. Das ist überhaupt keine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das brauchen Sie nicht.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Nein, das ist ein wichtiger Punkt und ganz interessant. Als zumindest mir diese ESR1-Mutation vor 20 Jahren in Artikeln, in Fachzeitschriften und auf Kongressen aufgefallen ist, war das beim primären Mammakarzinom weniger als 1 Prozent oder 1 Prozent. Jahrelang hat jeder inklusive mir und der ganzen Fachgesellschaft gesagt, na ja, interessant, aber nicht wirklich relevant. In den letzten Jahren hat man aber sehr konklusiv zeigen können, dass sich diese Mutationen gewissermaßen selbst selektiert und auftritt, wenn Patienten dem Dauerstress von Hormonentzug, speziell Aromatasehemmern unterworfen sind. Damit ist das auf einmal klinisch enorm relevant geworden, weil man gesehen hat und schon seit einigen Jahren weiß, dass das ein wesentlicher Resistenzmechanismus auf einer endokrinen Therapie ist. Deshalb ist es sinnvoll, mit einem SERD, wie in diesem Beispiel Elacestrant zu therapieren.

Die zweite Frage war rekurrierend auf den Menopausen-Status. Man könnte sich vorstellen, dass das auch bei Prämenopausalen funktioniert. Jetzt war die Studie so gelaufen, dass sie mit postmenopausalen Patientinnen durchgeführt worden ist. Ich wüsste jetzt keinen logischen Grund, warum die Patientin deshalb definitiv postmenopausal sein müsste, um von einem SERD zu profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Herr Marx, weitere Fragen?

Herr Dr. Marx: Ja, noch einmal zu der entsprechenden Mutation. Wir haben hier einen entsprechenden Effekt und die Zulassung nur bei den ESR1-mutierten Patientinnen. Im Dossier haben wir gesehen, dass es eine Effektmodifikation gibt. Es gibt in der Population, die uns jetzt vorgelegt wurde, nur bei den Patienten einen Überlebensvorteil, die bereits zwei Therapielinien absolviert haben, und keinen Überlebensvorteil bei den Patienten mit einer

vorherigen endokrinen Therapielinie. Ich wollte die Kliniker fragen, ob sie vielleicht eine Theorie haben, warum es diese Disparität in den Ergebnissen gibt, ob sie dafür eine Erklärung haben. Die klinische Sicht auf diese Fakten wäre ganz interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Lüftner, Herrn Hartkopf und Herrn Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Es wurde ausführlich ausgeführt, dass wir Patienten nach einem molekularen Marker selektionieren, der Resistenz anzeigt. Aber das ist nicht der einzige Resistenzmechanismus. Wir sind jetzt weniger blind, sehen aber leider Gottes noch schlecht genug. Wenn es eine Patientin schafft, mit halbwegs vernünftigen progressionsfreien Intervallen in die Zweit- und Drittlinie zu kommen, dann haben wir jetzt eine Selektion, sie auch noch einem dritten zuzuführen. Die anderen sind diejenigen, die aufgrund von anderen, gegebenenfalls auch ESR1-Mutationen, so resistent sind, dass es die endokrine Therapie nicht mehr hergibt. Kurzum: So skurril es einem erscheinen mag, diejenigen, die trotz einer ESR1-Mutation so weit gekommen sind, sind so wenig resistent, dass es sich jetzt lohnt, diesen SERD zu geben. So ist meine Interpretation der Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Frau Lüftner hat es gesagt, durch die vorangegangenen endokrinen Therapien, insbesondere, wenn sie über einen längeren Zeitraum gegeben werden konnten, selektieren wir die Patientinnen unabhängig von der ESR1-Mutation, die potenziell weiterhin für endokrine Therapieformen geeignet sind. Das würde auch aus meiner Sicht diese Daten erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich kann nichts mehr zusätzlich Sinnvolles dazu beitragen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Marx?

Herr Dr. Marx: Vielen Dank für diese Interpretation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann habe ich jetzt Herrn Kranz vom IQWiG, danach Frau Teupen von der PatV und Herrn Jantschak. Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Vielen Dank. Bevor ich zu meinen Fragen komme, würde ich gerne etwas klarstellen, was leider häufig durcheinander geht und jetzt im Rahmen der Stellungnahmen wieder aufgekommen ist. Wir haben die Studie EMERALD nicht ausgeschlossen. Das zunächst einmal vorab. Wir sehen die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant an und haben sie explizit für die Beantwortung der Fragestellung 1 eingeschlossen. Das haben wir deutlich in unserer Bewertung beschrieben.

Das Problem hier war, dass der pU für das Dossier post hoc und ohne adäquate Begründung knapp 13 Prozent der zulassungsbegründenden Populationen mit einer ESR1-Mutation von den Analysen ausgeschlossen hat. Das Ziel war – so interpretieren wir zumindest die Argumentation des pU in der Stellungnahme –, den Anteil der Patientinnen mit einer bilateralen Ovariektomie unter Anwendung der fadenscheinigen Begründung einer angeblich notwendigen Doppelbestätigung auf unter 20 Prozent zu senken, um nicht, wie vom G-BA in einer frühen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefordert, alle Patienten mit einer bilateralen Ovariektomie aus den Auswertungen ausschließen zu müssen. Wie sinnvoll diese Unterteilung ist, darüber haben wir gerade gesprochen. Das sei einmal so dahingestellt.

Das Problem war, im Dossier fehlte eine klare Rationale dazu, warum der pU nur circa 13 Prozent und nicht die gesamten circa 20 Prozent der Patientinnen mit einer bilateralen Ovariektomie aus den Analysen ausgeschlossen hat. Insbesondere gab es keine

Sensitivitätsanalysen, geschweige denn eine inhaltliche Auseinandersetzung damit, was dieses Vorgehen eigentlich potenziell für die Ergebnisse bedeutet, und das in einer Situation mit einer sowieso schon relativ kleinen Patientenpopulation und einer Ableitung des Zusatznutzens durch den pU auf der Basis noch kleinerer Subgruppen. Ein solches Vorgehen ist hochproblematisch. So etwas darf man mit Daten nicht machen. Das ist schlicht inakzeptabel. Das erst einmal als Klarstellung. Die Auswertung auf Basis der zulassungsbegründenden Populationen liegt uns jetzt glücklicherweise mit den Stellungnahmen vor.

Ich habe zunächst eine Frage an die Kliniker und darauf aufbauend eine weitere an den pU. Die Therapieoptionen in der Studie EMERALD waren im Vergleichsarm eingeschränkt und bilden damit nicht alle Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Damit meine ich explizit, dass sowohl das Tamoxifen als auch das Everolimus in Kombination mit Exemestan im Vergleichsarm nicht gegeben werden konnten. Für Patientinnen mit einer vorherigen Behandlung mit Fulvestrant sowie einem Aromatase-Inhibitor, also zwei endokrinen Vortherapien, konnte in der Studie damit nur ein Wechsel von einem steroidalen auf einen nicht steroidalen Aromatase-Inhibitor oder vice versa erfolgen.

Im EPAR wird dazu explizit ausgeführt, dass die Therapie für die circa 15 Prozent der Patientinnen, die bereits eine Therapie mit Fulvestrant und einem Aromatase-Inhibitor erhalten haben, möglicherweise nicht optimal war, da diese eine wiederholte Behandlung mit einem Aromatase-Inhibitor erhalten haben. Das wurde übrigens auch in einem Artikel im Journal Translational Oncology angemerkt. Daher meine Frage an die Kliniker: Welche Therapie würden Sie bei diesen Patientinnen und Patienten im klinischen Alltag vornehmlich einsetzen? Wie sehen Sie vor diesem Hintergrund die erfolgte Behandlung der Patientinnen mit zwei endokrinen Vortherapien in der Studie EMERALD?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner hat sich gemeldet. Frau Professor Lüftner und dann Herr Professor Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist eine schwierige Frage, muss ich Ihnen sagen. Exemestan und Everolimus wäre im klinischen Alltag eine Option für diese Patientinnen, aber nicht im Rahmen der Studie, weil es unter Exemestan und Everolimus in den Studien damals keinen CDK 4/6-Inhibitor gab. Das ist also nicht die gleiche Population. Wir würden bei einer ESR1-Mutation nicht noch einmal den AI, nämlich hier wiederum das Exemestan, also den steroidalen, geben. Das wäre auch nicht Tamoxifen, muss ich Ihnen sagen. Bei einer ESR1-Mutation würde ich einen kompetitiven Inhibitor am Östrogenrezeptor – ich nehme das noch einmal auf – auch als relativ totes Pferd ansehen. Eigentlich hätten Sie aus der klinischen Sicht eher die Chemotherapie bzw. in der modernen Onkologie ein ADC nennen können; denn zum Beispiel der Zulassungsstatus, der formelle Text von Sacituzumab Govitecan würde passen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Prof. Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ja, absolut richtig, muss man sagen. Die Studie wurde vor ein paar Jahren designt und ist gelaufen. Ex post, denke ich, kann man nachvollziehen, dass man ein neues Medikament wie Elacestrant nicht gegen eine Kombinationstherapie Exemestan/Everolimus bzw. gegen einen ADC, der damals nicht einmal ansatzweise zugelassen war, ins Rennen schicken wollte. Aber Sie sprechen, muss ich ganz ehrlich sagen, einen Punkt an, über den man nachdenken kann. Ich hätte Exemestan/Everolimus eher in der zweiten, dritten Linie eingesetzt, wenn die Patienten das noch nicht gesehen hatten.

Aber die Studie war offensichtlich mit Bedacht geplant und ist international gelaufen. Exemestan/Everolimus hat letzten Endes, und das ist immer noch ein gewisses Manko, keinen Vorteil für das Gesamtüberleben. Von daher ist im Nachhinein, ohne zu wissen, ob das die Gründe waren, aus meiner Sicht nachvollziehbar, dass der pU die Standardtherapie oder den Standardarm so gewählt hat, wie er ihn gewählt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Die Frage Exemestan und Everolimus ist tatsächlich gut und nicht einfach zu beantworten. Es gibt keine Daten für die Anwendung dieser Kombination nach einem CDK 4/6-Inhibitor. Wenn man das aufgenommen hätte, hätte man sich im Nachhinein die Frage stellen können, ob das überhaupt eine evidenzbasierte zweckmäßige Vergleichstherapie war. Ich sehe es ähnlich wie meine Kolleginnen und Kollegen. Das ist eine Situation, in der man über eine Chemotherapie nachdenken kann.

Ich möchte noch einen Punkt ergänzen, weil wir diese Diskussion eben schon einmal hatten. Insbesondere, wenn die Patientinnen länger auf endokrine Therapien angesprochen haben, insbesondere, wenn mehrere endokrine Therapielinien im Vorfeld erfolgt sind, möchte man diesen Pfad, der relativ lange Zeit gut geklappt hat, im klinischen Alltag ungern verlassen. Das sind vor allen Dingen die Patientinnen, die gut auf vorhergehende endokrine Therapien angesprochen haben, denen ich persönlich gerne noch einmal die Chance geben würde, einen endokrinen Versuch zu machen. Da nutze ich bis auf Tamoxifen – das hat Herr Schmidt gesagt – alles, was ich an endokrinen Therapieoptionen zur Verfügung habe, weil das in der Situation meistens nicht mehr gut funktioniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Herr Kranz, Frage beantwortet, Nachfrage und/oder zweiter Teil der Frage? – Entschuldigung, ich habe jetzt noch Herrn Schultheiss von Stemline. Bitte, Herr Schultheiss.

Herr Schultheiss (Stemline Therapeutics): Nur eine kurze Klarstellung: Die 15 Prozent aus dem EPAR, auf die Sie referenziert haben, beziehen sich auf die Gesamtpopulation der EMERALD-Studie im Standard-of-Care-Arm und nicht auf die ESR1-mutierte Population. Wir haben uns das im Detail angeschaut. Es gab tatsächlich nur eine einzige Patientin, die im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium die Therapie wiederholt hat, was durchaus überschaubar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schultheiss. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Ich darf vielleicht kurz direkt darauf referenzieren. Das war nicht mein Punkt. Dass der Wechsel der endokrinen Therapie im Sinne der Vergleichstherapie in der Studie erfolgt, habe ich nicht hinterfragt, sondern es ging darum, ob für 15 Prozent der Patientinnen, und da haben Sie recht, das ist die Gesamtpopulation, tatsächlich die Therapie, die in der Studie gegeben wurde, das Optimum darstellt und wie man das gegebenenfalls heutzutage in der Klinik anders machen würde oder könnte. Ich habe herausgehört, dass es potenziell noch andere Möglichkeiten als diejenigen Optionen gegeben hätte, die letztendlich in der Studie eingesetzt werden konnten.

Daran schließt sich meine weitere Frage an: Es zeigt sich in der ESR1-mutierten Population, dass 6,2 Prozent der Patientinnen direkt nach Randomisierung ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen haben. Das waren ausschließlich Patientinnen im Vergleichsarm. Man muss bei einem solchen Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen potenziell von informativen Gründen ausgehen, dass diese Patientinnen die Studie abgebrochen haben. Ein möglicher Grund für einen so frühen Studienabbruch ist die Unzufriedenheit mit der erfolgten Zuteilung in den Vergleichsarm. Insbesondere ist das dann ein Grund, wenn sich außerhalb der Studie, und das haben wir gerade gehört, potenziell weitere oder andere Behandlungsmöglichkeiten bieten. Das war hier, wie wir es gerade herausgearbeitet haben, potenziell für die Patientinnen mit bereits zwei vorangegangenen endokrinen Therapien der Fall.

Daher ist meine Frage an den pU: Wie viele Patientinnen mit Rückzug der Einwilligungserklärung direkt nach der Randomisierung hatten vor Einschluss in die Studie bereits eine Therapie mit Fulvestrant sowie einem Aromatase-Inhibitor erhalten? Dazu

bräuchten wir exakte Zahlen, da das für die Beurteilung der Subgruppenanalysen nach einer bzw. zwei Vortherapien maßgeblich relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Doktor Hofstetter. Herr Professor Hartkopf hat sich auch gemeldet. Frau Hofstetter vom pU.

Frau Dr. Hofstetter (Stemline Therapeutics): Das waren jetzt sehr viele Fragen. Zu der letzten Frage, die Sie gestellt haben, wie viele Patienten es waren, die vorab Fulvestrant bekommen haben, bevor sie in die Phase-III-Studie eingeschlossen wurden: Das waren 20 Prozent – Sie schütteln den Kopf – und Aromatase-Inhibitor waren 80 Prozent. Aber bitte, scheinbar habe ich die Frage falsch verstanden. Wiederholen Sie sie gerne noch einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Kranz noch einmal.

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Meine Frage bezog sich auf die Patientinnen, die direkt nach Randomisierung ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen haben. Das waren in der ESR1-mutierten Population 6,2 Prozent. Meine Frage ist, wie viele dieser Patientinnen bereits zwei endokrine Vortherapien erhalten hatten, also eine Therapie mit Fulvestrant sowie einem Aromatase-Inhibitor.

Frau Dr. Hofstetter (Stemline Therapeutics): Diese Frage würde ich gerne an meinen Kollegen Max Schultheiss weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, er hat sich gemeldet. Herr Schultheiss, bitte.

Herr Schultheiss (Stemline Therapeutics): Vielleicht zur Einordnung: In der Dossierpopulation waren es fünf Patientinnen, in der ESR-Gesamtpopulation sieben Patientinnen, die ihre Einwilligung zurückgezogen haben. Ich kann mir schwer vorstellen, dass bei derart kleinen Zahlen eine signifikante Verzerrung in den Daten vorliegen kann. Wir können uns aber gerne anschauen, wie die Vortherapien waren. Die exakten Zahlen können wir heute ad hoc leider nicht präsentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Danke schön. – Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Wir wären sehr dankbar, wenn wir diese Zahlen tatsächlich bekommen würden. Ob 6,2 Prozent zu einer relevanten Verzerrung führen oder nicht, würden wir gern selbst beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Jetzt habe ich Herrn Hartkopf und Frau Lüftner. Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich wollte kurz zu einer Aussage, die Sie gemacht haben, einen Kommentar aus medizinischer Sicht oder eines großen Studienzentrums abgeben. Der Hauptgrund, warum Patientinnen in einer nicht verblindeten Therapie ihre Einwilligung zurückziehen, ist, weil ihnen die Teilnahme an der Studie, wenn sie nicht das Studienmedikament erhalten, zu aufwendig ist. Das heißt, aus Sicht der Patientin stellt sich für sie die Frage, warum muss ich zu regelmäßigen Studienvisiten, zu regelmäßigen Blutkontrollen kommen, unter Umständen Hunderte von Kilometern fahren, wenn ich ohnehin eine Standardtherapie erhalte und nicht, weil die Patientin mit der Standardtherapie nicht zufrieden ist. Sie macht dann die Standardtherapie häufig außerhalb der Studie, weil Sie ein wenig unterstellt haben, dass der Patientin die Standardtherapie zu wenig sei. Das ist in der Regel nicht der Grund, weshalb die Patientinnen die Studienteilnahme im Standardarm zurückziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann mich Herrn Hartkopf nur vollumfänglich anschließen. Genauso ist es. Die Patientin fragt sich, was ist der Nutzen der Therapie für mich, nicht, weil sie den Kontrollarm irgendwie unangemessen sieht, den bekommt sie früher oder später mutmaßlich in der klinischen Routine sowieso, sondern weil der Aufwand für die Patienten sehr groß ist.

Persönlich muss ich sagen, 6,1 Prozent finde ich sogar wenig. Wir werden demnächst Studien diskutieren, bei denen im gesamten Studienverlauf die Rücknahme des Einverständnisses bzw. der Abbruch bei 20 Prozent lag. Dann wird es interessant. Ich finde, 6,1 Prozent sind nach meiner klinischen Erinnerung total normal. Aber das ist nicht evidenzbasiert, sondern nur meine Erinnerung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Professor Schmidt. Sie haben den Daumen gehoben.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Die Kolleginnen und Kollegen haben völlig Recht, das sehe ich auch so. Das ist das, was man in der Realität erlebt und nachvollziehen kann. Ist es wirklich diesen zeitlichen Aufwand wert, eine Therapie zu bekommen, die ich auch ohne Probleme rezeptiert bekommen kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Kranz dazu noch einmal.

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Das kann ich völlig nachvollziehen. Das war auch nicht mein Punkt. Die Frage ist nur immer: Sind die Patienten, die diese Studie aus den von Ihnen genannten Gründen abbrechen, dieselben Patientinnen, die auch in der Studie verbleiben? Das meine ich mit „potenziell informativen Gründen“. Es sind potenziell andere Patientinnen, die aus der Studie ausscheiden als diejenigen, die in der Studie verbleiben. Das kann letztendlich die Verzerrung ausmachen, dass wir dadurch im Vergleichsarm andere Patientinnen als im Interventionsarm haben. Darauf zielte meine Frage ab.

Wenn wir uns jetzt auf die Subgruppenanalysen nach einer bzw. zwei Vortherapien beziehen, kann der Anteil, diese 6,2 Prozent bezogen auf die gesamte Population, in den Subgruppenanalysen deutlich höher sein, weil diese die Population in zwei ungefähr gleich große Teile einteilt. Daher ist das für uns tatsächlich zentral.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Jetzt habe ich Frau Teupen, PatV, und dann Herrn Jantschak.

Frau Teupen: Einige Fragen haben sich schon erledigt, wir hätten jedoch noch eine Frage an die Kliniker. Es ging gerade um Therapieabbrüche in der Studie, leicht erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, UE. Ist das für die Versorgung relevant oder akzeptieren das die Frauen? Das wäre für uns wichtig.

Vielleicht noch eine andere Frage: Weil wir uns aus Sicht der Patientenvertretung mit der Aufteilung nach Männern schwertun, würden wir fragen, ob es noch andere Gründe gibt, außer dass es kleine Patientenzahlen sind, weil wir überhaupt keine Daten für die Männer haben, wie sinnvoll die das erachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich gehe davon aus, es ist ein gewisses Plus an Nebenwirkungen. Das ist überhaupt keine Frage. Die Übelkeit ist verstärkt. Das ist auf der anderen Seite ein Preis, der meiner Erfahrung nach – und ich denke, meine Kolleginnen und Kollegen können mir da recht geben –, von den Patienten, die alle in der metastasierten, fortgeschrittenen Situation sind, gezahlt werden kann, wenn man so will, zumal das durch antiemetische Therapien gegen Übelkeit erfahrungsgemäß gut abgepuffert werden kann. Ein Vorteil dieses Medikaments ist aus meiner Sicht nicht nur, dass es gezielt bei einer ESR1-Mutation funktioniert, sondern dass es im Gegensatz zu dem vorhin erwähnten Exemestan/Everolimus eine endokrine Therapie ist, die ein verhältnismäßig günstiges Nebenwirkungsprofil hat, auch wenn man sagen muss, dass es etwas höher ist als bei einer ganz normalen, traditionelle Aromatasehemmer-Therapie.

Zur Frage der Männer: Ich glaube, es war kein Mann dabei, der eine ERS1-Mutation hatte. Also muss ich sagen, keine Ahnung, ob das nur bei Frauen vorkommt. Ich weiß es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Frau Lüftner, Herr Wörmann.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Zur Ergänzung: Natürlich macht Elacestrant Übelkeit. Dafür gibt es aber Medikamente. Man kann die Patientinnen gut führen. Es macht im Gegensatz zu Exemestan und Everolimus keine schwerwiegende Mukositis. Das ist etwas, was den Alltag der Patientinnen sehr beeinträchtigt. Aber vor allen Dingen muss es nicht wie Fulvestrant I.m. gespritzt werden. Ich darf von einer oder zwei Stunden Patienteninitiative am Advanced Breast Cancer Symposium vor zwei Monaten in Lissabon berichten, wo sich die Patientinnen massiv dafür eingesetzt haben, dass sie endlich eine orale Substanz bekommen und nicht jeden Monat 2,5 ml ölige Lösung ins Popöchen auf beiden Seiten gespritzt bekommen und dann zwei, drei Tage nicht mehr gut sitzen können. Das sind auch Nebenwirkungen, die man einspart.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüfter. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zur Legitimation: Ich betreue die Gruppe viriles Mammakarzinom bei der Frauen-Selbsthilfe nach Krebs etwas mit. Männer haben zu 95 Prozent hormonrezeptorpositives Mammakarzinom. Der relative Anteil ist etwas höher als bei den Frauen. Insofern ist das ein großes Thema bei denen. Trotzdem müssen wir kritisch sagen, diese Gruppe der Mammakarzinom-Männer ist etwas Besonderes. Ein größerer Anteil ist BRCA2-positiv mit familiärer Belastung, und ein großer Anteil sind XXY-Männer. Das sind die Klinefelter-Patienten. Insofern ist es biologisch ein etwas auffälliges Kollektiv.

Die Patienten bekommen regelhaft über längere Zeit eher Präparate wie Tamoxifen oder später potenziell Fulvestrant, weil es vorhin die Diskussion gab, ob Aromatasehemmer wirklich dieselbe Wirksamkeit haben. Damit gibt es hier einen anderen Resistenzmechanismus. Das könnte erklären, was Herr Schmidt sagte, dass in der Gruppe der ESR-Positiven in dieser Studie kein Mann dabei war. Es sind sieben Männer randomisiert worden, aber die waren im nicht-positiven Arm. Trotzdem gibt es inzwischen einzelne Berichte, dass es positive Männer gibt. Es fällt mir schwer, daraus eine Statistik zu machen. Grundsätzlich ist das eine genauso belastete Gruppe von Patienten wie die Patientinnen. Insofern ist es relevant, dort ein Medikament zu haben, das man einsetzen kann. Für eine Statistik wird das nicht ausreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Teupen, sind die Fragen beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann Herr Jantschak, KBV.

Herr Dr. Jantschak: Ich möchte noch einmal zu dem möglichen OS-Vorteil in der Gruppe der Patienten mit den zwei endokrinen Vortherapien zurückkommen. Sie haben überlegt, womit man diesen Vorteil begründen könnte, sozusagen steigende Resistenzlast bei den Patienten mit zwei Vortherapien. Aber konkret eine Rückfrage an die Vertreter der Fachgesellschaften: Für wie aussagekräftig halten Sie diese Subgruppenanalyse nach den Vortherapien und die Aussage, dass es diesen, sagen wir einmal, exklusiven OS-Vorteil bei den Patienten mit den zwei Vortherapien gibt? Im EPAR wird kein OS-Vorteil diskutiert. Das ist mir nur aufgefallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. Wer möchte oder kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Man kann sicher über die Pathogenese diskutieren. Meine Argumentation wäre, zu sagen, je mehr endokrine Therapien die Patienten vorher haben, desto höher ist zumindest das Vorkommen. Das weiß man von der ESR1-Mutation. Es ist aber spekulativ, ob diese Patienten von dem Einsatz von Elacestrant in größerem Maße profitieren. Ich glaube, es ist bei diesen verhältnismäßig geringen Fallzahlen, die in der Diskussion immer wieder angeklungen sind, schwierig, das plausibel herzuleiten. Was mich etwas versöhnlicher gestimmt hat, ist, dass das offensichtlich keine post hoc definierte Gruppe war. Dann wäre ich im Sinne von Datenfischen etwas skeptischer gewesen. Aber es war wohl eine prädefinierte

Auswertung. Dann muss man die Daten so hinnehmen, wie sie sind. Die eine Gruppe war negativ, nämlich die in der Erstlinie, die andere Gruppe war positiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Frau Schwarz, bitte.

Frau Schwarz (Stemline Therapeutics): Zudem war die Frage, warum es im EPAR nicht diskutiert war. Der primäre Endpunkt der Studie ist progressionsfreies Überleben, was in dieser Indikation eigentlich der Fokus ist, und basierend darauf beruht die Zulassung. In der gesamten Population und auch in den zwei Subgruppen-Populationen ist PFS signifikant, und man schaut sich die Subgruppen an, ob es da irgendwelche Unsicherheiten gibt. Das hat die EMA komplett ausgeschlossen und somit die Daten und die Zulassung komplett bestätigt. Daher ist dieser OS-Vorteil auf jeden Fall vorhanden, und es ist ein OS-Vorteil, der bisher für ESR1-Patienten noch nie gezeigt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schwarz. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, die Frage wurde beantwortet. Ich hätte noch eine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum Nachweis der ESR1-Mutation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Das wird doch per Liquidbiopsy gemacht, wenn ich sie verstehe. Konnte man da einen quantitativen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Vortherapien und dem Nachweis von ESR1 nachweisen? Ist das untersucht worden? Vielleicht haben auch die Vertreter der Fachgesellschaften einen interessanten Input.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner hat sich gemeldet. Sie hat immer interessante Inputs, wenn sie nicht über die Menopause und die Herbeiführung dieser diskutieren muss. Bitte schön, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Darüber müssen uns speziell noch einmal persönlich unterhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu kann ich persönlich wenig beitragen.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Die ESR1-Mutation wurde gefragt, und die Zahl der Vortherapien ist eine extrem kluge Frage. Wir wissen, dass das eine im zeitlichen Verlauf erworbene Mutation ist. Das heißt, wenn ein Status quo zum Zeitpunkt X negativ ist, würde man sehr wohl überlegen, das anhand der Liquidbiopsy im zeitlichen Verlauf noch einmal zu testen. Es gibt mittlerweile sehr kluge Köpfe in diesem Land, die Vorreiter sind, die bei jeder Progression noch einmal die Frage nach der ESR1-Mutation stellen und mehrfach testen. Das ist sicherlich das andere Ende des Ranges, aber völlig korrekt. Es kann sein, dass die ESR1-Mutation im zeitlichen Verlauf noch einmal akquiriert wird und nach der Erstlinie noch nicht da war. Das stimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. Das scheint allgemeiner Konsens zu sein. Ich sehe sonst keine Wortmeldung. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank für den Hinweis, Frau Lüftner, aber meine Frage ging dahin, ob es einen Unterschied zwischen Positivität, ESR1 bei einer Vortherapie und zwei Vortherapien hinsichtlich der Quantität dieses Mutationspools gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Die Schwierigkeit einer CT-DNA ist, dass die Quantität nur im longitudinalen Vergleich zu bestimmen ist. Sie können nicht ohne Weiteres zwischen zwei verschiedenen Patientinnen einen Vergleich machen. Die eine Patientin hat mehr CT-DNA als die andere. Sie können die Mutation nachweisen. Sie können auch schauen, mit welcher Allelfrequenz die Mutation vorkommt. Das kann man nicht zwischen zwei Patientinnen normieren. Das Einzige, was Sie machen können – das ist das, was Frau Lüftner gesagt hat,

was manche Zentren machen –, Sie brauchen sequenzielle Analysen bei der gleichen Patientin und können dann individuell auf die eine Patientin quasi den Verlauf der ESR1-Mutation gut nachweisen. Aber Sie können zwei Patientinnen nicht quantitativ ohne Weiteres vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Lüftner noch einmal dazu.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist wirklich eine kluge Frage, die wir alle gerne beantworten; denn es assoziiert, dass wir aus der Quantifizierung einen Rückschluss auf die Menge eines bestimmten Klons machen können. So weit sind wir noch nicht. Wir wissen nur, wenn es da ist, ist es der schlechtere Klon, den wir hier abgebildet sehen, und den müssen wir bekämpfen. Ich sage es jetzt einmal so ganz grob.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, jetzt Frau Teupen.

Frau Teupen: Meine Frage zielt auch auf die Liquidbiopsy und den Mutationsstatus, aber eher aus den Gründen der Kostendarstellung. Der Hersteller hat gesagt, das muss beim Einsatz des Arzneimittels immer wieder getestet werden. Das IQWiG schreibt hier, dass das wahrscheinlich entfällt, weil es vorher schon gemacht wurde. Aber ich verstehe Sie jetzt so, dass man das wieder einmal testet, weil es ein erworbener Mutationsstatus ist. Nur zur Klarstellung der Kostendarstellung: Gehen Sie davon aus, dass man diesen Mutationsstatus wieder erneuern muss? Die Frage geht an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ja, definitiv eine wichtige Frage. Aber es ist anders als beim Hormonrezeptor-Status oder HER2-Status, die man direkt am Primärtumor bestimmt. Klar kann man bei Metastasen überlegen, wenn das lange her ist, noch einmal zu überprüfen, ob sich etwas verändert hat, was in einem gewissen Prozentsatz vorkommt. Aber in dieser Situation der erworbenen ESR1-Mutation ist man gut beraten, nicht am Primärtumor nachzuschauen. Denn wie gesagt, es sind höchstens 1 Prozent der Tumoren, die initial untherapiert eine ESR1-Mutation haben, sondern diese Mutation wird im Verlauf der Krankheitshistorie speziell in der Metastasierung peu à peu erworben. Da ist natürlich eine Liquidbiopsy mit einer Blutentnahme für die Patienten deutlich besser, als rezidivierende CT-gesteuerte Funktionen zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich noch einmal Frau Lüftner, Herrn Wörmann, Herrn Hartkopf, und dann würde ich Schluss machen.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich habe zurückgezogen. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann und Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz für den internen Vergleich: Es ist ähnlich wie das, was wir damals bei der Erstzulassung von Osimertinib beim EGFR-rezeptorpositiven nicht kleinzelligen Lungenkarzinom diskutiert haben, die Resistenzmutation, nachdem die ersten zugelassenen TKI nicht mehr wirksam gewesen sind. Das war dasselbe Verfahren wie jetzt auch. Das sind Resistenz-assoziierte Mutationen, die nur im Verlauf getestet werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. Jetzt habe ich noch Herrn Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Vielleicht eine Sache zur klinischen Praxis, weil Sie gefragt haben, ob man immer wieder testen muss und wahrscheinlich darauf abgezielt haben, dass man immer wieder neue Tests machen muss. Es macht zumindest laut aktuellen Daten keinen Sinn, die Mutation unter einer laufenden Therapie, ohne dass ein Progress vorliegt, immer wieder erneut nach der ESR1-Mutation zu testen. Zumindest haben wir für dieses Vorgehen aktuell noch keine Daten, die wir in der klinischen Praxis zumindest umsetzen. Was machen

wir in der klinischen Praxis? Wir testen nach der ersten und der zweiten endokrinen Therapielinie auf ESR1-Mutation. Wir testen in der Regel noch nicht einmal vor der ersten, weil wir hier den CDK 4/6-Inhibitor unabhängig von der ESR1-Mutation ansetzen würden. Das heißt, in der Regel werden auf die Patientin eine bis maximal zwei ESR1-Testungen per Liquidbiopsy zukommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Hartkopf. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ich hoffe, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt sehe ich keine weiteren Wortmeldungen mehr. Dann gebe ich dem pU – Frau Schwarz, ich vermute, Sie machen das – die Möglichkeit, die letzte gute Stunde zusammenzufassen. Bitte schön.

Frau Schwarz (Stemline Therapeutics): Danke, Herr Professor. Hecken, danke auch für die Diskussion heute. Ich würde gerne zusammenfassen: Es liegen alle bewertungsrelevanten Informationen aus der EMERALD-Studie vor. Diese Studie ist wie andere Studien mit dem höchsten Standard durchgeführt worden, und der Vergleichsarm entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die ESR1-Gesamtpopulation bestätigt die bewertungsrelevante Population im Dossier, und man sieht in beiden Populationen konsistente positive Effekte. Der Einfluss einer Oophorektomie wurde diskutiert und konnte mittels der Subgruppenanalysen ausgeschlossen werden.

Hier noch einmal die vier wesentlichen Punkte: Erstens. Elacestrant weist ein sehr verträgliches Nebenwirkungsprofil auf, das gut handhabbar ist und von bisherigen verfügbaren endokrinen Therapien bekannt ist.

Zweitens. Bisher verfügbare endokrine Therapien sind für viele Patienten mit einer ESR1-Mutation weniger wirksam, teils sogar ausgeschöpft, insbesondere bei Patientinnen mit zwei endokrinen Vorbehandlungen. Mit Elacestrant konnte dagegen eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für alle Patienten mit einer ESR1-Mutation festgestellt werden.

Drittens. Darüber hinaus konnte ein bisher nicht gesehener erheblicher Vorteil im Gesamtüberleben für Patientinnen mit zwei vorangegangenen endokrinen Therapien gezeigt werden; ein Vorteil von 13 Monaten.

Vierter und letzter Punkt: Diese Subgruppe war präspezifiziert und in der Beratung vom G-BA als besonders relevant hervorgehoben, und am wichtigsten: Diese Subgruppe ist klar medizinisch relevant. Elacestrant, speziell für Patienten mit ESR1-Mutation, ist die erste zugelassene endokrine Therapie, die noch eine weitere wirksame Behandlung mit endokrinen Therapien möglich macht. Es handelt sich hier um einen bemerkenswerten, erheblichen und bisher nicht erreichten Vorteil. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schwarz, für diese Zusammenfassung. Danke auch an Frau Lüftner, Herrn Schmidt, Herrn Wörmann und Herrn Hartkopf, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir waren teilweise in Pferdeställen und ähnlichen Reitgelegenheiten unterwegs, aber es ist am Montagmorgen immer schön, wenn man die üblichen Konflikte, die man seit zehn Jahren diskutiert, noch einmal neu diskutieren kann. Danke, dass Sie uns zur Verfügung standen. Ich beende diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 11:09 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-215-z Elacestrant

Stand: Oktober 2023

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

Elacestrant
[ER-positiver, HER2-negativer, lokal fortgeschrittenem oder metastasierter Brustkrebs mit ESR1-Mutation nach mind. 1 endokriner Therapie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitor]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen: • Operative Resektion • Strahlentherapie • Ovariektomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:** • Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 2. Mai 2019, 3. September 2020 und 19. Mai 2022 • Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019 • Palbociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Mai 2017 und 22. März 2019 • Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 18. Mai 2017 • Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020 • Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020 • Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Februar 2021 • Talazoparib: Beschluss vom 20.11.2020 • Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten	

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Elacestrant [ER-positiver, HER2-negativer, lokal fortgeschrittenem oder metastasierter Brustkrebs mit ESR1-Mutation nach mind. 1 endokriner Therapie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitor]	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elacestrant L02BA04 Orserdu	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> ORSERDU wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.
Antiestrogene	
Tamoxifen L02BA01 generisch	• Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms. • Metastasierendes Mammakarzinom.
Toremifen L02BA02 Fareston[1]	First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.
Fulvestrant L02BA03 generisch	• Faslodex ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: – die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder – mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. • in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben
Aromataseinhibitoren (nicht-steroidal):	
Anastrozol L02BG03 generisch	Arimidex ist angezeigt für die: • Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.

	• Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.
Letrozol L02BG04 generisch	• Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. • Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. • First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. • Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. • Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.
Aromataseinhibitoren (steroidal):	
Exemestan L02BG06 generisch	• adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 – 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. • Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.
Gestagene:	
Megestrolacetat L02AB01 Megestat	Megestat ist angezeigt: • zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rekurrente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: • metastasierendes Mammakarzinom • […].
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga:	
Leuprorelin L02AE02 generisch	Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Goserelin L02AE03 Zoladex	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

Proteinkinase-Inhibitoren:	
Everolimus L01EG02 generisch	Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom: Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
Palbociclib L01EF01 IBRANCE	IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs: • in Kombination mit einem Aromatasehemmer • in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Ribociclib L01EF02 Kisqali	Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Abemaciclib L01EF03 Verzenios	Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
PIK3-Inhibitoren:	
Alpelisib L01EM03 Piqray[1]	Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie.
PARP-Inhibitoren:	
Olaparib L01XK01 Lynparza	Mammakarzinom Lynparza wird angewendet als: • […]

[1] Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

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

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-117z (Elacestrant)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	24. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 7
3.4 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung 33
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 34
Referenzen 37
Anhang 38

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Advanced Breast Cancer
AI	Aromatase Inhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Breast Cancer
CBR	Clinical Benefit Rate
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ER	Estrogen Receptor
ET	Endokrine Therapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2-	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativ
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor (HR)-positiv
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinising Hormone-Releasing Hormone
LoE	Level of Evidence
MBC	Metastatic Breast Cancer
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
PR	Partial Response
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, der nach mindestens einer endokrinen Therapie fortgeschritten ist.

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 21.04.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 3543 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnte kein CR identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Ramos-Esquivel et al., 2020 [5].

Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

the aim of this systematic review and meta-analysis was to compare the efficacy and safety of the CDK 4/6 inhibitors used in combination with fulvestrant in previously treated patients with advanced (inoperable locally advanced or metastatic) hormone receptor positive, HER2 negative BC.

Methodik

Population:

- previously treated patients with advanced (inoperable locally advanced or metastatic) hormone receptor positive, HER2 negative BC.

Intervention:

- CDK 4/6 inhibitors used in combination with fulvestrant (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib)

Komparator:

- Fulvestrant

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- December 2009 to December 2019
- Durchgeführt am 23.12.2019 in MEDLINE und EMBASE

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3

Charakteristika der Population/Studien:

- Insgesamt 1277 Patientinnen in Interventionsgruppe und 639 behandelt mit Fulvestrant alleine

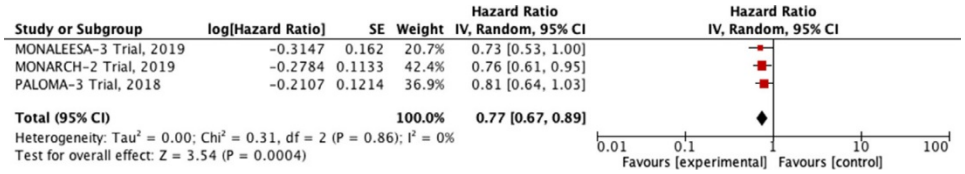
- Zu >60% ECOG 0
- Postmenopausal (>75% der eingeschlossenen Patientinnen)
- Hormon-Rezeptor Positiv zu mehr als 75%

Qualität der Studien:

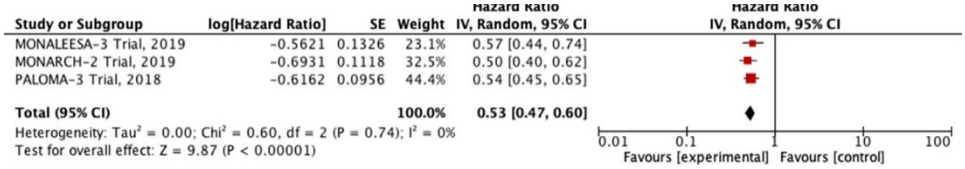
- All included trials were double blind with low risk of selection, performance, attrition, detection, and reporting bias. We did not detect evidence of publication bias in the funnel plot analysis
  - Funnelplot konnte in der Publikation nicht identifiziert werden

Studienergebnisse:

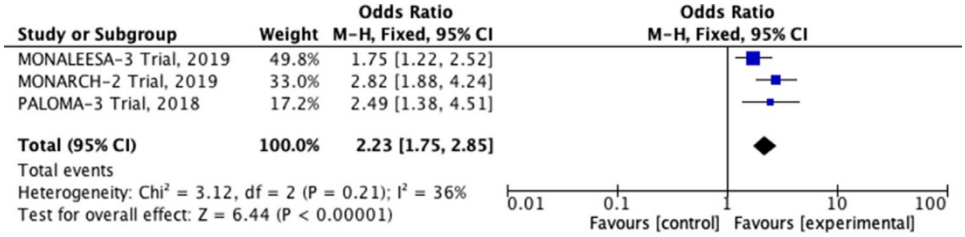
- Gesamtüberleben



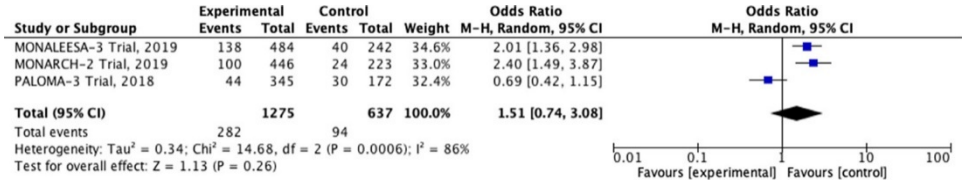
- Progressionsfreies Überleben



- Gesamtansprechen



- Schwere Unerwünschte Ereignisse



Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings provide the most updated analysis regarding the OS benefit of CDK 4/6 inhibitors for previously treated patients with metastatic hormone-receptor positive and HER2 negative BC. In summary, the addition of any CDK 4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) to fulvestrant significantly improved PFS and OS regardless of age, endocrine sensitivity and ethnic origin. The only found differences among these drugs rely in their toxicity profile.

Kommentare zum Review

Die Einschlusskriterien sind breiter als das vorliegende Anwendungsgebiet, entsprechen diesem aber zum Großteil der eingeschlossenen Patientinnen

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2021 [3,4].

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4.

Fragestellung

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (letzte Recherche Juni 2017);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Systematische Primärliteraturrecherche wurde im Zeitraum vom 06. April – 2. November 2016 durchgeführt.
- Es wurden folgende Datenbanken verwendet: MEDLINE (via Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Cochrane Library) und Database of Abstracts of Reviews of Effects (via PubMed Health/via Cochrane Library)
- Für das Amendment zu den CDK-4/6-Inhibitoren wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline (via Pubmed) am 17.06.2020 durchgeführt.

LoE

- Evidenzgraduierung nach Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)

GoR:

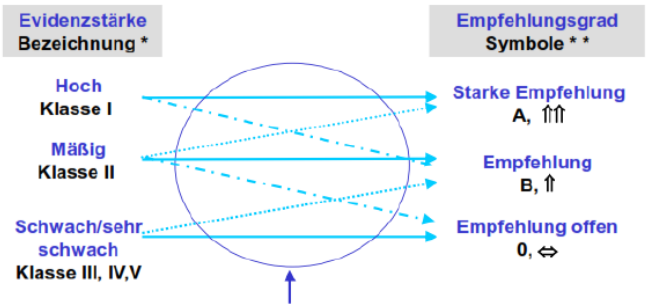
Tabelle 9: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Recherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich

lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/0 gekennzeichnet.

Festlegung des Empfehlungsgrades



Kriterien für die Graduierung (Konsensusaspekte):

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence', schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford; **: Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll"; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte"; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht" / „kann verzichtet werden") bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden" / „kann verzichtet werden").

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [29]

Abbildung 2: Schema zur Darstellung der kriteriengestützen Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Version 4.4 (Mai 2021) in Form eines Amendments: Es erfolgte eine Überarbeitung der Kapitel:
  - 5.4.1. Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status
  - 5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

  Die Aktualisierung im Rahmen eines Amendments erfolgte aufgrund der Zulassung mehrerer CDK4/6-Inhibitoren.

Empfehlungen

5.3. Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

5.3.1. Lokales (intramammäres) Rezidiv

5.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdachtsdiagnose eines lokoregionären Rezidivs soll zunächst eine histologische Sicherung mit erneuter Bestimmung von ER, PR und HER2 und ein komplettes Re-Staging erfolgen, um Metastasen auszuschließen und die Planung einer interdisziplinären Therapiestrategie zu ermöglichen.
	Starker Konsens

5.9.	Konsensbasiertes Statment
EK	Beim intramammären Rezidiv (DCIS/invasives Karzinom) wird durch die sekundäre Mastektomie die höchste lokale Tumorkontrolle erzielt.
	Starker Konsens

5.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei günstiger Ausgangssituation, z. B. DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreiem Intervall und fehlendem Hautbefall, kann nach sorgfältiger Aufklärung erneut brusterhaltend operiert werden.
Level of Evidence 4a	Quellen: [950-953]
	Starker Konsens

5.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor einer erneuten brusterhaltender Operation sollte/sollten die Möglichkeit einer Re-Bestrahlung (Teilbrustbestrahlung) geprüft, in einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert und die Patientin ggf. einem Strahlentherapeuten vorgestellt werden.
	Konsens

5.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei brusterhaltender Operation soll die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.
	Starker Konsens

5.3.2. Lokalrezidiv nach Mastektomie

5.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein isoliertes Thoraxwandrezidiv soll nach Möglichkeit operativ vollständig (R0) entfernt werden. Bei V.a. Befall der Rippen/Interkostalmuskulatur sollte die Therapieentscheidung interdisziplinär mit der Thoraxchirurgie erfolgen.
	Starker Konsens

5.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei symptomatischem Lokalrezidiv (z.B. Ulzeration, Schmerzen) kann eine lokale Therapie (operative Intervention, Radiotherapie) auch bei Vorliegen von Fernmetastasen mit dem Ziel der Symptomreduktion erwogen werden.
	Starker Konsens

5.3.3. Axilläres Lymphknotenrezidiv

5.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Fall eines axillären Lymphknotenrezidivs sollte eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch erneute operative axilläre Intervention ggf. mit Radiotherapie erfolgen. Präoperativ sollte ein CT-Thorax zur Ausdehnung der Lymphknotenmetastasierung erfolgen.
	Starker Konsens

5.3.4. Medikamentöse Therapie

5.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Systemtherapie nach R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs soll für ein verlängertes krankheitsfreies Intervall als auch ein verlängertes Gesamtüberleben erwogen werden.
	Starker Konsens

5.3.5. Strahlentherapie

Bestrahlung nach Rezidivoperation

5.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1–2).
	Starker Konsens

5.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.
	Starker Konsens

5.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Rezidive, die nicht in einem zuvor bestrahlten Bereich liegen und R1/R2-reseziert wurden - ohne Möglichkeit mit vertretbarem Risiko chirurgisch eine R0-Situation zu erzeugen -, soll eine zusätzliche Strahlentherapie in dieser Situation empfohlen werden.
	Starker Konsens

5.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen von Rezidiven nach R1/R2-Resektion und erfolgter Vorbestrahlung ohne Möglichkeit, mit vertretbarem Risiko operativ eine R0-Situation zu erzeugen, sollte die Indikation zu einer erneuten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

5.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad A	Bei postmenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [985-991]	
	S	

5.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.	
Level of Evidence 1a	Quelle: [992, 993]	
	Starker Konsens	

5.4.2.1. Erstlinientherapie

5.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad B	Die Kombinationstherapien eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK 4/6-Inhibitoren sollte durchgeführt werden, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [1021, 1037-1042]	
	Starker Konsens	

5.35.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	ine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen.	
	Starker Konsens	

5.4.2.2. Zweit- und Folgelinientherapie

5.36.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Sofern in der Erstlinie noch kein CDK4/6-Inhibitor eingesetzt worden war, sollte er in weiteren endokrinbasierten Therapielinien eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [994, 997, 1040].	
	Starker Konsens	

5.37.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
EK	Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer sowie CDK4/6-Inhibitoren kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.38.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Alpelisib (bei Nachweis einer entsprechenden PI3KA Mutation) bzw. Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidalen auf einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder vice versa dar.	
	Starker Konsens	

Hintergrundtext 5.36.

Zweit- und Folgelinientherapie postmenopausaler Patientinnen mit CDK4/6-Inhibitoren

Für postmenopausalen Patientinnen liegen zur Zweit- und Folgelinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie Daten aus insgesamt drei randomisierten kontrollierten Studien zu drei Substanzen vor (Abemaciclib: MONARCH-2, Palbociclib: PALOMA-3; Ribociclib: MONALEESA-3). Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte und verblindet durchgeführte klinische Studien. Die Population der postmenopausalen Patientinnen in der Zweit- und Folgelinientherapie wurde für die Studien MONARCH-2 und PALOMA-3 in Form von Subgruppen extrahiert, um die vom G-BA geforderte Patientengruppe abbilden zu können. Die im Folgenden aufgeführten Daten zu Abemaciclib und Palbociclib sind daher Resultate von Subgruppenanalysen. Diese verfügen bei nicht signifikanten Effektschätzern nicht über eine ausreichende Teststärke, um eine statistisch abgesicherte Interpretation zu ermöglichen und sind daher als explorative Ergebnisse zu sehen.

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich Vorteile für die postmenopausalen Patientinnen in der Zweit- und Folgelinientherapie. Ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo bestand hier für Abemaciclib (HR 0,77 [0,61; 0,98]) und Palbociclib (HR 0,73 [0,57; 0,95]) [994, 997]. Für Ribociclib lag das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben knapp unter der Signifikanzschwelle (HR 0,73 [0,53; 1,00]) [1040]. Für die Gruppe der

postmenopausalen Patientinnen in der Zweit- oder Folgelinientherapie liegen keine Subgruppenanalysen (bspw. bezüglich Alter oder Ethnie) vor.

Progressionsfreies Überleben

Es zeigten sich in allen Studien deutliche Vorteile der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo. Unter Abemaciclib: HR 0,58 [0,46; 0,73], unter Palbociclib: HR 0,41 [0,30; 0,56] und unter Ribociclib HR 0,58 [0,42; 0,80] [995, 998, 1041].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es gibt keine Anhaltspunkte für einen Effekt der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität postmenopausaler Patientinnen in Form eines klinisch relevanten Unterschieds des EORTC QLQ-C30-Scores (siehe Leitlinienreport).

Unerwünschte Ereignisse

Die Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren war auch für postmenopausale Patientinnen grundsätzlich mit einer signifikant höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse assoziiert: Für Abemaciclib betrug der Effektschätzer für UE mit CTCAE-Grad ≥3 unter jeglicher Therapielinie HR 3,34 [2,43; 4,59], für Palbociclib HR 4,54 [3,22; 6,41] und für Ribociclib HR 4,46 [3,45; 5,77] [996, 999, 1042]. Patienten brachen die Behandlung unter der Behandlung mit Abemaciclib und Ribociclib signifikant öfter ab als unter Placebo. Unter Abemaciclib lag der Effektschätzer bei HR 2,32 [1,03; 5,23] und unter Ribociclib bei HR 2,73 [1,58; 4,74] [996, 999, 1042].

Fazit Zweit- und Folgelinientherapie postmenopausaler Patientinnen mit CDK4/6-Inhibitoren

Insgesamt spricht die Evidenz für einen Vorteil der Behandlung postmenopausaler Patientinnen in der Zweit- und Folgelinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Form von in der Vergangenheit bisher nicht erzielten, signifikanten Effektschätzern sowohl für progressionsfreies Überleben als auch für das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit der CDK4/6-Inhibitoren waren für alle analysierten Patientenkollektive vergleichbar und deuteten auf signifikant höhere Ereignisraten gegenüber Placebo hin.

Hintergrund 5.37. und 5.38.

Medikamente der ersten Wahl sind Aromatasehemmer der dritten Generation. Subgruppenanalysen für drei überwiegend angewendete Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan und Letrozol) zeigen ähnliche Überlebensvorteile [1009].

Nach Versagen eines nicht-steroidalen Aromatasehemmers (Anastrozol oder Letrozol) hat die Gabe von Everolimus zusätzlich zu Exemestan zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens geführt. Dieser Ansatz stellt somit eine weitere Behandlungsoption dar.

Bei erneuter Progression des Tumorgeschehens können Antiöstrogene, Östrogenrezeptor-Antagonisten und schließlich hoch dosierte Gestagene bzw. Östrogene eingesetzt werden [1043, 1044].

Die Aromatasehemmer-Behandlung geht mit einer signifikanten Erhöhung von Nebenwirkungen einher, die durch den Hormonentzug induziert werden [736]. Unter der Therapie mit Aromatasehemmern treten als Nebenwirkungen im Vergleich zu Tamoxifen weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auf, jedoch ist die Rate an Arthralgien und Myalgien erhöht. Ferner ist mit einem höheren Knochendichteverlust und u.U. einer höheren Rate osteoporotischer Frakturen zu rechnen. Diese Aspekte stehen allerdings in der palliativen Behandlungssituation häufig nicht im Vordergrund.

Eine Kombination von Fulvestrant und Aromatasehemmern wird aufgrund der kontroversen Daten nicht empfohlen [1006, 1020, 1045-1053].

9. Mammakarzinom des Mannes

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung, gefördert werden.
	Starker Konsens

9.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf maligne Befunde durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschalldiagnostik der Brust und der Lymphabflussregionen erfolgen. Zum diagnostischen Einsatz der KM-MRT liegen keine Daten vor.
	Starker Konsens

9.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die weiterführende Diagnostik und das Staging/ Ausbreitungsdiagnostik soll bei Brust- und Axillabefunden entsprechend der Empfehlung für Frauen erfolgen, wobei zum diagnostischen Einsatz von KM-MRT keine Daten vorliegen.
	Starker Konsens

9.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel und sollte als Mastektomie durchgeführt werden. Bei günstigem Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust sollte die Brusterhaltung erwogen werden.
	Starker Konsens

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinisch unauffälliger Axilla (cN0) soll eine Sentinel-Lymphknotenentfernung nach den gleichen Regeln wie bei der Frau vorgenommen werden.
	Starker Konsens

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei größeren Tumoren (≥ 2cm), bei axillärem Lymphkotenbefall und bei negativem Hormonrezeptor soll eine adjuvante Radiotherapie der Brustwand und ggf. der Lymphabflusswege (Indikation wie bei der Frau) unabhängig vom Operationsverfahren erfolgen.
	Starker Konsens

9.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die adjuvante Chemotherapie sowie die Antikörpertherapie (Anti-HER2) soll nach den gleichen Regeln wie bei der Frau indiziert und durchgeführt werden.
	Konsens

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über 5 Jahre erhalten. Für eine Behandlung über 5 Jahre hinaus liegen keine Daten vor. Analog zum weiblichen Mammakarzinom kann diese in Einzelfällen erwogen werden.
	Starker Konsens

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	a.) Die Therapie bei metastasierter Erkrankung sollte nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen. b.) Es ist unklar, ob Aromatasehemmer ohne Suppression der testikulären Funktion beim Mann ausreichend wirksam sind. Daher sollten Aromatasehemmer in Kombination mit einer Suppression der testikulären Funktion gegeben werden.
	Starker Konsens

985. Fossati, R., et al., Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol, 1998. 16(10): p. 3439-60.
986. Stockler, M., et al., The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. Woolloomooloo, NHMRC National Breast Cancer Centre, 1997.
987. Stockler, M., et al., Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev, 2000. 26(3): p. 151-68.

988. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.
989. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990.
990. Cancer Australia. Recommendations for the management of early breast cancer in women with an identified BRCA1 or BRCA2 gene mutation or at high risk of a gene mutation. 2014 Available from: http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/guideline_17.pdf.
991. Partridge, A.H., et al., Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol, 2014. 32(29): p. 3307-29.
992. Sledge, G.W., Jr., et al., Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol, 2000. 18(2): p. 262-6.
993. Carrick, S., et al., Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. Cd003372.
994. Sledge, G.W., et al., LBA6_PRMONARCH 2: Overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer. Annals of Oncology, 2019. 30(Supplement_5).
995. Sledge, G.W., Jr., et al., MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol, 2017. 35(25): p. 2875-2884.
996. Lilly Deutschland GmbH. Abemaciclib (Verzenios®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4B. 2019; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2707/2018-10-26_Modul4B_Abemaciclib.pdf.
997. Turner, N.C., et al., Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med, 2018. 379(20): p. 1926-1936.
998. Turner, N.C., et al., Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med, 2015. 373(3): p. 209-19.
999. Pfizer Pharma GmbH. Palbociclib (IBRANCE®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 B 2018; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2609/2018-09-28_Modul4B_Palbociclib.pdf.
1000. Im, S.A., et al., Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med, 2019. 381(4): p. 307-316.
1001. Tripathy, D., et al., Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2018. 19(7): p. 904-915.
1002. Novartis Pharma Gmbh. Ribociclib (Kisqali®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4B. 2019; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2866/2019-01-11_Modul4B_Ribociclib.pdf.
1003. Klijn, J.G., et al., Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol, 2001. 19(2): p. 343-53.
1004. (NBOCC)., N.B.a.O.C.C., Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer. 2010, Surry Hills.
1005. Taylor, C.W., et al., Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol, 1998. 16(3): p. 994-9.
1006. Loibl, S., et al., Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy–results from Paloma-3. J Clin Oncol, 2016. 34(suppl): p. abstr 524.
1007. Wilcken, N., J. Hornbuckle, and D. Ghersi, Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. Cd002747.
1008. De Laurentiis, M., et al., A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. Clin Cancer Res, 2005. 11(13): p. 4741-8.
1009. Gibson, L., et al., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. Cd003370.
1010. Ferretti, G., et al., Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. Br J Cancer, 2006. 94(12): p. 1789-96.
1011. Nabholtz, J.M., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol, 2000. 18(22): p. 3758-67.

1012. Thurlimann, B., et al., Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer, 2003. 39(16): p. 2310-7.
1013. Bonneterre, J., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer, 2001. 92(9): p. 2247-58.
1014. Buzdar, A., et al., Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. J Clin Oncol, 2001. 19(14): p. 3357-66.
1015. Mouridsen, H., et al., Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol, 2003. 21(11): p. 2101-9.
1016. Kaufmann, M., et al., Exemestane improves survival compared with megoestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen. results Of a double-blind randomised phase III trial. Eur J Cancer, 2000. 36 Suppl 4: p. S86-7.
1017. Paridaens, R., et al., Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. Ann Oncol, 2003. 14(9): p. 1391-8.
1018. Mauri, D., et al., Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(18): p. 1285-91.
1019. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Bericht Nr. 781 - Ribociclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Addendum zum Auftrag A19-06. 2019.
1020. Finn, R.S., et al., Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med, 2016. 375(20): p. 1925-1936.
1021. Johnston, S., et al., MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. npj Breast Cancer, 2019. 5(1): p. 5.
1022. Yardley, D.A., MONALEESA clinical program: a review of ribociclib use in different clinical settings. Future Oncol, 2019. 15(23): p. 2673-2686.
1023. Osoba, D., et al., Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol, 1998. 16(1): p. 139-44.
1024. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). 2016; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf?
1025. Cazzaniga, M.E., et al., Management of toxicities associated with targeted therapies for HR-positive metastatic breast cancer: a multidisciplinary approach is the key to success. Breast Cancer Res Treat, 2019. 176(3): p. 483-494
1026. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant / prä-, perimenopausale Frauen). 2019 29.08.2019]; Available from: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/430
1027. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib. 2019 29.08.2019]; Available from: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/311/.
1028. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib. 2018 29.08.2019]; Available from: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/269/.
1029. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf – Patientenpopulation b1 und b2). 2019 29.08.2019]; Available from: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/394/.
1030. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer). 2019 29.08.2019]; Available from: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/410/.
1031. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant). 2019 29.08.2019]; Available from: hhttps://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/409/.
1032. Klijn, J.G., et al., Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. J Natl Cancer Inst, 2000. 92(11): p. 903-11.
1033. Jonat, W., et al., A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. Eur J Cancer, 1995. 31a(2): p. 137-42.
1034. Boccardo, F., et al., Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. Ann Oncol, 1994. 5(4): p. 337-42.
1035. Forward, D.P., et al., Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. Br J Cancer, 2004. 90(3): p. 590-4.

1036. Bartsch, R., et al., Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. Eur J Cancer, 2012. 48(13): p. 1932-8.
1037. Lilly Deutschland GmbH. Abemaciclib (Verzenios®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A. 2019; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2701/2018-10-26_Modul4A_Abemaciclib.pdf.
1038. Pfizer Pharma GmbH. Palbociclib (IBRANCE®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A 2016; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1744/2016-11-22_Palbociclib_Modul4A.pdf.
1039. Novartis Pharma GmbH. Ribociclib (Kisqali®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. 2017; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29_Modul4_Ribociclib.pdf.
1040. Slamon, D.J., et al., Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 2019.
1041. Slamon, D.J., et al., Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol, 2018. 36(24): p. 2465-2472.
1042. Novartis Pharma Gmbh. Ribociclib (Kisqali®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A. 2019; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2865/2019-01-11_Modul4A_Ribociclib.pdf.
1043. Gershanovich, M., et al., Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). Ann Oncol, 1998. 9(6): p. 639-45.
1044. Robertson, J.F., et al., Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer, 2003. 98(2): p. 229-38.
1045. Finn, R.S., et al., The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol, 2015. 16(1): p. 25-35.
1046. Cristofanilli, M., et al., Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2016. 17(4): p. 425-439.
1047. Harbeck, N., et al., Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Ann Oncol, 2016. 27(6): p. 1047-54.
1048. Bell, T., et al., Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment. Curr Med Res Opin, 2016. 32(5): p. 959-65.
1049. Finn, R.S., et al., Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. Breast Cancer Res, 2016. 18(1): p. 67.
1050. Verma, S., et al., Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). Oncologist, 2016. 21(10): p. 1165-1175.
1051. Hortobagyi, G.N., et al., Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med, 2016. 375(18): p. 1738-1748.
1052. Baselga, J., et al., Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med, 2012. 366(6): p. 520-9.
1053. Piccart, M., et al., Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2dagger. Ann Oncol, 2014. 25(12): p. 2357-62.

Burstein HJ et al., 2021 [1].

ASCO (American Society of Clinical Oncology)

Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO Guideline Update

Zielsetzung/Fragestellung

"This focused update of the 2016 guideline provides a new recommendation for the use of alpelisib in the treatment of patients with HR-positive MBC; addresses the role of biomarkers in treatment selection for this patient population; and amends prior recommendations concerning the use of CDK4/6 inhibitors in the treatment of these patients. The remaining recommendations from the 2016 guideline are unchanged because there were no new potentially practice changing data to support substantive revisions (Table 1). The evidence supporting these unchanged recommendations is reviewed in the previous guideline publication."

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- RCT und Meta-Analysen: January 1, 2016 to December 31, 2020 in PubMed
- Lebensqualität: January 1, 2016 to Feb 18, 2021 in PubMed

LoE

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

GoR

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

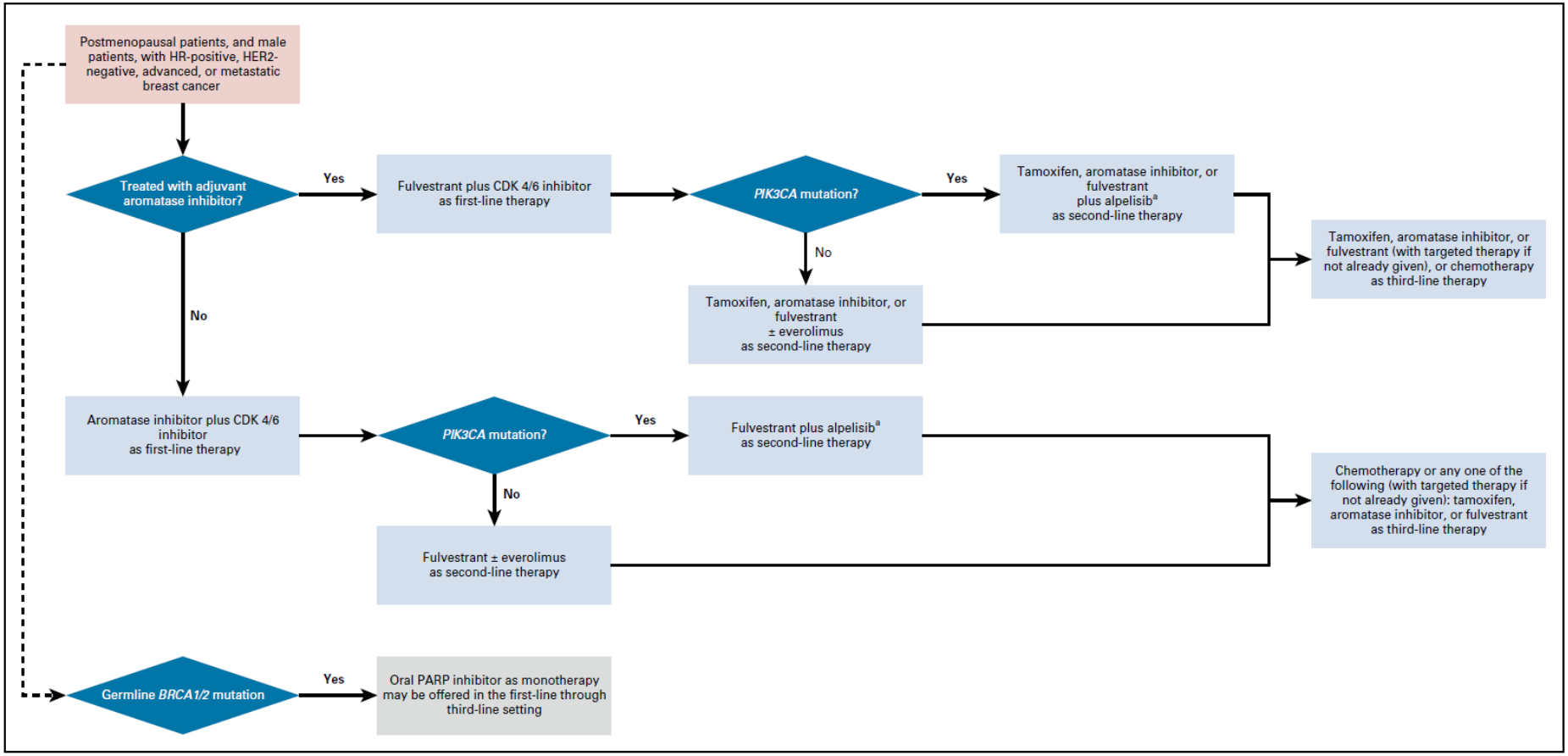


FIG 1. Algorithm for endocrine treatment and targeted therapy for HR-positive, HER2-negative MBC. [a]Patients receiving alpelisib should have laboratory and symptom monitoring weekly for the first 4 weeks of therapy to avoid serious toxicity. CDK, cyclin-dependent kinase; HER2, human epidermal growth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

TABLE 1. Complete List of Recommendations From 2016 ASCO Guideline and From the ASCO 2021 Focused Guideline Update

New Recommendations from 2021 Focused Guideline Update

Recommendation	Evidence Rating
Alpelisib in combination with ET should be offered to postmenopausal patients in combination with fulvestrant, and to male patients, with HR-positive, HER2-negative, *PIK3CA*-mutated, ABC, or MBC following prior ET including an AI, with or without a CDK4/6 inhibitor. Careful screening for and management of common toxicities are required	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: moderate
To guide the decision to use alpelisib in combination with fulvestrant in postmenopausal patients, and in male patients, with HR-positive MBC, clinicians should use next-generation sequencing in tumor tissue or cell-free DNA in plasma to detect *PIK3CA* mutations. If no mutation is found in cell-free DNA, testing in tumor tissue, if available, should be used as this will detect a small number of additional patients with *PIK3CA* mutations	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
There are insufficient data at present to recommend routine testing for *ESR1* mutations to guide therapy for HR-positive, HER2-negative MBC. Existing data suggest reduced efficacy of AIs compared with the selective estrogen receptor degrader fulvestrant in patients who have tumor or ctDNA with *ESR1* mutations	Type: informal consensus Evidence quality: insufficient Strength of recommendation: moderate
Patients with metastatic HR-positive but HER2-negative breast cancer with germline *BRCA1* or *2* mutations who are no longer benefiting from ET may be offered an oral PARP inhibitor in the first- through third-line setting rather than chemotherapy *Qualifying statements: Small single-arm studies show that oral PARP inhibitor therapy demonstrates high response rates in MBC encoding DNA repair defects, such as germline PALB2 mutation carriers and somatic BRCA mutations. It should be noted that the randomized PARP inhibitor trials made no direct comparison with taxanes, anthracyclines, or platinums; comparative efficacy against these compounds is unknown*	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: intermediate Strength of recommendation: strong
A nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor should be offered to postmenopausal patients and to premenopausal patients combined with chemical ovarian function suppression, and to male patients (with a gonadotropin-releasing hormone analog) with treatment-naïve HR-positive MBC	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor should be offered to patients with progressive disease during treatment with AIs (or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy) with or without one line of prior chemotherapy for metastatic disease, or as first-line therapy. Treatment should be limited to those without prior exposure to CDK4/6 inhibitors	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong

Recommendations Unchanged From 2016 Guideline

Postmenopausal women with metastatic, HR-positive breast cancer should be offered AIs as first-line ET
Combination hormone therapy with fulvestrant with a loading dose followed by 500 mg every 28 days combined with a nonsteroidal AI may be offered for patients with MBC without prior exposure to adjuvant ET
Premenopausal women with metastatic HR-positive breast cancer should be offered ovarian suppression or ablation in combination with hormonal therapy. Ovarian suppression with either GnRH agonists or ablation with oophorectomy appears to achieve similar results in MBC. For most patients, clinicians should use guidelines for postmenopausal women to guide the choice of hormone treatment, although sequential therapy can also be considered. Patients without exposure to prior hormone therapy can also be treated with tamoxifen or ovarian suppression or ablation alone, although combination therapy is preferred. Treatment should be based on the biology of the tumor and the menopausal status of the patient with careful attention paid to production of ovarian estrogen
Treatment should take into account the biology of the tumor and the menopausal status of the patient with careful attention paid to ovarian production of estrogen
The choice of second-line hormonal therapy should take into account prior treatment exposure and response to previous ET
Sequential hormonal therapy should be offered to patients with endocrine responsive disease
Fulvestrant should be administered using the 500 mg dose and with a loading schedule
Exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC progressing on prior treatment with nonsteroidal AIs, either before or after treatment with fulvestrant, as PFS but not OS is improved compared with exemestane alone. This combination should not be offered as first-line therapy for patients who relapse more than 12 months from prior nonsteroidal AI therapy or for those who are naïve to hormonal therapy
Hormonal therapy should be offered to patients whose tumors express any level of estrogen and/or progesterone receptors
Treatment recommendations should be offered based on the type of adjuvant treatment, disease-free interval, and extent of disease at the time of recurrence. A specific hormone agent may be used again if recurrence occurs > 12 months from last treatment
ET should be recommended as initial treatment for patients with HR-positive MBC, except in patients with immediately life-threatening disease or in those with rapid visceral recurrence on adjuvant ET
The use of combined ET and chemotherapy is not recommended
Treatment should be given until there is unequivocal evidence of disease progression as documented by imaging, clinical examination, or disease-related symptoms. Tumor markers or circulating tumor cells should not be used as the sole criteria for determining progression
The addition of HER2-targeted therapy to first-line AIs should be offered to patients with HR-positive, HER2-positive MBC in whom chemotherapy is not immediately indicated. The addition of HER2-targeted therapy to first-line AIs improves PFS without a demonstrated improvement in OS. HER2-targeted therapy combined with chemotherapy has resulted in improvement in OS and is the preferred first-line approach in most cases
Patients should be encouraged to consider enrolling in clinical trials, including those receiving treatment in the first-line setting. Multiple clinical trials are ongoing or planned, with a focus on improving response to hormonal therapy in metastatic disease

Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; CDK, cyclin-dependent kinase; ctDNA, circulating tumor DNA; ET, endocrine therapy; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer; OS, overall survival; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; PFS, progression-free survival.

Update

Clinical Question 1: Should alpelisib be given to postmenopausal women, and to male patients, with HRpositive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, ABC, or MBC?

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

Literature review and analysis. The systematic review identified two articles reporting on one randomized trial that inform the use of alpelisib in combination with ET. […].3,23

Patients who received alpelisib-fulvestrant had significantly prolonged progression-free survival (PFS), the primary study end point (11.0 months v 5.7 months, P , .001). This benefit was not observed in the group of patients without PIK3CA-mutated breast cancer who received alpelisib-fulvestrant. In safety analyses, the most frequent AEs observed in the overall population were hyperglycemia and rash. Grade 3 hyperglycemia occurred in 36.6% of patients in the alpelisib-fulvestrant group and in 0.7% of patients in the placebo-fulvestrant group; rash occurred in 9.9% of patients in the alpelisib-fulvestrant group and 0.3% of patients in the placebo-fulvestrant group. Grade 3 diarrhea occurred in 6.7% of patients who received alpelisib-fulvestrant versus 0.3% of patients who received placebo-fulvestrant.

In the final overall survival (OS) results from the SOLAR-1 trial, the authors that reported no statistically significant differences in OS were detected between treatment groups. There was an improvement of 7.9 months in OS in the PIK3CA-mutated breast cancer cohort who received alpelisib-fulvestrant (39.3 months; 95% CI, 34.1 to 44.9) compared with patients who received placebo-fulvestrant (31.4 months; 95% CI, 26.8 to 41.3). However, the OS results did not cross the prespecified efficacy boundary. No new safety signals were seen in this follow-up analysis.

[…]

Global Health Status/QoL scores and functioning and symptom scale scores were similar between the alpelisib and the placebo arms at baseline; and, over time, there was no overall change from baseline in either arm. […] In the alpelisib arm, there was a larger deterioration in Social functioning (treatment difference, 24.98; 95% CI, 28.86 to 21.09; P = .012), but there were no other differences between arms in overall adjusted mean changes from baseline in other EORTC QLQ-C30 functioning scale scores.

Several differences were observed between treatment arms in overall mean changes from baseline in symptoms scores. Patients who received alpelisib experienced worsening scores from baseline in appetite loss (10.96 v 1.83; P < .001), diarrhea (13.39 v 1.63; P < .001), nausea or vomiting (6.97 v 4.14; P = .019), and fatigue (9.85 v 3.34; P = .014); however, the onstipation score (28.54 v 23.61; P = .004) improved from baseline among patients in the alpelisib arm.

Clinical interpretation. Patients with estrogen receptor–positive (ER1) ABC have multiple hormonal therapy options and, increasingly, have targeted therapy options, to improve important outcomes. Based on the multiple randomized trials of CDK4/6 inhibitors (see section 3, below) showing substantial improvements in PFS and in some instances OS, and the tolerability profile of CDK4/6 inhibitors, patients should receive ET plus a CDK4/6

inhibitor before initiation of PIK3CA- or mammalian target of rapamycin (mTOR)-targeted therapy.

In the SOLAR-1 trial, adding alpelisib yielded improvement in PFS, a trend for improved OS in patients with visceral metastases, and an 8.5-month delay in time to chemotherapy.

However, use of alpelisib is associated with significant toxicities that must be carefully monitored and managed. In SOLAR-1, the deterioration in Global Health Status and Quality of Life were similar between the placebo and alpelisib arms, with improvement in Worst Pain Score with alpelisib.48 However, symptom subscales favored placebo for the common side effects seen with alpelisib, diarrhea, appetite loss, nausea or vomiting, and fatigue.

All patients who are being considered for treatment with alpelisib should have a baseline hemoglobin A1c and fasting glucose. SOLAR-1 eligibility was modified part-way through the trial to better manage toxicity, including only patients with baseline hemoglobin A1c , 6.5% (compared with , 8% at study start). Patients with uncontrolled diabetes should not receive alpelisib, although patients with well-controlled type 2 diabetes can be treated. Risk factors such as an elevated baseline hemoglobin A1c and obesity should be considered. The median time to onset of.grade 3 hyperglycemia and rash in SOLAR-1 was 15 and 13 days, respectively. This is critical information, as patients receiving alpelisib should have laboratory and symptom monitoring weekly for the first 4 weeks of therapy to avoid serious toxicity. Interestingly, diarrhea is a later toxicity, with grade 3 events occurring at a median of 139 days.

The majority of patients in SOLAR-1 received metformin alone or in combination with other hypoglycemic agents. Preventive agents appeared to reduce the incidence of higher-grade rash; the most commonly used agents were nonsedating antihistamines or steroids. Preventive agents for rash should be considered in patients who are planned to start alpelisib. In addition to the medications noted above, and antipropulsive agents for diarrhea, dose delays and reductions were commonly used to manage toxicity. In SOLAR-1, using detailed side-effect management guidelines resulted in a decrease in discontinuations for higher-grade AEs.

The SOLAR-1 trial was conducted before CDK4/6 inhibitors were routinely used in combination with ET as treatment for metastatic, HR-positive and HER2-negative breast cancer.

Therefore, only 5.9% of patients with PIK3CA-mutated disease enrolled in SOLAR-1 had received prior CDK4/6 inhibitors. Additional data on outcomes with alpelisib after prior treatment with a CDK4/6 inhibitor are available from the nonrandomized BYLIEVE trial, which enrolled 3 cohorts of patients with known PIK3CA-mutated MBC.53 Patients receiving alpelisib and fulvestrant after an AI and a CDK4/6 inhibitor had a median PFS of 7.3 months and 50.4% were alive without disease progression at 6 months (n = 121).

These data provide some support for the sequential use of alpelisib after CDK4/6 inhibitors. Based on tolerability and efficacy, the Expert Panel strongly recommends that patients receive CDK4/6 inhibitors in combination with ET before the line of therapy including alpelisib or everolimus.

In the previous guideline,1 the Expert Panel considered the role of the mTOR inhibitor, everolimus, in the management of ER-positive ABC, and recommended that exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC who experience progression during treatment with nonsteroidal AIs, either before or after treatment with fulvestrant, because PFS but not OS was improved compared with exemestane alone. That recommendation is unchanged.

There are limited data for the use of everolimus after CDK4/ 6 inhibitors. Following CDK4/6 inhibitor therapy, the duration of treatment with everolimus paired with ongoing ET is diminished compared with that seen among patients without prior CDK4/6 inhibitor

treatment, with clinical evidence for 4 to 5 months' treatment duration.54 Thus, everolimus may be an option in second or subsequent lines of endocrine-based therapy, although the clinical benefits in contemporary practice in patients treated with CDK4/6 inhibitors are not well defined.

It is not known how the efficacy of everolimus-based therapy compares to that seen with alpelisib; in particular, there are no data for use of everolimus in direct comparison to alpelisib. These targeted agents broadly affect similar PI3K/mTOR pathways in the tumor cell, with overlapping toxicity profiles. If PIK3CA status is not or cannot be determined, if PIK3CA is wild-type, or if the tolerability profile of everolimus in a given patient may be preferable to that of alpelisib, everolimus may be offered as a clinical option. There are no data for the use of alpelisib after everolimus, or vice versa, to guide clinical recommendations.

3. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al: Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 380:1929-1940, 2019
23. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al: Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-
negative advanced breast cancer: Final overall survival results from SOLAR-1. Ann Oncol 32:208-217, 2021
48. Ciruelos EM, Rugo HS, Mayer IA, et al: Patient-reported outcomes in patients with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer from SOLAR-1. J Clin Oncol 39:2005-2015, 2021
51. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: 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 85:365-376, 1993
52. Cleeland CS, Ryan KM: Pain assessment: Global use of the Brief pain Inventory. Ann Acad Med Singap 23:129-138, 1994
53. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al: Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): One cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. Lancet Oncol 22:489-498, 2021
54. Rozenblit M, Mun S, Soulos P, et al: Patterns of treatment with everolimus exemestane in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer in the era of targeted therapy. Breast Cancer Res 23:14, 2021

Clinical Question 3: What is the role of CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with HR-positive MBC?

Recommendation 3.1

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

Literature review and analysis.

Use of a nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor in postmenopausal women with treatment-naive HR-positive MBC. The systematic literature review identified 16 articles reporting the results of distinct analyses of data from one of four large-scale phase III RCTs—PALOMA-2, MONALEESA-2, MONALLESA-7, or MONARCH-3—that inform the recommendation on the use of a nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor in postmenopausal women with treatment-naive HR-positive MBC. In what follows, the results of the relevant RCTs are summarized by broad trial end point—PFS and OS; AEs; and PROs, most frequently HRQoL. The detailed efficacy and PRO results from the individual studies are presented in the Data Supplement; data on the incidence of AEs (grade ≥ 3) from reports of the major RCTs are provided in the Data Supplement.

[…]

Clinical interpretation. The efficacy and overall tolerability of CDK4/6 inhibitors in combination with ET have changed treatment options for patients with HR-positive MBC. Marked PFS benefits in the first-line setting in postmenopausal as well as premenopausal and perimenopausal women receiving AIs and all three CDK4/6 inhibitors, including patients with visceral disease and high risk features, as well as OS benefit in premenopausal and perimenopausal women receiving AIs and CDK4/6 inhibitors, suggest that in most patients, these combinations are the preferred first-line treatment. Survival data from the majority of first-line studies evaluating AIs in combination with CDK4/6 inhibitors are still awaited, but crossover to CDK4/6 inhibitors from placebo following disease progression may affect these results.

The MONALEESA-3 trial also evaluated fulvestrant in the first-line setting in a combined study including patients with early relapse or in the second-line setting (see full results below). However, given the efficacy data of fulvestrant in the second-line setting, the difficulty separating patients treated in the first-line setting, and the convenience of oral therapy with AIs, the Panel recommends that first-line therapy in patients either na¨ıve to prior ET, or with recurrent disease at least 1 year fromprior exposure to an AI, include an AI as the endocrine partner with CDK4/6 inhibition.

The large number of randomized trials of ET1/2 CDK4/6 inhibitor therapy has allowed the US FDA to do pooled analyses of subsets of patients. The efficacy benefits of adding CDK4/6 inhibitor therapy were similar in younger (< 70 years) and older (> 70 years) women, including women > 75 years.41 However, in the analysis of older patients (≥ 75 years), there was more toxicity among women age ≥ 75 years, including greater risks of fatigue, diarrhea, neutropenia, and hepatotoxicity. Older patients were more likely to have dose reductions or treatment interruptions because of side effects. Patients > 75 years were also more likely to have decreased quality of life, with less mobility, self-care, and activity, while on CDK4/6 inhibitors than were younger patients. Clinicians and patients should be aware of the greater toxicity experience and greater risk of adverse impact on quality of life in older patients receiving CDK4/6 inhibitors, and factor that into decision making along with the documented improvement in PFS seen with this class of drugs among elderly patients with breast cancer.

Although the majority of patients appear to benefit from combination therapy, there are postmenopausal women for whom endocrine monotherapy may be the best choice for first-line therapy. This decision should be influenced by limited disease burden, long disease-free interval, patient age, patient choice, and other factors such as treatment tolerance. In this case, it is recommended that CDK4/6 inhibitors be combined with second-line ET. Optimal sequencing is an ongoing research question.

4. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al: Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 375:1925-1936, 2016

5. Im SA, Mukai H, Park IH, et al: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in postmenopausal Asian women with metastatic breast cancer: Results from the phase III, randomized PALOMA-2 study. JCO Glob Oncol 5:1-19, 2019

6. Rugo HS, Finn RS, Dieras V, et al: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat 174:719-729, 2019

12. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al: Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 381:307-316, 2019

13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 375:1738-1748, 2016

14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 29:1541-1547, 2018

17. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al: Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 19:904-915, 2018

18. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al: MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer 5:5, 2019
21. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al: MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 35:3638-3646, 2017
24. Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, et al: Health-related quality of life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an aromatase inhibitor as initial therapy in HR1, HER2-advanced breast cancer. Oncologist 25:e1346-e1354, 2020
28. Janni W, Alba E, Bachelot T, et al: First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR1, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 169:469-479, 2018
29. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al: Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib 1 letrozole: Results from MONALEESA-2. Breast Cancer Res Treat 170:535-545, 2018
30. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al: Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR1, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 168:127-134, 2018
31. Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al: Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 167:659-669, 2018
32. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, et al: Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: Results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). Ther Adv Med Oncol 12:1758835920943065, 2020
41. Howie LJ, Singh H, Bloomquist E, et al: Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: An FDA pooled analysis. J Clin Oncol 37:3475-3483, 2019
51. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: 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 85:365-376, 1993
61. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality-of-Life questionnaire module: First results from a three-country field study. J Clin Oncol 14:2756-2768, 1996

Hasset MJ et al., 2020 [2].

ASCO

Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To develop recommendations concerning the management of male

Guideline Question: What is the optimal management for men with breast cancer including use of adjuvant endocrine therapy, use of endocrine therapy for advanced or metastatic disease, targeted therapies, management of treatment-related adverse effects, genetic testing, and post-treatment surveillance?

Methodik

<u>Grundlage der Leitlinie</u>

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed: January 1, 1998 - September 20, 2019

LoE

Strength of Total Body of Evidence

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

GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in an online data supplement.
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

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

Sonstige methodische Hinweise

- Because of the limited evidence available for most of the clinical questions, recommendations were developed using the ASCO modified Delphi formal consensus methodology. […] Ratings for the type and strength of recommendation and quality of evidence are provided with each recommendation. A "strong" rating was assigned when the observed consensus agreement was between 90% and 100%; otherwise, a "moderate" rating was assigned.

Empfehlungen

CLINICAL QUESTION 4: Which endocrine therapies should be offered to men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer?

- Recommendation 4.1 Men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer should be offered endocrine therapy as first-line therapy except in cases of visceral crisis or rapidly progressive disease. Options include tamoxifen, an AI with a GnRH agent, and fulvestrant. CDK 4/6 inhibitors can be used in men as they are used in women (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.2 Men who develop recurrent metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer while receiving adjuvant endocrine therapy should be offered an alternative endocrine therapy except in cases of visceral crisis or rapidly progressive disease (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.3 Endocrine therapy for men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer may be sequenced as in women (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)

  Literature review and analysis:

  Metastatic breast cancer in men is treated with the same endocrine therapies used to treat metastatic breast cancer in women. Endocrine treatment options include tamoxifen, an AI with a GnRH agent, and fulvestrant. There is no evidence from clinical trials in men with advanced or metastatic breast cancer to inform clinical questions regarding the optimal sequencing of endocrine therapies. In general, the Expert Panel recommends using the therapies in the order listed above. The recommendations offered here reflect the best clinical opinion of the Expert Panel members based on their personal clinical experience managing male breast cancer, and based on extrapolation from studies of endocrine therapy conducted in women with advanced breast cancer.[35] As with women, men experiencing visceral crisis and/or rapidly progressive disease should consider chemotherapy as an initial treatment option. Available data from case reports and small case series do not support strong conclusions about the use of monotherapy versus combination endocrine therapy in men with metastatic breast cancer, but some studies[7,8] have reported greater responses when an AI is combined with a GnRH analog. Based on this information, the Expert Panel suggests combining AIs with GnRH analogs but acknowledges that single-agent AIs may be reasonable for patients unlikely to tolerate combined therapy who have unmeasurable estrogen levels. A pooled analysis of case reports and case series conducted by Zagouri et al[15]suggests a promising role for fulvestrant.

  Among women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer, endocrine therapy is often combined with CDK inhibitor therapy, because multiple studies have demonstrated that this treatment increases the response rate and prolongs progression-free survival.[36,37] Data regarding the benefits and adverse effects of CDK4/6 inhibitors in men with metastatic breast cancer are sparse, but selected trials of these targeted agents have included men and small case series have been reported. Consequently, the FDA granted approval for the use of one CDK4/6 inhibitor in men with metastatic hormone receptor–positive breast cancer (https://www.ascopost.com/News/59909). The Expert Panel suggests that it would be reasonable to use CDK4/6 inhibitors in men as they are used in women.

  Referenzen aus Leitlinien

7. Di Lauro L, Vici P, Del Medico P, et al: Letrozole combined with gonadotropin-releasing hormone analog for metastatic male breast cancer. Breast Cancer ResTreat 141:119-123, 2013
8. Doyen J, Italiano A, Largillier R, et al: Aromatase inhibition in male breast cancer patients: Biological and clinical implications. Ann Oncol 21:1243-1245, 2010
15. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al: Fulvestrant and male breast cancer: A pooled analysis. Breast Cancer Res Treat 149:269-275, 2015
35. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al: Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncologyguideline. J Clin Oncol
34:3069-3103, 201636. Turner NC, Ro J, Andŕe F, et al: Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 373:209-219, 2015
37. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3randomised controlled trial. Lancet Oncol 17:425-439, 2016 [Erratum: Lancet Oncol 17:429, 2016; Lancet Oncol 17:431, 434, 435, 2016]

3.4 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

(Kapitelüberschrift ist bei Vorliegen von Quellen mit systematischer Evidenzbasierung aus der Synopse zu löschen.)

Erstautor NN et al., Jahr {#}.

Titel

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2023) am 21.04.2023

#	Suchfrage
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*):ti,ab,kw
4	((local* NEXT advanced) OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	(#1 OR (#2 AND #3)) AND #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Apr 2018 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 21.04.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH[majr]
2	breast[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	advance*[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR relaps*[tiab] OR progression*[tiab] OR progressive*[tiab] OR neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH
5	treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR chemotherapy[tiab] OR chemotherapies[tiab] OR immunotherapy[tiab] OR immunotherapies[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR Combined Modality Therapy/TH
6	#2 AND #3 AND #4 AND #5
7	#1 AND #4
8	#6 OR #7
9	(#8) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-

#	Suchfrage
	synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR ((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	((#9) AND ("2018/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 21.04.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) AND (cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti])
3	(#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] *OR recommendation*[ti])*
4	(((#3) AND ("2018/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
5	(#4) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 21.04.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

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

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

3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 21.04.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.

4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Leitlinienreport 4.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 21.04.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Leitlinienreport_4.2.pdf.

5. **Ramos-Esquivel A, Hernandez-Romero G, Landaverde DU.** Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Cancer Treat Res Commun 2020;23:100175.

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

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0

Anhang

Abbildung 1: Abbildungsbeschriftung

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

Verfahrens-Nr.: 2023-B-215-z

Verfasser	
Institution	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
Datum	30. September 2023

Indikation
Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, die eine Krankheitsprogression nach mindestens einer Linie einer endokrinen Therapie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung Der Standard in der Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, die eine Krankheitsprogression nach mindestens einer Linie einer endokrinen Therapie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors haben, entspricht der Behandlung des HR+/HER2-negativen Mammakarzinoms. Spezifische Therapieempfehlungen auf der Basis von aktivierenden ESR1-Mutationen gibt es bisher nicht. Aktueller Standard bei Pat. mit HR+/HER2- Mammakarzinom, die bereits eine systemische Therapie erhalten haben und deren Krankheit fortschreitet, ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der - Biologie der Erkrankung - Krankheitsaktivität / Symptomatik - Vortherapie - Komorbidität.

Optionen sind ein Wechsel der endokrinen Therapie (Aromatasehemmer, Fulvestrant), oder die Chemotherapie, ggf. in Kombination mit Bevacizumab.

Weitere Optionen auf der Basis des Nachweises prädiktiver, genetischer Aberrationen sind:

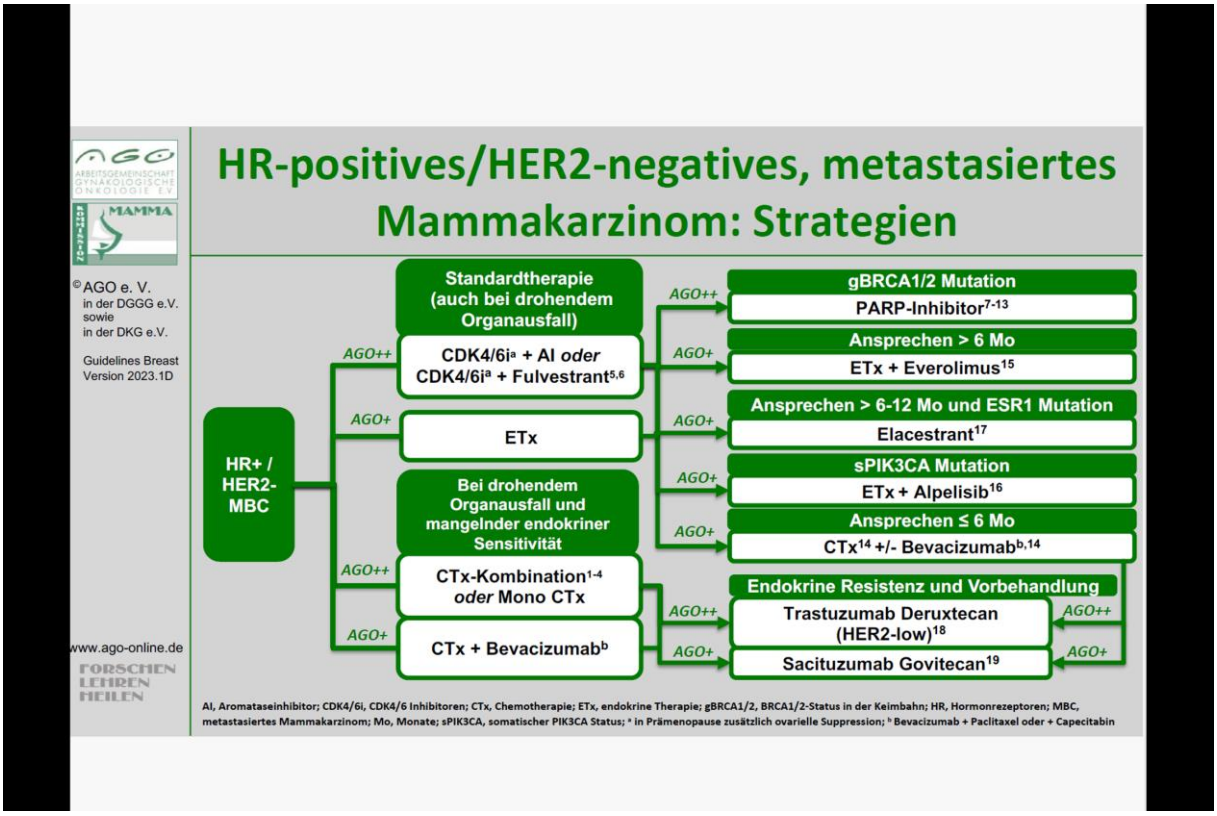
- PIK3CAmut: Fulvestrant/Alpelisib oder Exemestan/Everolimus
- gBRCAmut: Olaparib oder Talazoparib

Der Standard ändert sich aktuell durch die Zulassung von Elacestrant (9/2023).

Die ESR1-Mutationsanalyse gehört bisher nicht zum Standard der Diagnostik. Eine ESR1-Mutation schließt die (Rest-)Wirksamkeit einer endokrinen Behandlung nicht aus.

<u>Stand des Wissens</u>

Ein Algorithmus zu den Therapiestrategien beim HR+/HER2-, metastasierten Mammakarzinom ist in der Abbildung dargestellt [1].



Innerhalb der verschiedenen Strategien stehen folgende Arzneimittel zur Verfügung [1]:

- Endokrine Therapie: Aromatasehemmer, Fulvestrant, Exemestan/Everolimus
- PIK3CAmut: Fulvestrant/Alpelisib
- gBRCAmut: Olaparib oder Talazoparib
- Chemotherapie: Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin, (liposomale) Anthrazykline, ggf. auch Retherapie mit Taxanen.

Bei 30-40% der Pat. entsteht unter Therapie mit Aromatase-Inhibitoren eine erworbene endokrine Resistenz. Verantwortlich sind häufig Mutationen im ESR1-Gen [2]. Ein Wechsel der endokrinen Therapie kann diese Resistenz umgehen. Konzepte mit neuen, oralen SERD (Selective Estrogen Receptor Degrader) werden gezielt bei Pat. mit erworbener endokriner Resistenz und Nachweis von ESR1-Mutationen getestet. Anzumerken ist, dass es bisher keinen etablierten Standard in der Analyse von ESR1-Mutationen gibt.
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
Ja, diese sind in der oben skizzierten Therapie nach ärztlicher Maßgabe enthalten.

Referenzliste:

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2023. Kommission Mamma | Leitlinien & Empfehlungen | Leitlinien & Stellungnahmen | AGO - Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (ago-online.de)
2. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al.: The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. Cancer Cell 34:427-438 e6, 2018. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.08.008
3. Patel HK, Bihani T: Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. Pharmacol Ther 186:1-24, 2018. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.12.012