

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Elacestrant gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.10.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts 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 Östrogenrezeptor-1(ESR1)-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines Cyclin-abhängige-Kinase-4/6(CDK 4/6)-Inhibitors, fortgeschritten ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elacestrant (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	postmenopausale Frauen <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <sup>d</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>▪ Fulvestrant<sup>e</sup> als Monotherapie</li> <li>▪ Letrozol<sup>e</sup></li> <li>▪ Exemestan<sup>e</sup></li> <li>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist).</li> </ul>
2	Männer <sup>f</sup> 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 <sup>c</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <sup>d</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen<sup>f</sup></li> <li>▪ Aromatasehemmer<sup>f</sup> in Kombination mit einem GnRH-Analagon</li> <li>▪ Fulvestrant<sup>f</sup></li> </ul>

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elacestrant (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird es kritisch gesehen, prämenopausale Frauen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als postmenopausal zu betrachten und sie wie postmenopausale Frauen zu behandeln.</p> <p>c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Re-Therapie mit einem CDK 4/6-Inhibitor nicht in Betracht kommt, sowie dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer schnellen Remission besteht. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. 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.</p> <p>d. Es wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die in der vorausgegangenen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattfindet.</p> <p>e. Die Zulassungen von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan sehen einen Einsatz im Anwendungsgebiet nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Aus den Leitlinien geht jedoch hervor, dass die Anwendung von Fulvestrant explizit auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellt, sowie dass bezüglich der Anwendung der Aromatasehemmer Letrozol und Exemestan auch explizit der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidalen auf einen nicht steroidalen Aromatasehemmer oder vice versa empfohlen wird. Gemäß G-BA ist insgesamt für die Patientengruppe der postmenopausalen Frauen der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan für den Indikationsbereich nach einer Vortherapie mit einer anderen endokrinen Therapie als Antiöstrogene, insbesondere nach einer Vortherapie mit Aromatasehemmern, gegenüber den zugelassenen endokrinen Therapien regelhaft vorzuziehen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel auch in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diesen Indikationsbereich als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>f. Die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant sowie Aromatasehemmer + GnRH-Analagon werden in den Leitlinien für die Patientengruppe der Männer empfohlen. Aromatasehemmer und Fulvestrant sind im Anwendungsgebiet jedoch nur für Frauen zugelassen. 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. Gemäß G-BA ist somit für die Patientengruppe der Männer im beschriebenen Indikationsbereich der Einsatz von Fulvestrant sowie von Aromatasehemmern + GnRH-Analagon gegenüber Tamoxifen regelhaft vorzuziehen. Somit erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zulassungsüberschreitende Anwendung der voranstehend genannten Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CDK 4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ER: Östrogenrezeptor; ESR1: Östrogenrezeptor 1; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>		

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 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.

### **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 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)  $\leq 1$  aufweisen und durften keine symptomatischen viszerale Metastasen aufweisen.

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.

***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 Ovariectomie 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)

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.

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 Ovariectomie, 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 Ovariectomie 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.

### **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 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 Prüferinnen / Prüfer 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 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

### Studienpool und Studiendesign

Der pU identifiziert die Studie EMERALD, in welcher insgesamt 7 Männer eingeschlossen wurden. Die zulassungsbegründende 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.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Elacestrant.

Tabelle 3: Elacestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	postmenopausale Frauen <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <sup>d</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>▪ Anastrozol</li> <li>▪ Fulvestrant<sup>e</sup> als Monotherapie</li> <li>▪ Letrozol<sup>e</sup></li> <li>▪ Exemestan<sup>e</sup></li> <li>▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromatasehemmer gekommen ist).</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Elacestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	Männer <sup>f</sup> 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 <sup>c</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf <sup>d</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen<sup>f</sup></li> <li>▪ Aromatasehemmer<sup>f</sup> in Kombination mit einem GnRH-Analogen</li> <li>▪ Fulvestrant<sup>f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird es kritisch gesehen, prämenopausale Frauen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als postmenopausal zu betrachten und sie wie postmenopausale Frauen zu behandeln.</p> <p>c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Re-Therapie mit einem CDK 4/6-Inhibitor nicht in Betracht kommt, sowie dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie zum Erreichen einer schnellen Remission besteht. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. 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.</p> <p>d. Es wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die in der vorausgegangenen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattfindet.</p> <p>e. Die Zulassungen von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan sehen einen Einsatz im Anwendungsgebiet nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Aus den Leitlinien geht jedoch hervor, dass die Anwendung von Fulvestrant explizit auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellt, sowie dass bezüglich der Anwendung der Aromatasehemmer Letrozol und Exemestan auch explizit der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidal auf einen nicht steroidal Aromatasehemmer oder vice versa empfohlen wird. Gemäß G-BA ist insgesamt für die Patientengruppe der postmenopausalen Frauen der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan für den Indikationsbereich nach einer Vortherapie mit einer anderen endokrinen Therapie als Antiöstrogene, insbesondere nach einer Vortherapie mit Aromatasehemmern, gegenüber den zugelassenen endokrinen Therapien regelhaft vorzuziehen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel auch in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diesen Indikationsbereich als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>f. Die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant sowie Aromatasehemmer + GnRH-Analagon werden in den Leitlinien für die Patientengruppe der Männer empfohlen. Aromatasehemmer und Fulvestrant sind im Anwendungsgebiet jedoch nur für Frauen zugelassen. 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. Gemäß G-BA ist somit für die Patientengruppe der Männer im beschriebenen Indikationsbereich der Einsatz von Fulvestrant sowie von Aromatasehemmern + GnRH-Analagon gegenüber Tamoxifen regelhaft vorzuziehen. Somit erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zulassungsüberschreitende Anwendung der voranstehend genannten Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CDK 4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ER: Östrogenrezeptor; ESR1: Östrogenrezeptor 1; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.