

# Elacestrant (Mammakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-104

Version: 1.0

Stand: 25.01.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1705

DOI: 10.60584/A23-104

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Elacestrant (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

31.10.2023

## Interne Projektnummer

A23-104

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-104>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elacestrant (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-104>.

### **Schlagwörter**

Elacestrant, Mammatumoren – Mensch, Mammatumoren – männliche, Nutzenbewertung, NCT03778931

### **Keywords**

Elacestrant, Breast Neoplasms, Breast Neoplasms – Male, Benefit Assessment, NCT03778931

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Volker Heilmann, Praxis Günzburg, Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und der Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie die Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Jonas Goretzko
- Simone Heß
- Deborah Ingenhag-Reister
- Michaela Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Maximilian Kind
- Philip Kranz
- Dominik Schierbaum

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Elacestrant wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von 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 CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 3 Fragestellung 1: postmenopausale Frauen .....</b>	<b>I.16</b>
<b>I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>	<b>I.16</b>
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien .....	I.16
I 3.1.2 Studiencharakteristika.....	I.17
<b>I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.27</b>
<b>I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.28</b>
<b>I 4 Fragestellung 2: Männer.....</b>	<b>I.29</b>
<b>I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>	<b>I.29</b>
<b>I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.29</b>
<b>I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.29</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....</b>	<b>I.30</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.32</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.34</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.35</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elacestrant.....	I.5
Tabelle 3: Elacestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elacestrant.....	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan .....	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan .....	I.20
Tabelle 8: Elacestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.30

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CDK 4/6	Cyclin-abhängige Kinase 4/6
ctDNA	zirkulierende Tumor-Desoxyribonukleinsäure
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report (europäischer öffentlicher Bewertungsbericht)
ER	Östrogenrezeptor
ESR1	Östrogenrezeptor 1
ESR1-mut-nd	ESR1-Mutation nicht nachgewiesen bzw. nicht bestimmbar
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Prüfkomitee)
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
UE	unerwünschtes Ereignis

## 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 (mehrseitige 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.

## I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elacestrant (mehreseitige 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-Analogen</li> <li>▪ Fulvestrant<sup>f</sup></li> </ul>

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elacestrant (mehreseitige 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 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>		

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 4, 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 (siehe Abschnitt I 3.1). 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.

### I 3 Fragestellung 1: postmenopausale Frauen

#### I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Elacestrant (Stand zum 06.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Elacestrant (letzte Suche am 22.08.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Elacestrant (letzte Suche am 22.08.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Elacestrant (letzte Suche am 22.08.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Elacestrant (letzte Suche am 20.11.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
RAD1901-308 (EMERALD <sup>d</sup> )	ja	Ja <sup>e</sup>	Ja <sup>e</sup>	ja [2-4]	ja [5,6]	ja [7-10]

a. Studie, für die der pU Sponsor war  
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse  
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen  
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
 e. Die Radius Pharmaceuticals Inc. war der Sponsor der Studie EMERALD bis zur Einlizenzierung von Elacestrant (ORSERDU) seitens der Stemline Therapeutics B.V. Zulassungsinhaber für das Produkt Elacestrant (ORSERDU) ist die Stemline Therapeutics B.V.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 besteht aus der RCT EMERALD und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. 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.

### **I 3.1.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
EMERALD	RCT, offen, parallel	postmenopausale <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup> , mit ECOG-PS 0 oder 1	Elacestrant (N = 239) Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup> (N = 239)  davon mit ESR1-Mutation <sup>e</sup> Elacestrant (n = 115) Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup> (n = 113)  <u>vom pU ausgewertete Teilpopulation A 1<sup>e</sup>:</u> Elacestrant (n = 102) Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup> (n = 96)	Screening: 35 Tage  Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, klinisch relevantem UE, erheblichen Nichteinhaltung der Studienvorgaben, Nichteinnahme der Studienmedikation für > 14 Tage, Entscheidung der Patientin / des Patienten / der Prüffärztin / des Prüfarztes  Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung, Lost to Follow-up, Studienende	150 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Dänemark, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Kanada, Österreich, Portugal, Spanien, Südkorea, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich  05/2019–laufend  Datenschnitte: ▪ 06.09.2021 (finaler PFS-Datenschnitt) <sup>f</sup> ▪ 08.07.2022 (FDA Sicherheits-Datenschnitt) <sup>g</sup> ▪ 02.09.2022 (finaler Datenschnitt zum Gesamtüberleben) <sup>h</sup>	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Gemäß Studienprotokoll Version 6.0 wurden Frauen als postmenopausal eingeschlossen, sofern sie 1 der folgenden Kriterien erfüllten: 1) Dokumentierte bilaterale chirurgische Ovariectomie, 2) Alter <math>\geq</math> 60 Jahre mit Amenorrhoe <math>\geq</math> 1 Jahr seit der letzten Menstruation, 3) Alter <math>&lt;</math> 60 Jahre mit Amenorrhoe <math>\geq</math> 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 oder 4) Alter <math>&lt;</math> 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. Frauen mit hormonell induzierter Menopause (d. h. die eine kontinuierliche Hormonsuppression benötigten) waren nicht teilnahmeberechtigt (ab Protokoll Version 5).</p> <p>c. Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines Adenokarzinoms der Brust mit Nachweis einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die sich nicht durch Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Absicht behandeln lässt oder einer metastasierten Erkrankung, die für eine kurative Therapie nicht zugänglich ist. Die Erkrankung musste innerhalb von 28 Tagen nach Abschluss jeder endokrinen Therapielinie fortschreiten. Eine adjuvante endokrine Therapielinie zählt als Vortherapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom nur beim Vorliegen einer Progression der Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach der Therapie.</p> <p>d. unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan</p> <p>e. In Modul 4 A legt der pU keine Auswertungen der ESR1-mut-Teilpopulation, sondern ausschließlich Daten zu einer von ihm post hoc gebildeten Teilpopulation A 1 vor. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Zur Erklärung siehe den nachfolgenden Fließtext.</p> <p>f. Die finale PFS-Analyse war ursprünglich bei etwa 160 PFS-Ereignissen bei den ESR1-mut Patientinnen und Patienten und 340 PFS-Ereignissen bei allen Patientinnen und Patienten (ESR1-mut und ESR1-mut-nd) geplant (basierend auf der Bewertung durch das IRC). Abweichend dazu wurde die Auswertung vorgezogen und durchgeführt als 140 PFS-Ereignisse bei den ESR1-mut Patientinnen und Patienten und 300 PFS-Ereignissen bei allen Patientinnen und Patienten aufgetreten waren. Die Entscheidung dazu basierte auf einer verblindeten PFS-Ereignisprognoseanalyse vor der Entblindung, die zeigte, dass ein zusätzliches Jahr erforderlich gewesen wäre, um die vorgegebene Anzahl von Ereignissen zu beobachten.</p> <p>g. Gemäß Angaben des pU handelt es sich um einen von der FDA geforderten Sicherheits-Datenschnitt.</p> <p>h. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben war nach dem Versterben von 50 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geplant.</p> <p>CDK 4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ER: Östrogenrezeptor; ESR1: Östrogenrezeptor 1; ESR1-mut-nd: ESR1-Mutation nicht nachgewiesen bzw. bestimmbar; FDA: Food and Drug Administration; FSH: Follikel stimulierendes Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; IRC: Independent Review Committee; n: Anzahl Patientinnen in der jeweiligen Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
EMERALD	Elacestrant 400 mg <sup>a</sup> /Tag oral	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> : Fulvestrant 500 mg i. m. (2x 5 mL Injektionen) an Tag 1 und Tag 15 des Zyklus 1, danach Tag 1 eines jeden nachfolgenden 28-Tage-Zyklus oder Anastrozol 1 mg/Tag oral oder Letrozol 2,5 mg/Tag oral oder Exemestan 25 mg/Tag oral
	Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktion auf 300 mg/Tag oder auf 200 mg/Tag möglich</li> <li>▪ Dosisunterbrechung bis ≤ 14 Tagen</li> <li>▪ Dosisreduktion auf 250 mg Fulvestrant möglich für Patientinnen, die eine mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) entwickeln, sofern diese nicht mit dem Studienmedikament oder dem Fortschreiten der Erkrankung in Verbindung gebracht wird<sup>c</sup></li> <li>▪ Dosisunterbrechung bis 28 Tage (Fulvestrant), bzw. 14 Tage (Aromatasehemmer)</li> </ul>	
	<b>Vorbehandlung</b> <u>erforderlich</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 bis 2 endokrine Vorbehandlungen (Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einem anderen Wirkstoff [z. B. PI3K-Inhibitor])</li> <li>▪ CDK 4/6 in Kombination mit Fulvestrant oder Aromatasehemmer</li> <li>▪ Zeitfenster Vortherapien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Fulvestrant: &gt; 42 Tage<sup>d</sup> vor der 1. Dosis der Studienmedikation</li> <li>▫ weitere Endokrintherapien: &gt; 14 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul> <u>erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 Chemotherapie-Linie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium<sup>e</sup>, möglich auch in Kombination mit endokriner Therapie &gt; 21 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ Bisphosphonate oder RANKL-Inhibitoren bei Knochenmetastasen in stabiler Dosierung &gt; 3 Monate vor der 1. Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ Strahlentherapie &gt; 14 Tage (&gt; 28 Tage für Hirnläsionen) vor der 1. Dosis der Studienmedikation</li> </ul>	
	<b>Begleitbehandlung</b> <u>nicht erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hormonelle Medikamente oder Medikamente mit Beeinflussung des Serum LH, FSH (außer Spironolacton) oder des Östrogen-Östradiolspiegels innerhalb von 14 Tagen (42 Tage bei Fulvestrant) vor der 1. Dosis der Studienmedikation und während der Studie<sup>f</sup></li> <li>▪ systemische Krebstherapien oder andere chemotherapeutische Mittel</li> <li>▪ chirurgische Tumoresektion, Tumorembolisation und Strahlentherapie<sup>g</sup></li> <li>▪ Elacestrant-Arm: mäßige oder starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A</li> <li>▪ Exemestan im Vergleichsarm: starke CYP3A4-Induktoren</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<p>a. Eine 400 mg Tablette Elacestrant-Dihydrochlorid enthält 345 mg reines Elacestrant.</p> <p>b. Die Prüfärztinnen und Prüfärzte sollten nach Beurteilung der Behandlungsgeschichte und unter Berücksichtigung spezifischer Richtlinien vor Randomisierung eine der 4 verfügbaren Optionen auswählen. Diese durften nicht in Kombination mit weiteren Antikrebstherapien verabreicht werden.</p> <p>c. Eine Dosisanpassung von Fulvestrant wird laut Fachinformation nicht empfohlen. Gemäß Studienbericht gab es keine Patientinnen und Patienten in der Studie, die eine Dosisanpassung von Fulvestrant hatten.</p> <p>d. Ab Protokollversion 5, davor betrug das Zeitfenster 28 Tage.</p> <p>e. Dazu zählt auch neoadjuvante /adjuvante Chemotherapie gefolgt von Progression innerhalb 12 Monaten nach Therapieabschluss.</p> <p>f. Dies umfasst, ist aber nicht beschränkt auf Medikamente, pflanzliche Heilmittel und / oder Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung von vasomotorischen Hitzewallungen, die auf beliebigem Wege verabreicht werden, einschließlich topischer oder intravaginaler Verabreichung.</p> <p>g. Eine lokale palliative Strahlentherapie konnte in Rücksprache mit der Monitorin / dem Monitor erfolgen, sofern es keine andere Möglichkeit zur Schmerztherapie gab.</p> <p>CDK 4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CYP3A(4/5): Cytochrom P450 3A(4/5); FSH: Follikel stimulierendes Hormon; i. m.: intramuskulär; LH: Luteinisierendes Hormon; PI3K: Phosphoinositid 3-Kinase; RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie EMERALD ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum direkten Vergleich von Elacestrant mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan. 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 fortgeschrittenem / metastasiertem 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 haben.

Im Rahmen des Screenings wurde die aus einer Blutprobe gewonnene zirkulierende Tumor-Desoxyribonukleinsäure (ctDNA) auf eine vorhandene aktivierende ESR1-Mutation hin untersucht (verwendetes Testsystem: Guardant360 CDx). Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit und ohne ESR1-Mutation im Tumorgewebe eingeschlossen.

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 bei Zuteilung zum Vergleichsarm erhalten sollte. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert 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).

Elacestrant ist ausschließlich zugelassen für Patientinnen und Patienten mit aktivierender ESR1-Mutation [10,11]. 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 (zur Bildung der vom pU vorgelegten Teilpopulation siehe weiter unten).

In beiden Studienarmen entsprach die Behandlung der Patientinnen und Patienten den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen [11-15]. Die Behandlung soll bis Krankheitsprogression, Auftreten eines klinisch relevanten unerwünschten Ereignisses (UE), bis zur erheblichen Nichteinhaltung der Studienvorgaben, Nichteinnahme der Studienmedikation für mehr als 14 Tage oder bis zur Entscheidung der Patientin oder des Patienten, der Prüfährtin oder des Prüfärztes fortgeführt werden. 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 ist das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß verblindetem, unabhängigem Prüfkomitee (IRC). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

### **Datenschnitte**

Derzeit liegen folgende 3 Datenschnitte zur Studie EMERALD vor:

- 1. Datenschnitt vom 06.09.2021: finale PFS-Analyse; ursprünglich geplant nach etwa 160 PFS-Ereignissen in Patientinnen und Patienten mit ESR1-Mutation und 340 PFS-Ereignissen bei allen Patientinnen und Patienten (basierend auf der Bewertung durch das IRC); abweichend dazu wurde die Auswertung vorgezogen und durchgeführt als 140 PFS-Ereignisse bei den ESR1-mut Patientinnen und Patienten und 300 PFS-Ereignissen bei allen Patientinnen und Patienten aufgetreten waren. Die Entscheidung dazu basierte auf einer verblindeten PFS-Ereignisprognoseanalyse vor der Entblindung, die zeigte, dass ein zusätzliches Jahr erforderlich gewesen wäre, um die vorgegebene Anzahl von Ereignissen zu beobachten.
- 2. Datenschnitt vom 08.07.2022: von der Food and Drug Administration (FDA) angeforderter Sicherheits-Datenschnitt
- 3. Datenschnitt vom 02.09.2022: als finale Analyse des Gesamtüberlebens geplant nach Versterben von 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt die Studie zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung als laufend und gibt als voraussichtliches Studienende August 2024 an. Gemäß Studienprotokoll gilt die Studie als abgeschlossen, sobald 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten verstorben sind. Dies entspricht dem Zeitpunkt des 3. Datenschnitts. Die verbliebenen Patientinnen und Patienten werden jedoch weiterhin mit der Studienmedikation behandelt bis alle die Teilnahme an der Studie beenden oder Elacestrant im jeweiligen Land einer Patientin / eines Patienten für das Inverkehrbringen zugelassen wird. Weitere Datenschnitte sind gemäß Studienunterlagen nicht geplant.

Der pU legt im Dossier Daten zum 2. (Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten und Nebenwirkungen) und 3. Datenschnitt (Gesamtüberleben) vor. Diese liegen nur etwa 2 Monate auseinander und es wird daher nicht davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse zwischen diesen beiden Datenschnitten relevant unterscheiden. Dementsprechend wird analog zum Vorgehen des pU für die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten und Nebenwirkungen der 2. und für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben der 3. Datenschnitt betrachtet.

**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 der Studie EMERALD. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten mit einer nachgewiesenen aktivierenden ESR1-Mutation und beinhaltet insgesamt 228 Patientinnen, davon 115 im Interventions- und 113 im Vergleichsarm. Die Auswertung dieser ESR1-mut-Teilpopulation war prädefiniert. In Modul 4 A legt der pU jedoch keine Auswertungen der ESR1-mut-Teilpopulation, sondern ausschließlich Daten zu einer von ihm post hoc gebildeten Teilpopulation A 1 vor. Die Teilpopulation A1 basiert auf der ESR1-mut-Teilpopulation, aus der die folgenden Patientengruppen ausgeschlossen wurden:

- 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 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. Dies wird nachfolgend erläutert.

Die vom pU angeführten Gründe für den nachträglichen Ausschluss der Patientinnen stellen zentrale Einschlusskriterien der Studie EMERALD dar. Die Einhaltung dieser Einschlusskriterien (HER2-Status, bilaterale Ovariectomie etc.) sollte somit bereits durch den Studieneinschluss der Patientinnen sichergestellt sein. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass eine Verletzung der hauptsächlichen Ein- und Ausschlusskriterien eine schwere Protokollverletzung darstellt. Dem Studienbericht ist zu entnehmen, dass dies lediglich auf 1 Patientin in der ESR1-mut-Teilpopulation zutrifft. Es ist daher nicht plausibel, dass die vom pU nachträglich ausgeschlossenen 30 Patientinnen zentrale Einschlusskriterien nicht erfüllten. Darüber hinaus wurden etwaige Unsicherheiten bezüglich des ER-Status bei den 2 ausgeschlossenen Patientinnen in der Teilpopulation A 1 bereits auf Nachfrage der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ausgeräumt und der unklare ER-Status als positiv bestätigt [10].

Zwar wurden insgesamt nur 13,2 % der Patientinnen post hoc von der Analyse ausgeschlossen, jedoch 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 somit möglich, dass sich in der ESR1-mut-Teilpopulation weitere bzw. andere positive und / oder negative Effekte als in der vom pU vorgelegten Teilpopulation A 1 zeigen.

Zusammenfassend ist somit 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 (siehe Tabelle 4).

Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie EMERALD wurden auch Patientinnen mit bilateraler Ovariectomie in die Studie eingeschlossen (zur Definition des Postmenopausenstatus siehe auch Tabelle 6). Patientinnen mit hormonell induzierter Menopause sollten nicht eingeschlossen werden. Dieses Kriterium wurde ab Protokoll-Version 5 eingeführt. Da bis zum Einsetzen der Protokoll Version 5 in die ESR1-mut-Teilpopulation insgesamt lediglich 9 Patientinnen (3,9 %) eingeschlossen worden waren, von denen laut pU nur 2 eine medikamentös induzierte Menopause hatten, bleibt der Einschluss dieser Patientinnen ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

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**

Im Rahmen der endokrinen Therapie des fortgeschrittenen Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms wird ein Wechsel der eingesetzten Substanzklasse als ein essenzieller Bestandteil des Therapiealgorithmus empfohlen. 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 und setzt voraus, dass in Bezug auf die in der vorausgegangenen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattfindet.

Im Fall der Vortherapie mit einem Aromatasehemmer ist laut Leitlinien [16,17] 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. Auch bezüglich der Anwendung der Aromatasehemmer Letrozol und Exemestan geht aus den vorliegenden Leitlinien [16] hervor, dass bezüglich des Therapiealgorithmus im vorliegenden Anwendungsgebiet auch explizit der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidal auf einen nicht steroidal Aromatasehemmer oder vice versa empfohlen wird.

Gemäß Studienprotokoll waren die Prüferinnen und Prüfer angehalten die Vergleichstherapieoption entsprechend der Vortherapie der Patientin / des Patienten nach eigenem Ermessen auszuwählen. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit Fulvestrant behandelt wurden, mit Fulvestrant behandelt werden, sofern keine bekannte Kontraindikation besteht. Falls Patientinnen und Patienten unter Vorbehandlung mit Fulvestrant einen Progress hatten, sollten sie einen Aromatasehemmer erhalten. Außerdem war der Wechsel eines Aromatasehemmers von einem steroidal auf einen nicht steroidal Aromatasehemmer oder vice versa empfohlen (unter Berücksichtigung gegebenenfalls vorliegender Kontraindikationen).

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.

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.

#### **Weitere Anmerkungen zum Dossier des pU**

##### ***Angaben zu Beobachtungsdauern sind nicht nachvollziehbar***

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.

### ***Diskrepanz in der Beurteilung der Progressionsereignisse***

Zum 1. Datenschnitt zeigte sich in der Studie EMERALD bereits, dass sich die Bewertung der Progression durch die Prüferinnen und Prüfer 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 Prüferinnen und Prüfer 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.

### ***Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### ***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.

### ***Nebenwirkungen***

#### ***Die Schwelle zur Darstellung der UEs nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT) wurde nicht richtig interpretiert***

Gemäß Dossievorlage 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 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.

## **I 3.2 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.

### **I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant 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. Ein Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die angeführte Patientenpopulation auf Basis der von ihm vorgelegten Teilpopulation A 1 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet. Für die Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien leitet der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.

## **I 4 Fragestellung 2: Männer**

### **I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Elacestrant (Stand zum 06.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Elacestrant (letzte Suche am 22.08.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Elacestrant (letzte Suche am 22.08.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Elacestrant (letzte Suche am 22.08.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Elacestrant (letzte Suche am 20.11.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

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.

### **I 4.2 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.

### **I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

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 vor. Ein Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patienten nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Elacestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: Elacestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige 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 steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist).</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
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-Analogon</li> <li>▪ Fulvestrant<sup>f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 8: Elacestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<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.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Stemline Therapeutics. 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 [unveröffentlicht]. 2023.
3. Stemline Therapeutics. Studienbericht EMERALD; OS-Addendum [unveröffentlicht]. 2023.
4. *Stemline Therapeutics. Phase 3 Trial of Elacestrant vs. Standard of Care for the Treatment of Patients With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (EMERALD); study NCT03778931; Zusatzanalysen* [unveröffentlicht]. 2023.
5. Radius Pharmaceuticals. 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); 2018-002990-24 [online]. [Zugriff: 09.08.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002990-24>.
6. Stemline Therapeutics. 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; NCT03778931 [online]. 2023 [Zugriff: 09.08.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03778931>.
7. Bidard F-C, 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* 2022; 40(28): 3246-3256. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.00338>.
8. Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P et al. Erratum: 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* 2023; 41(23): 3962. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.23.01239>.
9. Bardia A, Aftimos P, Bihani T et al. EMERALD: Phase III trial of elacestrant (RAD1901) vs endocrine therapy for previously treated ER+ advanced breast cancer. *Future Oncol* 2019; 15(28): 3209-3218. <https://dx.doi.org/10.2217/fon-2019-0370>.

10. European Medicines Agency. Orserdu; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 22.12.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf).
11. Menarini Stemline Deutschland. ORSERDU 86 mg / 345 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 28.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024178/ORSERDU%C2%AE%2086%20mg%20%2F%20345%20mg%20Filmtabletten>.
12. biomo pharma. Fachinformation Anastrozol (anastrozol-biomo) 1 mg Filmtabletten; Stand: Februar [online]. 2021 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/>.
13. Hexal. Fachinformation Letrozol (LetroHEXAL) 2,5 mg Filmtabletten; Stand: Januar [online]. 2018 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/>.
14. Medical Valley Invest. Fachinformation Fulvestrant AXiromed 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: Oktober [online]. 2020 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/>.
15. Pflieger Arzneimittel. Exemestan (Exestan) 25 mg Filmtabletten; Stand: Dezember [online]. 2020 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. Onkologie; L. Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 10.01.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf).
17. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL 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. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.01392>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Elacestrant*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
elacestrant OR RAD-1901 [Other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
elacestrant* OR RAD-1901 OR RAD1901 OR (RAD 1901)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
elacestrant OR RAD-1901 OR RAD1901 OR RAD 1901

## **I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risikomanagement-Plan (RMP) von ORSERDU beschrieben.*

### ***Dosierung und Art der Anwendung***

*Die Behandlung mit ORSERDU darf nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.*

*Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs sollten für eine Behandlung mit ORSERDU ausgewählt werden, wenn in den Plasmaproben eine aktivierende ESR1-Mutation vorliegt.*

### **Dosierung**

*Die empfohlene Dosis beträgt 345 mg (eine 345 mg-Filmtablette) einmal täglich. Die empfohlene Höchstdosis ORSERDU pro Tag beträgt 345 mg. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen festzustellen ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.*

### **Versäumte Dosis**

*Wenn die Einnahme einer Dosis versäumt wurde, kann sie innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt sofort nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, soll die Dosis an diesem Tag ausgelassen werden. Am Folgetag ist ORSERDU zur üblichen Zeit einzunehmen.*

### **Erbrechen**

*Falls es nach der Einnahme von ORSERDU zu Erbrechen kommt, darf der Patient an diesem Tag keine weitere Dosis einnehmen, sondern soll die nächste Dosis am Folgetag zur üblichen Zeit einnehmen.*

### **Dosisanpassungen**

*Gemäß Fachinformation kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit ORSERDU erfordern.*

### **Anwendung von ORSERDU zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren**

*Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden und es ist ein alternatives Begleitmedikament in Betracht zu ziehen, dass kein oder nur ein minimales Potenzial zur Hemmung von CYP3A4 hat.*

*Wenn ein starker CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, ist die Dosis von Elacestrant unter sorgfältiger Überwachung der Verträglichkeit auf 86 mg einmal täglich zu reduzieren. Wenn ein moderater CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, ist die Dosis von Elacestrant unter sorgfältiger Überwachung der Verträglichkeit auf 172 mg einmal täglich zu reduzieren. Bei moderaten CYP3A4-Inhibitoren kann je nach Verträglichkeit eine anschließende Dosisreduktion auf 86 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden.*

*Wenn der CYP3A4-Hemmer abgesetzt wird, ist die Elacestrant-Dosis auf die Dosis zu erhöhen, die vor Beginn der CYP3A4-Inhibitor-Behandlung (nach 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors) verwendet wurde (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 5.2 der Fachinformation).*

*Bei gleichzeitiger Anwendung von ORSERDU mit schwachen CYP3A4-Inhibitoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).*

### **Anwendung von ORSERDU mit CYP3A4-Induktoren**

*Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden und es ist ein alternatives Begleitmedikament in Betracht zu ziehen, dass kein oder nur ein minimales Potenzial zur Induktion von CYP3A4 hat.*

*Wenn ein starker oder moderater CYP3A4-Induktor für einen kurzen Zeitraum (d. h.  $\leq 3$  Tage) oder intermittierend (d. h. Behandlungszeiträume  $\leq 3$  Tage, mit einem Abstand von mindestens 2 Wochen oder 1 Woche + 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Induktors, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) angewendet werden muss, ist die Elacestrant-Behandlung ohne Dosissteigerung fortzusetzen.*

*Bei gleichzeitiger Anwendung von ORSERDU mit schwachen CYP3A4-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der Fachinformation).*

### **Besondere Patientengruppen**

#### **Leberfunktionsstörung**

*Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) muss die ORSERDU-Dosis auf 258 mg reduziert werden. Elacestrant wurde*

*nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) untersucht, daher kann für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*

#### Nierenfunktionsstörung

*Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Elacestrant wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht, daher kann für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

#### Kinder und Jugendliche

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von ORSERDU bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Leberfunktionsstörung

*ORSERDU wird in der Leber verstoffwechselt und eine Leberfunktionsstörung kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen. Daher muss ORSERDU bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden und die Patienten sind regelmäßig und engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung muss die Anwendung von Elacestrant in einer Dosis von 258 mg einmal täglich mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Da keine klinischen Daten vorliegen, wird die Anwendung von Elacestrant bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

*Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie u. a. Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol und Grapefruit oder Grapefruitsaft ist zu vermeiden. Ein alternatives Begleit Arzneimittel ist in Betracht zu ziehen, dass kein oder nur ein minimales Potenzial zur CYP3A4-Hemmung hat. Wenn die Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von ORSERDU anzupassen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5 der Fachinformation).*

*Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren wie u. a. Aprepitant, Ciprofloxacin, Conivaptan, Crizotinib, Cyclosporin, Diltiazem, Dronedaron,*

*Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin, Grapefruitsaft, Imatinib, Isavuconazol, Tofisopam und Verapamil ist zu vermeiden. Ein alternatives Begleitarzneimittel ist in Betracht zu ziehen, das kein oder nur ein minimales Potenzial zur CYP3A4-Hemmung hat. Wenn die Anwendung eines moderaten CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von ORSERDU anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).*

#### Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

*Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit starken CYP3A4-Induktoren wie u. a. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist zu vermeiden. Ein alternatives Begleitarzneimittel ist in Betracht zu ziehen, dass kein oder nur ein minimales Potenzial zur CYP3A4-Induktion hat. Wenn die Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von ORSERDU anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).*

*Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit moderaten CYP3A4-Induktoren wie u. a. Bosentan, Cenobamat, Dabrafenib, Efavirenz, Etravirin, Lorlatinib, Phenobarbital, Primidon und Sotorasib ist zu vermeiden. Ein alternatives Begleitarzneimittel ist in Betracht zu ziehen, dass kein oder nur ein minimales Potenzial zur CYP3A4-Induktion hat. Wenn der moderate CYP3A4-Induktor nicht vermieden werden kann, muss eine Dosisanpassung von ORSERDU vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation)*

#### Thromboembolische Ereignisse

*Thromboembolische Ereignisse werden häufig bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs beobachtet und wurden auch in klinischen Studien mit ORSERDU festgestellt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Dies ist bei der Verschreibung von ORSERDU bei Risikopatienten zu berücksichtigen.*

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*ORSERDU wird hauptsächlich durch CYP3A4 verstoffwechselt und ist ein Substrat des organischen Anionen-Transport-Polypeptids 2B1 (OATP2B1). ORSERDU ist ein Inhibitor der Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).*

#### Wirkung anderer Arzneimittel auf ORSERDU

##### *CYP3A4-Inhibitoren*

*Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Itraconazol (200 mg einmal täglich über 7 Tage) mit ORSERDU (172 mg über 7 Tage) erhöhte die Elacestrant-*

*Plasmaexposition ( $AUC_{inf}$ ) und die Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) bei gesunden Probanden um das 5,3- bzw. 4,4-Fache.*

*Physiologisch basierte pharmakokinetische (PBPK) Simulationen bei Krebspatienten deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mehrerer Tagesdosen von 345 mg Elacestrant und 200 mg Itraconazol die Steady-State-AUC und  $C_{max}$  von Elacestrant um das 5,5- bzw. 3,9-Fache erhöhen kann, wodurch das Nebenwirkungsrisiko steigen kann.*

*PBPK-Simulationen bei Krebspatienten ergaben, dass die gleichzeitige Gabe mehrerer Tagesdosen von 345 mg Elacestrant mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren die Steady-State-AUC und  $C_{max}$  von Elacestrant erhöhen kann, und zwar bei Fluconazol (200 mg einmal täglich) um das 2,3- bzw. 1,9-Fache und bei Erythromycin (500 mg viermal täglich) um das 3,9- bzw. 3,0-Fache, wodurch das Nebenwirkungsrisiko steigen kann.*

#### *CYP3A4-Induktoren*

*Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg einmal täglich über 7 Tage) mit einer Einzeldosis ORSERDU 345 mg verringerte die Elacestrant-Plasmaexposition ( $AUC_{inf}$ ) und die Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) bei gesunden Probanden um 86 % bzw. 73 %, wodurch die Wirkung von Elacestrant verringert werden kann.*

*PBPK-Simulationen bei Krebspatienten deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe mehrerer Tagesdosen von Elacestrant 345 mg und Rifampicin 600 mg die Steady-State-AUC und  $C_{max}$  von Elacestrant um 84 % bzw. 77 % senken kann, wodurch die Wirkung von Elacestrant verringert werden kann.*

*PBPK-Simulationen bei Krebspatienten deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe mehrerer Tagesdosen von Elacestrant 345 mg und des moderaten CYP3A4-Induktors Efavienz (600 mg) die Steady-State-AUC und  $C_{max}$  von Elacestrant um 57 % bzw. 52 % senken kann, wodurch die Wirkung von Elacestrant verringert werden kann.*

#### *OATP2B1-Inhibitoren*

*Elacestrant ist ein In-vitro-Substrat von OATP2B1. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die gleichzeitige Anwendung von OATP2B1-Hemmern möglicherweise die Exposition gegenüber Elacestrant erhöht, wodurch das Nebenwirkungsrisiko steigen kann, wird bei der gleichzeitigen Anwendung von ORSERDU mit OATP2B1-Hemmern zur Vorsicht geraten.*

### Wirkung von ORSERDU auf andere Arzneimittel

#### *P-gp-Substrate*

*Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU (345 mg, Einzeldosis) mit Digoxin (0,5 mg, Einzeldosis) erhöhte die Exposition gegenüber Digoxin um 27 % in Bezug auf die  $C_{max}$  und um 13 % in Bezug auf die AUC. Die Anwendung von Digoxin ist zu überwachen und die Dosis gegebenenfalls zu reduzieren.*

*Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit anderen P-gp-Substraten kann deren Konzentrationen erhöhen, wodurch die mit den P-gp-Substraten verbundenen Nebenwirkungen verstärkt werden können. Die Dosis der gleichzeitig angewendeten P-gp-Substrate ist entsprechend der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu reduzieren.*

#### *BCRP-Substrate*

*Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU (345 mg, Einzeldosis) mit Rosuvastatin (20 mg, Einzeldosis) erhöhte die Exposition gegenüber Rosuvastatin um 45 % in Bezug auf die  $C_{max}$  und um 23 % in Bezug auf die AUC. Die Anwendung von Rosuvastatin ist zu überwachen und die Dosis gegebenenfalls zu reduzieren.*

*Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit anderen BCRP-Substraten kann deren Konzentrationen erhöhen, wodurch die mit BCRP-Substraten verbundenen Nebenwirkungen verstärkt werden können. Die Dosis der gleichzeitig angewendeten BCRP-Substrate ist entsprechend der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu reduzieren.*

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

*ORSERDU darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Aufgrund des Wirkmechanismus von Elacestrant und der Ergebnisse von Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren kann ORSERDU den Fetus schädigen, wenn es Schwangeren gegeben wird. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit ORSERDU und für eine Woche nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden müssen.*

### Schwangerschaft

*Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Elacestrant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). ORSERDU darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit ORSERDU geprüft werden. Tritt während der Einnahme von ORSERDU eine Schwangerschaft ein, muss die Patientin über die mögliche Gefährdung des Fetus und das mögliche Risiko einer Fehlgeburt aufgeklärt werden.*

### Stillzeit

*Es ist nicht bekannt, ob Elacestrant/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern dürfen Frauen während der Behandlung mit ORSERDU und für eine Woche nach der letzten Dosis ORSERDU nicht stillen.*

### Fertilität

*Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Studien (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) und aufgrund seines Wirkmechanismus könnte ORSERDU die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen.*

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

*ORSERDU hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da jedoch bei einigen Patienten, die Elacestrant einnahmen, über Fatigue, Asthenie und Schlaflosigkeit berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), sollten Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.15
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.24</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.20

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in  
der GKV-Zielpopulation ..... II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CDK	Cyclin-dependent Kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
ER	Östrogenrezeptor
ESR1	Östrogenrezeptor 1
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung Mammakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Elacestrant als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, Humanem-epidermalen-Wachstumsfaktor-rezeptor-2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden Östrogenrezeptor 1(ESR1)-Mutation angewendet, deren Erkrankung nach mindestens 1 endokrinen Therapielinie, einschließlich eines Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- postmenopausale Frauen (Fragestellung 1) und
- Männer (Fragestellung 2).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Re-Therapie mit einem CDK4/6-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 Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-Mutation, für die eine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt, eine Behandlung mit Elacestrant nicht angezeigt ist. 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.

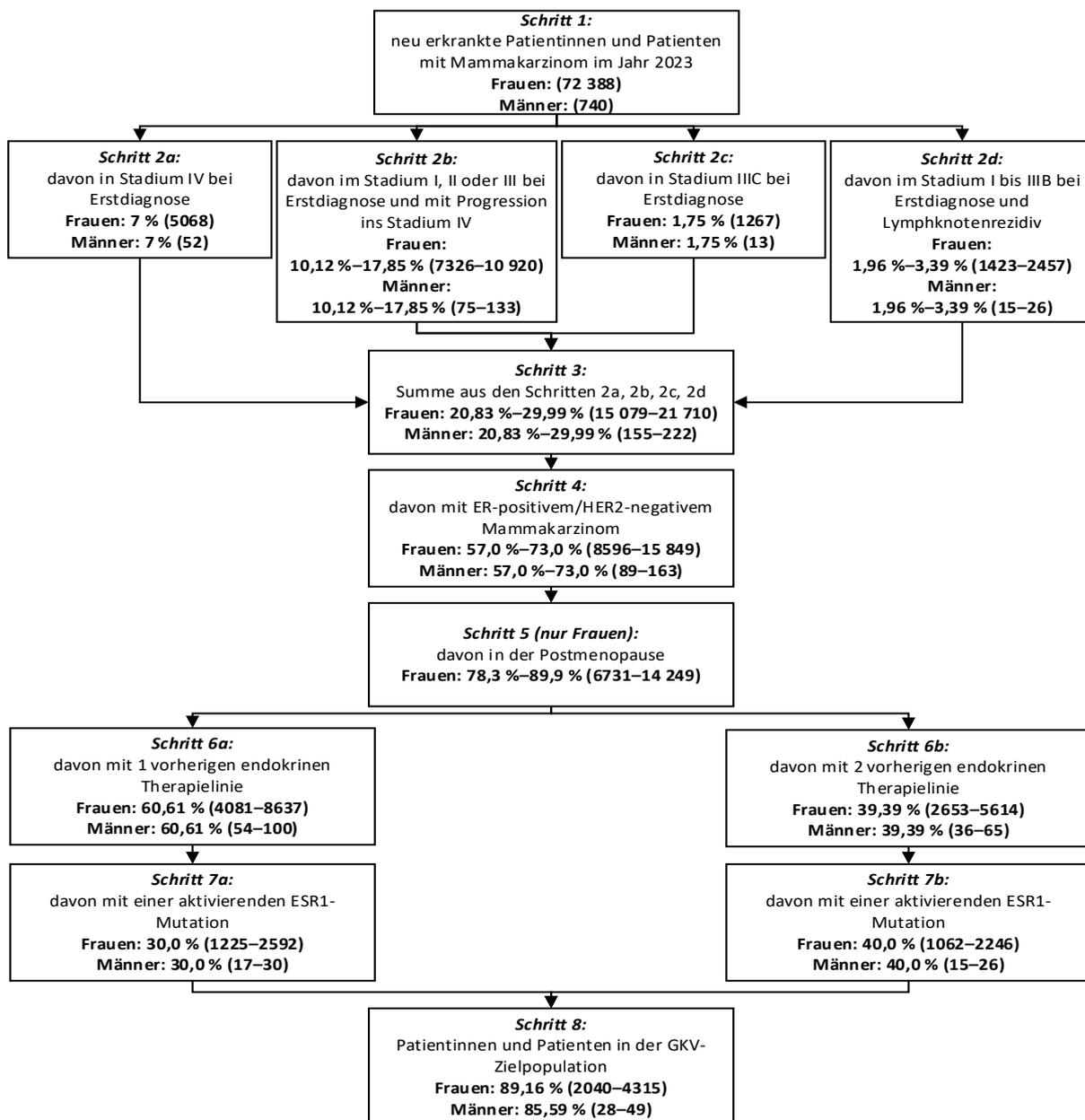
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU befinden sich die Patientinnen und Patienten in einer palliativen Behandlungssituation, sodass der therapeutische Bedarf insbesondere in der Verlängerung der Lebenszeit und einer verbesserten Symptomkontrolle unter Aufrechterhaltung der Lebensqualität besteht. Zudem besteht dem pU zufolge ein hoher therapeutischer Bedarf nach gut verträglichen Therapien, die trotz ESR1-Mutation eine hohe Wirksamkeit erzielen.

## II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern. Teilweise bestehende rechnerische Abweichungen sind rundungsbedingt.

ER: Östrogenrezeptor; ESR1: Östrogenrezeptor 1; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Jahr 2023**

Um die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom in Deutschland zu schätzen, zieht der pU Daten zur Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland bei Frauen und Männern in den Jahren von 2015 bis 2019 aus einer Auswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand 13.09.2022 [2] heran. Daraus bildet er jeweils den Mittelwert der rohen Inzidenzrate für Frauen (168,66 pro 100 000 Frauen) und Männer (1,78 pro 100 000 Männer) und überträgt die Mittelwerte auf die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) nach Geschlecht zum Stichtag 31.12.2023 [3]. Der pU prognostiziert so eine Anzahl von 72 388 neu an Mammakarzinom erkrankten Frauen und 740 neu an Mammakarzinom erkrankten Männern für das Jahr 2023.

### **Schritt 2a: von Schritt 1 diejenigen mit Mammakarzinom im Stadium IV bei Erstdiagnose**

Der pU operationalisiert das metastasierte Mammakarzinom als Stadium IV gemäß 8. Auflage der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Mit Verweis auf die gemeinsame Veröffentlichung Krebs in Deutschland für 2017/2018 des ZfKD im RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) veranschlagt der pU für den Anteil der Frauen mit Mammakarzinom im Stadium IV zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen Anteilswert von 7 % [4].

Der pU nimmt an, dass der Anteil für Männer demjenigen der Frauen entspricht.

### **Schritt 2b: von Schritt 1 diejenigen mit Mammakarzinom im Stadium I, II oder III bei Erstdiagnose und mit Progression ins Stadium IV**

Mit Verweis auf die in Schritt 2a genannte Quelle [4] veranschlagt der pU für Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose ein Stadium I bis III aufweisen, einen Anteil von 92 %.

Anschließend zieht der pU eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zum Überleben von 58 903 Frauen mit Mammakarzinom basierend auf den Diagnosejahrgängen von 1998 bis 2020 heran [5] und entnimmt der Quelle eine kumulative Inzidenz der Metastasierung über einen Zeitraum von 5 Jahren (11 %, untere Grenze) sowie 15 Jahren (19,4 %, obere Grenze) bei denjenigen Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnose noch keine Metastasierung aufwiesen. Diese Anteile multipliziert der pU mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose ein Stadium I bis III aufweisen (siehe oben) und weist insgesamt eine untere Grenze von 10,12 % und eine obere Grenze von 17,85 % aus.

Der pU nimmt an, dass die Anteile für Männer denjenigen der Frauen entsprechen.

### **Schritt 2c: von Schritt 1 diejenigen mit Mammakarzinom im Stadium IIIC bei Erstdiagnose**

Der pU operationalisiert das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom als Stadium IIIC gemäß der Klassifikation der UICC.

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IIIC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zieht der pU Angaben aus dem Hessischen Krebsregister mit Daten zur Inzidenz und Mortalität für das Jahr 2016 heran [6] und berechnet auf Basis der Quelle einen Anteilswert von 1,75 %. Für die Ermittlung des Anteilswerts setzt der pU die Anzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekanntem Stadium IIIC (47) ins Verhältnis zur Anzahl aller Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekanntem Stadium (2682).

Der pU nimmt an, dass der Anteil für Männer demjenigen der Frauen entspricht.

### **Schritt 2d: von Schritt 1 diejenigen im Stadium I bis IIIB bei Erstdiagnose und mit einem Lymphknotenrezidiv**

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis IIIB bei Erstdiagnose, die im Verlauf ein Lymphknotenrezidiv erleiden, zieht der pU zunächst erneut die Angaben aus dem Hessischen Krebsregister [6] (siehe Schritt 2c) heran und berechnet auf Basis der Quelle einen Anteilswert von 89,26 % für den Anteil mit Erstdiagnose in den Stadien I bis IIIB. Für die Ermittlung des Anteilswerts setzt der pU die Anzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekannten Stadien IA bis IIIB (2394, eigene Berechnung) ins Verhältnis zur Anzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekanntem Stadium (2682).

Weiterhin zieht der pU erneut die Auswertung des TRM heran [5] (siehe Schritt 2b) und entnimmt der Quelle eine kumulative Inzidenz des Lymphknotenrezidivs über einen Zeitraum von 5 Jahren (2,2 %, untere Grenze) sowie 15 Jahren (3,8 %, obere Grenze). Diese Anteile multipliziert der pU mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose ein Stadium I bis IIIB aufweisen (siehe oben) und weist insgesamt eine untere Grenze von 1,96 % und eine obere Grenze von 3,39 % für Patientinnen und Patienten aus, die im Jahr 2023 ein Lymphknotenrezidiv erleiden.

Der pU nimmt an, dass die Anteile für Männer denjenigen der Frauen entsprechen.

### **Schritt 3: Summe aus den Schritten 2a, 2b, 2c und 2d**

Der pU bildet die Summe aus den Anteilswerten der Schritte 2a, 2b, 2c sowie 2d (20,83 % bis 29,99 %) und überträgt diese auf das Ergebnis aus Schritt 1.

### **Schritt 4: von Schritt 3 diejenigen mit ER-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom**

Für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom zieht der pU insgesamt 4 Quellen heran [7-10], wovon er jedoch nur 2 [8,9] für die Berechnung seiner Spanne verwendet.

Für die untere Grenze zieht der pU eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie aus den USA von Iwase et al. [9] heran. Die Studie umfasst den Beobachtungszeitraum von Januar 1995 bis Dezember 2017. Eingeschlossen wurden 1981 Patientinnen (und ggf. Patienten) mit Mammakarzinom, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen aufwiesen und deren Rezeptorstatus bekannt war. Davon wurde bei 1120 Patientinnen der Rezeptorstatus ER-positiv, HER2-negativ festgestellt. Dies entspricht einem Anteil von 57 %.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Studie basierend auf 17 US-amerikanischen populationsbezogenen Krebsregistern von Howlader et al. [8] heran. In der Studie wurden Daten zum Rezeptorstatus von Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom erhoben. Die Analyse zum Auswertungszeitpunkt 2010 umfasst insgesamt 57 483 Patientinnen. Dem pU zufolge weisen davon 73 % einen ER-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus auf.

Der pU nimmt an, dass die Anteile für Männer denjenigen der Frauen entsprechen.

#### **Schritt 5 (nur Frauen): von Schritt 4 diejenigen in der Postmenopause**

Für Patientinnen zieht der pU zur Ermittlung einer Spanne zum Anteilswert für die Postmenopause die folgenden 2 Quellen heran [11,12].

Die untere Grenze der Spanne basiert auf einer Erhebung von November 2022 bis Januar 2023 der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland [11]. Von den insgesamt 1361 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom entnimmt der pU der Quelle einen postmenopausalen Anteil von 78,3 % über alle Rezeptorstatus hinweg.

Die obere Grenze der Spanne basiert auf einer Analyse von Fietz et al. [12] aus dem Jahr 2022 zu 179 Patientinnen und Patienten aus Deutschland und Österreich mit fortgeschrittenem Hormonrezeptor(HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die in der Erstlinie Palbociclib erhalten haben. Der pU entnimmt dieser Publikation einen Anteil für Patientinnen in der Postmenopause von 89,9 %.

#### **Schritte 6a und 6b: von Schritt 5 (Frauen) bzw. von Schritt 4 (Männer) diejenigen mit 1 bzw. 2 vorherigen endokrinen Therapielinie(n)**

Der pU gibt korrekt an, dass das Anwendungsgebiet [1] entsprechend auf Patientinnen und Patienten einzugrenzen ist, deren Erkrankung nach mindestens 1 endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. Zunächst geht der pU mit Verweis auf die Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2021 [13] davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 mindestens 1 vorherige endokrine Therapielinie, einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors, erhalten haben. Dem pU zufolge haben Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zumeist 1 oder 2 vorherige endokrine Therapielinien

erhalten. Die Patientenzahlen aus Schritt 5 teilt er für die weitere Berechnung nach der Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien auf (1 vorherige Therapielinie bzw. 2 vorherige Therapielinien). Dazu verweist er auf die Verteilung der Patientinnen nach Anzahl der Vortherapien aus der Zulassungsstudie zu Elacestrant (EMERALD-Studie). Laut pU haben dieser zufolge 60,61 % der Patientinnen 1 und 39,39 % 2 Vortherapie(n) erhalten. Diese Anteilswerte überträgt der pU auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 und geht dabei für Männer von denselben Anteilswerten aus.

### **Schritte 7a und 7b: von Schritt 6a bzw. 6b diejenigen mit einer aktivierenden ESR1-Mutation**

Zunächst nimmt der pU auf Grundlage von 3 Publikationen [14-16] an, dass der ESR1-Mutationsanteil mit der Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien steigt.

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer aktivierenden ESR1-Mutation setzt der pU Anteile von 30 % und 40 % an. Die Anteile entnimmt der pU der Publikation von Brett et al. [15] aus dem Jahr 2021. Darin wird angegeben, dass die Prävalenz der ESR1-Mutation von der vorherigen Dauer und dem Setting der endokrinen Therapie abhängt. Der Publikation zufolge weisen etwa 20 % bis 40 % der Patientinnen (und ggf. Patienten), die einen Aromatasehemmer gegen das metastasierte Mammakarzinom erhalten haben, eine ESR1-Mutation auf. Für die Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie (Schritt 6a) nimmt der pU einen ESR1-Mutationsanteil von 30 % (Mittelwert der Spanne aus [15]) an. Für die Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien (Schritt 6b) nimmt der pU einen ESR1-Mutationsanteil von 40 % (Obergrenze der Spanne aus [15]) an.

Der pU nimmt an, dass die Anteile für Männer denjenigen der Frauen entsprechen.

### **Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Für Patientinnen aus den Schritten 7a und 7b veranschlagt der pU einen GKV-Anteil von 89,16 %, der auf der weiblichen Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2022 basiert [3,17], und weist eine Anzahl von 2040 bis 4315 Frauen in der GKV-Zielpopulation aus.

Für Patienten aus den Schritten 7a und 7b veranschlagt der pU einen GKV-Anteil von 85,59 %, der auf der männlichen Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2022 basiert [3,17], und weist eine Anzahl von 28 bis 49 Männern in der GKV-Zielpopulation aus.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen zwar Unsicherheiten in mehreren Schritten vor, jedoch ist die vom pU ausgewiesene Spanne für die Population der Fragestellung 1 (postmenopausale Frauen) in der Gesamtschau in Anbetracht seines Vorgehens in den Schritten 1 bis 3 (siehe unten) tendenziell unterschätzt. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt. Für die Population der

Fragestellung 2 (Männer) ist die vom pU angegebene Patientenzahl mit Unsicherheit behaftet, da der pU die Anteilswerte für Frauen auf Männer überträgt und die Übertragbarkeit unklar ist. Anzumerken ist, dass die vom pU hergeleiteten Populationen auch Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation umfassen, die nicht Teil der Zielpopulation sind (siehe Abschnitt II 1.1). In der vorliegenden Bewertung wird jedoch davon ausgegangen, dass deren Anzahl gering ist.

### **Zu den Schritten 1 bis 3: Inzidenz als Basis der Herleitung der Patientenzahlen**

Durch das Vorgehen des pU werden in der Herleitung der Patientenzahlen ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Mammakarzinom

- im aktuellen Jahr im Stadium IIIC oder IV erstdiagnostiziert wird oder
- vor 5 bzw. 15 Jahren erstdiagnostiziert wurde und das bis zum aktuellen Jahr ein Lymphknotenrezidiv oder eine Progression ins Stadium IV aufweist.

Dabei bleiben jedoch diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt,

- bei denen in den Vorjahren bereits ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom erstdiagnostiziert wurde, sowie
- die in weiteren Jahren – statt ausschließlich vor 5 bzw. 15 Jahren – ein Mammakarzinom als Erstdiagnose und bis zum aktuellen Jahr ein Lymphknotenrezidiv und / oder ein Lokalrezidiv (siehe Bewertung zu den Schritten 2b und 2d) oder eine Progression (in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium) aufwiesen

und die im aktuellen Jahr zur Zielpopulation zählen.

### **Zu den Schritten 2a, 2b, 2c und 2d: Stadienverteilung bei Erstdiagnose**

Die vom pU herangezogenen Quellen [4,6] weisen hohe Fallzahlen bzw. Anteilswerte der Patientinnen mit unbekanntem UICC-Stadium auf, weswegen die Anteilswerte von den vom pU veranschlagten abweichen können. Der Unsicherheit hätte durch Berücksichtigung von Spannen (siehe z. B. [18]) in höherem Maße Rechnung getragen werden können.

### **Zu den Schritten 2b und 2d: Lymphknotenrezidiv oder Progression ins Stadium IV**

In der vom pU für diese Schritte herangezogenen Quelle [5] wird auf eine mögliche Unterschätzung aufgrund von Untererfassung hingewiesen. Zusätzlich basieren die Daten teilweise auf älteren Diagnosejahrgängen (seit 1998 [5]) und können somit eine eingeschränkte Aktualität aufweisen.

Darüber hinaus gibt der pU korrekt an, dass durch sein Vorgehen Patientinnen und Patienten potenziell mehrfach erfasst werden, die im Krankheitsverlauf sowohl ein Lymphknotenrezidiv als auch Fernmetastasen entwickeln können.

In Schritt 2d begründet der pU nicht, weshalb er ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenrezidiv berücksichtigt. Einerseits werden auf diese Weise Patientinnen und Patienten mit einem Lokalrezidiv vernachlässigt. Andererseits kann für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenrezidiv eine kurative Zielsetzung bestehen, sodass sie nicht als von der Zielpopulation umfasst angesehen werden.

#### **Zu Schritt 4: ER-positives, HER2-negatives Mammakarzinom**

Der Anteilswert der unteren Grenze, basierend auf der Publikation von Iwase et al. [9], ist mit Unsicherheit behaftet, da Patientinnen ausschließlich aus 1 US-amerikanischen Zentrum und teilweise bis zum Jahr 1995 hin eingeschlossen wurden, sodass die Daten nicht ohne Weiteres auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Übertragbarkeit auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 ist zudem unsicher, da in der Studie ausschließlich Patientinnen mit einer De-novo-Metastasierung betrachtet wurden.

Der Anteilswert der oberen Grenze, basierend auf der Publikation von Howlader et al. [8], ist aufgrund der darin eingeschlossenen Population ebenfalls unsicher hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die Patientenpopulation in Schritt 3: Der Anteilswert basierend auf der Studienpopulation bei Howlader et al. [8] umfasst mehr Patientinnen in niedrigeren UICC-Stadien und nimmt mit steigendem UICC-Stadium ab, sodass für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium die obere Grenze des Anteilswertes auch niedriger liegen kann als vom pU veranschlagt. Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, weshalb der pU den Anteilswert (73 %) für Patientinnen mit metastasiertem sowie ER-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom veranschlagt. Da zum einen dieser in der zugrunde liegenden Publikation nicht exakt angegeben ist und zum anderen abweichend ein Anteilswert von 72,7 % für Patientinnen mit invasivem sowie HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom angegeben ist [8].

#### **Zu Schritt 5: Postmenopause**

In diesem Schritt führt insbesondere der folgende Aspekt zu Unsicherheit: In den herangezogenen Studien zur Bestimmung der unteren und oberen Grenze [11,12] werden Patientinnen in der Postmenopause betrachtet, deren Rezeptorstatus entweder ausschließlich HR-positiv, HER2-negativ ist (obere Grenze) bzw. alle Rezeptorstatus umfasst (untere Grenze). Dabei ist insbesondere für die untere Grenze [11] unklar, inwiefern diese übertragbar auf Patientinnen mit einem ER-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom ist.

#### **Zu den Schritt 6a und 6b: 1 bzw. 2 vorherige endokrine Therapielinien**

Separat für die Schritte 6a und 6b betrachtet führt die Annahme des pU, dass alle in Schritt 5 berücksichtigten Patientinnen und Patienten mindestens 1 endokrine Therapie, einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors, erhalten, zu einer Überschätzung. Hierbei ist unklar, wie viele dieser

Patientinnen im aktuellen Jahr das Kriterium eines Fortschreitens der Erkrankung nach dieser Therapie nicht erfüllen und somit nicht Teil der Zielpopulation sind.

Die Anteilswerte aus der Zulassungsstudie stellen eine Zeitpunktbetrachtung einer Population mit unterschiedlicher Krankheitsdauer (im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium) dar. Daher lassen diese sich nicht ohne Weiteres auf die inzidente Ausgangsbasis übertragen.

### **Zu den Schritten 7a und 7b: aktivierende ESR1-Mutation**

In diesem Schritt führen die folgenden Aspekte bei der Bestimmung der unteren und oberen Grenze zu Unsicherheit. Zunächst beziehen sich die Anteilswerte aus der herangezogenen Publikation [15] ausschließlich auf Patientinnen (und ggf. Patienten), die einen Aromatasehemmer gegen das metastasierte Mammakarzinom erhalten haben. Dabei ist unklar, inwiefern die Anteilswerte, die der pU ermittelt, auf Patientinnen und Patienten mit einem ER-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom übertragbar sind. Für die untere Grenze ist zudem fraglich, weshalb der pU den Mittelwert (30 %) aus der in der Publikation angegebenen Spanne bildet. Ferner ist der Zulassungsstudie zu Elacestrant (EMERALD-Studie) ein abweichender Anteilswert (47,7 %, eigene Berechnung) für den Anteil an ESR1-Mutationen an allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu entnehmen.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Für das Mammakarzinom nimmt der pU für die Jahre 2023 bis 2028 eine gleichbleibende rohe Inzidenzrate von 168,66 pro 100 000 Frauen und 1,78 pro 100 000 Männer an, basierend auf dem Mittel der Jahre 2015 bis 2019 [2]. Diese Inzidenzraten überträgt er zur Prognose der Neuerkrankungen auf die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [3] nach Geschlecht zu den Stichtagen 31.12.2023 bis 31.12.2028. Ebenfalls basierend auf den Daten des ZfKD [2] für die Jahre 2015 bis 2019 geht er für die Jahre 2023 bis 2028 von einer mittleren rohen 5-Jahres-Prävalenzrate von 741,66 pro 100 000 Frauen und 6,88 pro 100 000 Männer aus. Zur Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz in Fallzahlen geht der pU analog zur Berechnung der Prognose der Neuerkrankungen von gleichbleibenden Raten aus. Insgesamt geht er aufgrund

der demografischen Entwicklung von einem leichten Anstieg der Fallzahlen sowohl bei der Inzidenz als auch bei der 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms aus.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Elacestrant	postmenopausale Frauen sowie Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens 1 endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist; davon	2068–4364 <sup>b</sup>	<p>Die vom pU ausgewiesenen Spanne für die Population der Fragestellung 1 ist tendenziell unterschätzt. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unberücksichtigte Patientinnen und Patienten, bei denen in den Vorjahren ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom erstdiagnostiziert wurde</li> <li>▪ unberücksichtigte Patientinnen und Patienten, die in weiteren Jahren – statt ausschließlich vor 5 bzw. 15 Jahren – ein Mammakarzinom als Erstdiagnose und bis zum aktuellen Jahr ein Lymphknotenrezidiv oder eine Progression aufwiesen</li> </ul> <p>Die vom pU ausgewiesene Spanne für die Population der Fragestellung 2 ist mit Unsicherheit behaftet, da der pU die Anteilswerte für Frauen auf Männer überträgt und die Übertragbarkeit unklar ist.</p>
	postmenopausale Frauen (Fragestellung 1)	2040–4315	
	Männer (Fragestellung 2)	28–49	
<p>a. Angaben des pU                      b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU zu den Fragestellungen 1 und 2</p> <p>CDK: cyclinabhängige Kinase; ER: Östrogenrezeptor; ESR1: Östrogenrezeptor 1; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens 1 endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist (Fragestellung 1):

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)

- Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens 1 endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist (Fragestellung 2):

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

- Tamoxifen
- Aromatasehemmer in Kombination mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon
- Fulvestrant

Für Fragestellung 1 stellt gemäß G-BA der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan zum Teil eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für Fragestellung 2 stellt gemäß G-BA der Einsatz von Fulvestrant sowie von Aromatasehemmern in Kombination mit einem GnRH-Analogon eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.

Für Fragestellung 1 liefert der pU ausschließlich Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und den Kosten für die Anwendung der benannten Wirkstoffe im Rahmen der jeweiligen Zulassung.

Für Fragestellung 2 gibt der pU an, dass die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe patientenindividuell unterschiedlich sind. Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten zumindest für Tamoxifen möglich gewesen, da dieser Wirkstoff für die Population der Fragestellung 2 zugelassen ist.

Für Fulvestrant liefert der pU sowohl Angaben für das 1. Behandlungsjahr (13 Behandlungstage) als auch für das Folgejahr (jeweils 12 Behandlungstage pro Jahr).

Der pU liefert ausschließlich Kostenangaben je Wirkstoff, jedoch nicht für die gesamten Kosten der Kombinationstherapie (Everolimus + Exemestan). Da jedoch auf Grundlage der S3-Leitlinie des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2021 [13] davon ausgegangen werden kann, dass der Behandlungsmodus sowie der Verbrauch der Wirkstoffe in der Kombinationstherapie jeweils derjenigen der Monotherapie entspricht, werden die Angaben des pU zu den Monotherapien zur Bewertung der Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapie herangezogen.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,19-24].

Da in den Fachinformationen [1,19-24] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,19-24].

Für Tamoxifen berücksichtigt der pU für seine Berechnungen ausschließlich die Dosis von 20 mg täglich, da diese Dosis gemäß Fachinformation in der Regel ausreichend wirksam ist [21]. Der Fachinformation ist zusätzlich zu entnehmen, dass die Dosierung im Allgemeinen bei bis zu 40 mg täglich liegt. In diesem Fall kann der Verbrauch für Tamoxifen auch höher liegen als vom pU veranschlagt.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Elacestrant geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2023, der erstmaligen Listung, wieder.

Der pU gibt an, dass seine Kostenangaben auf dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2023 beruhen. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Die Angaben des pU zu den Kosten von Letrozol entsprechen dem genannten Stand der Lauer-Taxe.
- Für Anastrozol, Exemestan, Tamoxifen und Fulvestrant lassen sich der Lauer-Taxe zum angegebenen Datenstand etwas niedrigere Kosten entnehmen.
- Für Everolimus lassen sich der Lauer-Taxe zum angegebenen Datenstand etwas höhere Kosten entnehmen.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Elacestrant setzt der pU zusätzliche Kosten für die Bestimmung des ESR1-Mutationsstatus mittels Liquid-Biopsy aus Plasma an. Es ist möglich, dass die Bestimmung des ESR1-Mutationsstatus für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der ESR1-Mutationsstatus bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Jedoch fallen für Tamoxifen und Everolimus Kosten für Kontrolluntersuchungen an, wie beispielsweise für die Kontrolle des Blutbildes bei Tamoxifen [21] oder die Überwachung der Nierenfunktion bei Everolimus [24]. Für die übrigen Wirkstoffe stimmt das Vorgehen des pU, keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen, mit den Angaben in den Fachinformationen [19,20,22,23] überein.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Elacestrant Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 123 693,16 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Testung auf die ESR1-Mutation sind hingegen nicht zwingend für alle Patientinnen und Patienten zu veranschlagen (siehe Abschnitt II 2.4).

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Für Letrozol sind die angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel.

Für Anastrozol und Exemestan sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten trotz der etwas abweichenden Kosten der Präparate in der Größenordnung plausibel (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Fulvestrant sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für das 1. Behandlungsjahr trotz der geringen Abweichung vom Lauer-Taxe-Stand vom 01.08.2023 in der Größenordnung plausibel. Für das Folgejahr sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel, da diese exakt dem angegebenen Lauer-Taxe-Stand vom 01.08.2023 entsprechen.

Für Tamoxifen sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten trotz der etwas abweichenden Kosten des Präparates (siehe Abschnitt II 2.3) für die Dosis von 20 mg täglich als untere Grenze in der Größenordnung plausibel. Bei Berücksichtigung der zusätzlich in der Fachinformation [21] angegebenen Dosis von 40 mg entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (siehe Abschnitt II 2.4).

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Everolimus sowie Everolimus + Exemestan sind trotz der etwas abweichenden Kosten der Präparate in der Größenordnung plausibel (siehe Abschnitt II 2.3). Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (siehe Abschnitt II 2.4).

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar <sup>b</sup>
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Elacestrant	postmenopausale Frauen sowie Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens 1 endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist	123 241,08	452,08	0	123 693,16	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind hingegen nicht zwingend für alle Patientinnen und Patienten zu veranschlagen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf</b>						
Tamoxifen	postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens 1 endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist (Fragestellung 1)	71,50	0	0	71,50	Für Letrozol, Anastrozol, Exemestan und Fulvestrant sind die angegebenen Jahrestherapiekosten (in der Größenordnung) plausibel. Für Tamoxifen sind die angegebenen Arzneimittelkosten als untere Grenze plausibel. Bei Veranschlagung einer höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Für Everolimus sowie Everolimus + Exemestan sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Für Tamoxifen und Everolimus fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Anastrozol		178,97	0	0	178,97	
Fulvestrant als Monotherapie		1. Jahr: 4177,68 Folgejahr: 3855,36	0	0	1. Jahr: 4177,68 Folgejahr: 3855,36	
Letrozol		169,29	0	0	169,29	
Exemestan		424,64	0	0	424,64	
Everolimus+ Exemestan <sup>c</sup>		7138,61 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>	7138,61 <sup>d</sup>	
Tamoxifen	Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, deren Erkrankung nach mindestens 1 endokrinen Therapielinie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist (Fragestellung 2)	k. A.				Für die Fragestellung 2 gibt der pU an, dass die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe patientenindividuell unterschiedlich sind. Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten zumindest für Tamoxifen möglich gewesen, da dieser Wirkstoff für die Population der Fragestellung 2 zugelassen ist.
Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analagon		k. A.				
Fulvestrant		k. A.				

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar <sup>b</sup>
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht sich der Kommentar auf die Angaben des pU, die sich auf die Anwendung im Rahmen der Zulassung beschränken. Für einen Teil der Patientinnen und Patienten stellen die Wirkstoffe Fulvestrant, Letrozol und Exemestan (Fragestellung 1) bzw. Fulvestrant und Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogon (Fragestellung 2) eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.</p> <p>c. nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromatasehemmer gekommen ist</p> <p>d. eigene Berechnung: Summe aus den Angaben des pU zu den Kosten für Everolimus (ausschließlich Arzneimittelkosten von 6713,97 €) und Exemestan (ausschließlich Arzneimittelkosten von 424,53 €)</p> <p>CDK: cyclinabhängige Kinase; ER: Östrogenrezeptor; ESR1: Östrogenrezeptor 1; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Dem pU zufolge liegen keine Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation vor. Er geht dennoch davon aus, dass ein größerer Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit Elacestrant behandelt werden, bereits 2 endokrine Therapielinien erhalten hat.

Laut pU wird Elacestrant voraussichtlich größtenteils im ambulanten Bereich eingesetzt werden.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Stemline Therapeutics. Elacestrant (ORSERDU); Stand: September [online]. 2023 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt; Letzte Aktualisierung: 13.09 [online]. 2022. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
3. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland; Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) [online]. 2023 [Zugriff: 07.08.2023]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#\\_refzf2ndo](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#_refzf2ndo).
4. Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018; 13. Ausgabe [online]. 2021 [Zugriff: 20.09.2023]. URL: [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/9042/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?sequence=1](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/9042/krebs_in_deutschland_2021.pdf?sequence=1).
5. Tumorregister München. Mammakarzinom (Frauen); Survival; ICD-10 C50 [online]. 2022 [Zugriff: 20.09.2023]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf).
6. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020; Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016 [online]. 2020 [Zugriff: 09.08.2023]. URL: [https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer\\_krebsbericht\\_2020\\_1.pdf](https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf).
7. Anderson WF, Pfeiffer RM, Wohlfahrt J et al. Associations of parity-related reproductive histories with ER+/- and HER2+/- receptor-specific breast cancer aetiology. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 86-95. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw286>.
8. Howlader N, Altekruse SF, Li CI et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(5). <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju055>.

9. Iwase T, Shrimanker TV, Rodriguez-Bautista R et al. Changes in Overall Survival over Time for Patients with de novo Metastatic Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(11).  
<https://dx.doi.org/10.3390/cancers13112650>.
10. Zundeleovich A, Dadiani M, Kahana-Edwin S 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.
11. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 2022; Stand: Februar/März. 2023.
12. Fietz T, Wilke J, Deryal M et al. Evaluating first-line endocrine-based palbociclib therapy for patients with HR+/HER2-advanced breast cancer in real world. 2022.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Version 4.4, 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 20.09.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf).
14. Allouchery V, Beaussire L, Perdrix A 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.
15. Brett JO, Spring LM, Bardia A et al. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2021; 23(1): 85.  
<https://dx.doi.org/10.1186/s13058-021-01462-3>.
16. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(25): 2961-2968.  
<https://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.67.3061>.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 07.08.2023]. URL:  
[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, metastasiert / lokal rezidiert; in Kombination mit Docetaxel); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-09\\_pertuzumab-trastuzumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-09_pertuzumab-trastuzumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
19. biomo pharma. Fachinformation Anastrozol (anastrozol-biomo) 1 mg Filmtabletten; Stand: Februar [online]. 2021 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/>.

20. Pflieger Arzneimittel. Exemestan (Exestan) 25 mg Filmtabletten; Stand: Dezember [online]. 2020 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. Aliud Pharma. Fachinformation Tamoxifen AL 20; Stand: Juli [online]. 2021 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/>.
22. Hexal. Fachinformation Letrozol (LetroHEXAL) 2,5 mg Filmtabletten; Stand: Januar [online]. 2018 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/>.
23. Medical Valley Invest. Fachinformation Fulvestrant AXiromed 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: Oktober [online]. 2020 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/>.
24. Mylan Germany. Everolimus Mylan Tabletten; Stand: September [online]. 2022 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.