

Elacestrant (Mammakarzinom)

Addendum zum Projekt A23-104
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue background that spans most of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-30

Version: 1.0

Stand: 12.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1766

DOI: 10.60584/A24-30

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Elacestrant (Mammakarzinom) – Addendum zum Projekt A23-104

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.03.2024

Interne Projektnummer

A24-30

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-30>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elacestrant (Mammakarzinom); Addendum zum Projekt A23-104 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-30>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jonas Goretzko
- Deborah Ingenhag-Reister
- Corinna Kiefer
- Philip Kranz
- Veronika Schneck

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Studie EMERALD	2
2.1 Studiencharakteristika.....	2
2.1.1 Patientencharakteristika	3
2.1.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung	6
2.1.3 Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern	6
2.1.4 Folgetherapien	8
2.1.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	9
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	11
2.2.2 Verzerrungspotenzial	14
2.2.3 Ergebnisse.....	16
2.2.4 Subgruppen und Effektmodifikatoren.....	22
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	25
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	25
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	29
2.4 Zusammenfassung.....	31
3 Literatur	35
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	36
Anhang B Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	42
B.1 Mortalität.....	42
B.2 Morbidität.....	43
B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	47
B.4 Nebenwirkungen	50
B.5 Subgruppenanalysen	53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der ESR1-mut-Population sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan	4
Tabelle 2: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan	6
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan	7
Tabelle 4: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan	9
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan	10
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan.....	12
Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan	15
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan	17
Tabelle 9: Subgruppen (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan	23
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan.....	26
Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan	30
Tabelle 12: Elacestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
Tabelle 13: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan.....	37

Tabelle 14: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan.....	38
Tabelle 15: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan	39
Tabelle 16: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan.....	40

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben (ESR1-mut-Population)	42
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	43
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	43
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	44
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	44
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	45
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	45
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	46
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	46
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	47
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	47
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	48
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	48
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	49
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	49
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	50
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs	50
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	51
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs	51

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	52
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs)	52
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „1 vorherige endokrine Therapielinie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium“	53
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „2 vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium“	53
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe „1 vorherige endokrine Therapielinie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium“	54
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe „2 vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium“	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CDK 4/6	Cyclin-abhängige Kinase 4/6
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor
ESR1	Östrogenrezeptor 1
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
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

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.03.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-104 (Elacestrant – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [2] nachgereichten Daten [3,4] zur Gesamtpopulation derer mit Östrogenrezeptor-1(ESR1)-Mutation (ESR1-mut-Population) der Studie EMERALD unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [5].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der Studie EMERALD

Das Ziel der Nutzenbewertung A23-104 [1] war 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 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 ergaben sich 2 Fragestellungen, getrennt nach Geschlecht in Fragestellung 1: postmenopausale Frauen und Fragestellung 2: Männer.

Der pU hat im Dossier die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) EMERALD zum Vergleich von Elacestrant mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan vorgelegt. Die Studie ist für die Nutzenbewertung relevant und wurde für Fragestellung 1 herangezogen. Für Fragestellung 2 lagen keine bewertungsrelevanten Daten vor, da die zulassungsbegründende ESR1-mut-Population der Studie EMERALD keine Männer beinhaltet (siehe [1]).

Im Dossier legte der pU für Fragestellung 1 lediglich eine post hoc gebildete Teilpopulation der ESR1-mut-Population unter Ausschluss von ca. 13 % der Patientinnen vor. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und die Daten wurden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Daten zur vollständigen ESR1-mut Population für Fragestellung 1 nachgereicht, welche im Folgenden für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie EMERALD findet sich in der Dossierbewertung A23-104 [1].

Datenschnitte

Wie in der Dossierbewertung beschrieben liegen folgende 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 06.09.2021
- 2. Datenschnitt vom 08.07.2022
- 3. Datenschnitt vom 02.09.2022

Analog zum Vorgehen des pU wird für die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten und Nebenwirkungen der 2. und für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben der 3. Datenschnitt betrachtet (zu Details siehe [1]).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Dossierbewertung wurde beschrieben, dass für die abschließende Beurteilung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Angaben zu vorherigen Therapien in Relation zur gewählten Therapieoption notwendig sind. Diese legt der pU nicht vor. Der pU gibt im Rahmen der Stellungnahmen allerdings an, dass nur 1 Patientin keinen Wechsel der endokrinen Therapie gemäß Studienprotokoll vollzogen hat und bezieht sich dabei auf 1 Patientin, die nach einer Vorbehandlung mit Fulvestrant eine weitere Fulvestrant-Behandlung erhielt [2]. In der vorliegenden Situation kann daher für den Großteil der Patientinnen von einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen werden.

2.1.1 Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Patientinnen in der bewertungsrelevanten ESR1-mut-Population sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der ESR1-mut-Population sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Elacestrant N ^a = 115	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N ^a = 113
EMERALD		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (12)	62 (12)
Abstammung, n (%)		
Fehlend	21 (18 ^c)	21 (19 ^c)
Asiatisch	5 (4 ^c)	8 (7 ^c)
Schwarz oder afroamerikanisch	4 (3 ^c)	4 (4 ^c)
Weiß/kaukasisch	84 (73 ^c)	80 (71 ^c)
Andere	1 (1 ^c)	0 (0)
Region, n (%)		
Europa	63 (55)	50 (44)
Nordamerika	33 (29)	42 (37)
Asien	10 (9)	16 (14)
Andere	9 (8)	5 (4)
ECOG-PS, n (%)		
0	67 (58)	62 (55)
1	48 (42)	51 (45)
Jahre seit initialer Diagnose, MW (SD)	7,5 (6,5)	8,4 (7,0)
Vorhandensein von viszerale ^d Metastasen, n (%)		
Ja	78 (68)	77 (68)
Nein	37 (32)	36 (32)
Vorherige Therapien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium, n (%)		
Aromatasehemmer	101 (88)	96 (85)
Tamoxifen	9 (8)	9 (8)
CDK 4/6 Inhibitor	115 (100)	113 (100)
Fulvestrant	27 (23)	28 (25)
Immuntherapie	1 (1)	0 (0)
Andere Therapie	0 (0)	4 (4)
Vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium, n (%)		
1	73 (63)	69 (61)
2	42 (37)	44 (39)
Vorherige Chemotherapie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium, n (%)	26 (23 ^c)	32 (28 ^c)
Therapieabbruch, n (%) ^e	110 (96)	106 (94)
Studienabbruch, n (%) ^f	74 (64)	69 (61)

Tabelle 1: Charakterisierung der ESR1-mut-Population sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Elacestrant N ^a = 115	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N ^a = 113
a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan nach Wahl der Ärztin oder des Arztes c. eigene Berechnung d. Viszeral umfasst Lunge, Leber, Gehirn, Pleura und Peritoneum; basierend auf den Angaben zum Zeitpunkt der Randomisierung gemäß IRT. Gemäß den Angaben zu Patientencharakteristika zu Baseline hatten im Interventionsarm 81 (70 %) vs. im Vergleichsarm 84 (74 %) Patientinnen viszerale Metastasen. e. Angaben basieren auf dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (08.07.2022). Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (85 % vs. 88 %), ärztliche Entscheidung (3 % vs. 3 %), UE, Laborabnormalität oder Begleiterkrankung, die eine weitere Therapie ausschließt (3 % vs. 1 %) und Rückzug des Einverständnisses zur weiteren Behandlung (3 % vs. 0 %). f. Angaben basieren auf dem Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (08.07.2022). Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (51 % vs. 49 %) und Rückzug des Einverständnisses (7 % vs. 10 %). CDK 4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology-Performance Status; IRT: Interactive Randomization Technology; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung, UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der Studie EMERALD sind weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen waren im Interventions- bzw. Vergleichsarm im Mittel 63 bzw. 62 Jahre alt und stammten zu über 80 % aus Europa oder Nordamerika. 68 % der Patientinnen waren von viszerale Metastasen betroffen. Gemäß der Einschlusskriterien sollten alle Patientinnen einen Progress während oder infolge einer Vortherapie mit einem CDK 4/6 Inhibitor entweder in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer aufweisen. Dementsprechend haben alle Patientinnen eine Vortherapie mit einem CDK 4/6 Inhibitor erhalten. Der weit überwiegende Teil der Patientinnen hatte als eine vorherige endokrine Therapie bereits Aromatasehemmer bekommen (88 % vs. 85 %) und 23 % vs. 25 % Fulvestrant, jeweils bezogen auf den Interventions- vs. Vergleichsarm. Etwa ein Drittel (37 % im Interventions- vs. 39 % im Vergleichsarm) hatten bereits 2 vorherige endokrine Therapielinien erhalten.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (08.07.2022) hatten in beiden Behandlungsarmen fast alle Patientinnen die Therapie abgebrochen. Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war Krankheitsprogression.

2.1.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 2 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 2: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
EMERALD	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Loss to Follow-Up oder Studienende
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^a
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b
a. Falls die Safety Follow-up-Visite (30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) telefonisch durchgeführt wurde, fand gemäß Studienprotokoll keine Erhebung von Fragebogen zu patientenberichteten Endpunkten statt. b. SUEs, die nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, sollten bis Studienende nachbeobachtet werden EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie EMERALD wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

2.1.3 Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Tabelle 3 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere und mediane Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Elacestrant N = 115	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 113
EMERALD		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	2,9 [0,4; 32,1]	2,8 [0,5; 20,3] ^b 2,1 [0,0; 22,8] ^c
Mittelwert (SD)	5,9 (6,8)	4,2 (3,6) ^b 3,4 (4,4) ^c
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	27,5 ^d [0,5; 38,3] ^e	25,8 ^d [0,03; 37,6] ^e
Mittelwert (SD)	19,0 (k. A.) ^e	16,9 (k. A.) ^e
Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	k. A. ^f	k. A. ^f
Mittelwert (SD)	k. A. ^f	k. A. ^f
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	k. A. ^f	k. A. ^f
Mittelwert (SD)	k. A. ^f	k. A. ^f
Nebenwirkungen ^g		
Median [Min; Max]	3,8 [0,03; 31,4] ^h	2,9 [0,03; 23,8] ^h
Mittelwert (SD)	6,2 (k. A.) ^h	4,1 (k. A.) ^h
a. Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan nach Wahl der Ärztin oder des Arztes b. Angaben beziehen sich auf Patientinnen, die mit Fulvestrant (N = 79) behandelt wurden c. Angaben beziehen sich auf Patientinnen, die mit einem Aromatasehemmer (N = 27) behandelt wurden d. Mediane Nachbeobachtungsdauer berechnet nach inverser Kaplan-Meier-Methode; verstorbene Patientinnen werden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, nicht verstorbene Patientinnen werden zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes als Ereignis gewertet. e. auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis oder Zensierung oder Studienende aller (verstorben und nicht verstorben) Patientinnen berechnet. f. Es liegen keine Angaben vor; zur Erläuterung siehe Fließtext g. Angaben beziehen sich auf die Patientinnen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben („Safety Population“); Elacestrantarm N = 115 vs. Vergleichsarm N = 106. h. Beobachtungsdauer ist definiert als Zeit von der ersten Dosis bis zum Safety-Follow-Up (oder Ausscheiden aus der Studie, falls dieses eher erfolgte). EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Zu den Behandlungsdauern liegen für den Vergleichsarm nur getrennte Angaben zu Patientinnen, die Fulvestrant bzw. Aromatasehemmer bekommen haben vor. Hier zeigt sich,

dass die mediane und mittlere Behandlungsdauer mit einem Aromatasehemmer deutlich kürzer war als mit Fulvestrant und Elacestrant.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben gemäß inverser Kaplan-Meier-Methode beträgt im Interventionsarm 27,5 Monate und im Vergleichsarm 25,8 Monate.

Die Angaben zu den Beobachtungsdauern der Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen im Dossier des pU waren nicht nachvollziehbar. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU plausible Beobachtungsdauern für die Nebenwirkungen nachgereicht, die die Zeit von der ersten Dosis bis zum Safety-Follow-Up (oder Ausscheiden aus der Studie, falls dieses eher erfolgte) abbilden. Demzufolge beträgt die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte zu Nebenwirkungen 3,8 Monate im Interventionsarm und 2,9 Monate im Vergleichsarm.

Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens keine Daten zu den Beobachtungsdauern der Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität vorgelegt. Gemäß Studienprotokoll war die Beobachtungsdauer der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität analog zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant (siehe Abschnitt 2.1.2). Daher wird für diese Endpunkte eine ähnliche Beobachtungsdauer wie für die Nebenwirkungen angenommen.

2.1.4 Folgetherapien

Bezüglich des Einsatzes möglicher Folgebehandlungen gehen keine Vorgaben aus dem Studienprotokoll hervor. Angaben zu Folgetherapien liegen ausschließlich zum 1. Datenschnitt vom 06.09.2021 vor. Tabelle 4 zeigt welche Folgetherapien die Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation bekommen haben.

Tabelle 4: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan

Studie Wirkstoffklasse	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Elacestrant N = 115	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 113
EMERALD (1. Datenschnitt vom 06.09.2021)		
Gesamtrate der Patientinnen mit jeglicher systemischer Therapie, n (%)	83 (72)	90 (80)
Endokrine Therapie	23 (20 ^b)	15 (13 ^b)
zielgerichtete Therapie	6 (5 ^b)	11 (10 ^b)
Chemotherapie	50 (43 ^b)	59 (52 ^b)
Immuntherapie	1 (1 ^b)	0 (0 ^b)
CDK 4/6 Inhibitor	0 (0 ^b)	1 (1 ^b)
Andere	3 (3 ^b)	4 (4 ^b)
a. Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan nach Wahl der Ärztin oder des Arztes b. eigene Berechnung CDK 4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie EMERALD hatte zum 1. Datenschnitt der Großteil der Patientinnen bereits eine Folgetherapie erhalten. Der Anteil an Patientinnen mit systemischer Folgetherapie im Interventionsarm war etwas niedriger als im Kontrollarm (72 % vs. 80 %). Am häufigsten war die Folgetherapie eine Chemotherapie (43 % vs. 52 %), gefolgt von einer endokrinen Therapie (20 % vs. 13 %).

2.1.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 5 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
EMERALD	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
a. Relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patientinnen, die vor der 1. Behandlung mit der Studienmedikation die Studie abgebrochen haben: 0 (0 %) im Elacestrant-Arm bzw. 7 (6,2 %) im Vergleichsarm. Von diesen 7 Patientinnen hatten 6 (8,7 %) Patientinnen 1 vorherige endokrine Therapielinie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium und 1 (2,3 %) Patientin 2 vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium erhalten.							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EMERALD als hoch eingestuft, da zwischen den beiden Studienarmen ein relevanter Unterschied (6,2 Prozentpunkte; 0 Patientinnen im Interventionsarm und 7 Patientinnen im Vergleichsarm) im Anteil der Patientinnen, die die Studie bereits vor der 1. Gabe der Studienmedikation abgebrochen haben, besteht. Daraus resultiert bei der Auswertung aller Endpunkte ein hoher Unterschied im Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte). Aus den Angaben des pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens geht hervor, dass von diesen 7 Patientinnen des Kontrollarms 6 Patientinnen 1 vorherige endokrine Therapielinie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium hatten (8,7 % dieser Subgruppe im Kontrollarm) und 1 Patientin 2 vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium (2,3 % dieser Subgruppe im Kontrollarm). Die Verteilung der fehlenden Patientinnen in den Auswertungen wird im Rahmen der Subgruppenanalysen getrennt nach 1 vs. 2 endokriner Vortherapien bei der Aussagesicherheit entsprechend berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.4)

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4 A seines Dossiers an, dass die Ergebnisse der Studie EMERALD auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien, wobei er sich auf die im Dossier vorgelegte Population bezieht. Die Studienpopulation entspricht aus Sicht des pU hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland

und der geringe Anteil an Männern in der Studie EMERALD spiegele die Versorgungsrealität in Deutschland wider.

Der pU beschreibt, dass hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika kaum Daten für die Zielpopulation in Deutschland vorlägen, jedoch davon ausgegangen werden könne, dass auch die krankheitsspezifischen Charakteristika im Wesentlichen denen der Patientinnen in Deutschland entsprechen. Auch die Behandlung im Vergleichsarm entspricht gemäß des pU der deutschen Versorgungsrealität und decke die als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung benannten Optionen sehr gut ab.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^b
EMERALD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala								

Anmerkungen zu Endpunkten und der Stellungnahme des pU

Diskrepanz in der Beurteilung der Progressionsereignisse

In der Dossierbewertung [1] wurde mit Verweis auf den European Public Assessment Report (EPAR) [6] beschrieben, dass sich bereits zum 1. Datenschnitt in der Studie EMERALD die Bewertung der Progression durch die Prüferinnen und Prüfer deutlich von der retrospektiv durchgeführten, verblindeten Bewertung unterschied und sich diesbezüglich auch Unterschiede zwischen dem Interventions- und dem Vergleichsarm zeigten. Diese Diskrepanz konnte auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht plausibel erläutert werden.

Eine diskrepante Beurteilung der Progression hat potenziell einen verzerrenden Effekt auf die Ergebnisse anderer Endpunkte, da die Entscheidung zum Verbleib unter der Therapie von der Einschätzung der Progression durch die Prüferinnen und Prüfer abhing. Im vorliegenden Fall ist die Diskrepanz allerdings vom Umfang her nicht so groß, als dass von einem relevanten verzerrenden Effekt ausgegangen wird. Es ergibt sich keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte Auswertungen zur ESR1-mut-Population zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 und um mindestens 15 Punkte für die EQ-5D VAS in Form von Ereigniszeitanalysen vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU legt allerdings weiterhin keine korrekt berechneten Rücklaufquoten vor. Die Anzahl der erwarteten Rückläufe sollte zum jeweiligen Zeitpunkt der Anzahl aller Patientinnen entsprechen, die bis zu diesem Zeitpunkt nicht verstorben sind. Trotz dieser Unsicherheit bezüglich der Rücklaufquoten werden die Auswertungen in der vorliegenden Datensituation zur Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

UEs, SUEs und schwere UEs

Für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs legt der pU in Modul 4 A – neben Auswertungen unter Berücksichtigung aller UEs – auch Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor. Als erkrankungsbezogene Ereignisse stuft er alle Ereignisse der Systemorganklasse (SOC) Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ein. In der ESR1-mut-Population sind in dieser SOC 4 Ereignisse (davon 2 bei ein- und derselben Patientin) in den folgenden bevorzugten Begriffen (PTs) aufgetreten: Brustkrebs mit Metastasen, Krebsschmerzen, Tumorschmerzen. In der vorliegenden Datensituation werden die Auswertungen inklusive der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) herangezogen. Dies ist zum einen darin begründet, dass gemäß Studienprotokoll bereits vorgesehen war, Ereignisse, die eindeutig auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UEs zu erfassen. Zum anderen unterscheiden sich die Effektschätzungen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse nur geringfügig von jenen mit erkrankungsbezogenen Ereignissen.

Patient-reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)

Gemäß Studienprotokoll wurden in der Studie EMERALD Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE zur deskriptiven Darstellung erhoben. Insgesamt stellt das System PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar. Das System umfasst insgesamt 78 symptomatische unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Systems, die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden. Der Auswahlprozess sollte a priori geplant und transparent durchgeführt werden. Die Auswahl der einzelnen symptomatischen UEs muss nachvollziehbar sein, z. B. die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der Wirkstoffe im Interventions- und Kontrollarm. Zur ausführlichen Beschreibung des PRO-CTCAE Systems siehe die entsprechenden Ausführungen in der Nutzenbewertung A20-87 [7].

Der pU legt in Anhang 4 G zu Modul 4 A deskriptive Auswertungen zu folgenden symptomatischen UEs vor, die er selber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht: Bauchschmerzen, Angst, Kurzatmigkeit, Husten, Appetitmangel, Mutlosigkeit, Schwindel, Müdigkeit, Schmerzen, Kopfschmerzen, Sodbrennen, Hitzewallungen, unerwartetes oder starkes Schwitzen während des Tages oder der Nacht (nicht in Verbindung mit Hitzewallungen), Probleme beim Schlafen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit, Traurigkeit, geschwollene Arme oder Beine, Erbrechen.

Die Auswahl der symptomatischen UEs wurde nicht im Studienprotokoll oder Statistischen Analyseplan der Studie a priori geplant und Angaben zu seinem Vorgehen, beispielsweise zur Recherche oder der Art der gesichteten Dokumente, macht der pU nicht. Aus dem Studienbericht geht lediglich hervor, dass es sich bei den ausgewählten symptomatischen UEs um solche handelt, die häufig bei Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom berichtet werden und / oder häufig in vorangegangenen Studien zu Elacestrant berichtet wurden. Aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses und der nicht nachvollziehbaren Auswahl der Items zur Abbildung der symptomatischen UEs wird der Endpunkt PRO-CTCAE, wie auch vom pU selbst, nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^b
EMERALD	H	H ^c	H ^{c, d, e}	H ^{c, d, e}	H ^{c, d, e}	H ^{c, e}	H ^{c, e}	H ^{c, d}	H ^{c, d, e}
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen (SOC, schwere UEs). c. endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (außer spezifische UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie (Abbruch wegen UEs) e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala									

Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt (siehe Abschnitt 2.1.5).

Abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs ist für die Ergebnisse zu allen Endpunkten das hohe Verzerrungspotenzial zusätzlich darin begründet, dass die Endpunkte aus potenziell informativen Gründen unvollständig beobachtet wurden. Des Weiteren liegt bei den Ergebnissen zu den Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Abbruch wegen UEs, sowie dem spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch vor.

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit

Auf Basis der verfügbaren Informationen können zunächst für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ist ausschließlich durch das hohe endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial begründet, welches auf dem relevanten Unterschied von nicht in die Auswertung eingehenden Patientinnen zwischen den Behandlungsgruppen basiert (siehe Tabelle 7). In verschiedenen Subgruppen, kann dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen jedoch größer oder kleiner sein. In der vorliegenden Datensituation zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium, dass nur 1 (2,3 %) Patientin nicht in die Auswertung eingeht. Der Unterschied von nicht in die Auswertung eingehenden Patientinnen zwischen den Behandlungsgruppen ist somit < 5 %. Damit liegt für diese Subgruppe für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial vor und es kann maximal ein Hinweis, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse der ESR1-mut-Population zum Vergleich von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan 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 zusammen. Die Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und allen Abbrüchen wegen UEs befinden sich in Anhang A des vorliegenden Addendums. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B abgebildet.

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
EMERALD					
Mortalität (3. Datenschnitt vom 02.09.2022)					
Gesamtüberleben	115	24,2 [20,5; 28,7] 61 (53,0)	113	23,5 [15,6; 29,9] 60 (53,1)	0,90 [0,63; 1,30]; 0,582
Morbidität (2. Datenschnitt vom 08.07.2022)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^d)					
Fatigue	115	1,5 [1,0; 2,0] 59 (51,3)	113	1,5 [1,0; 2,8] 55 (48,7)	0,87 [0,59; 1,27]; 0,462
Übelkeit / Erbrechen	115	1,1 [1,0; 1,9] 61 (53,0)	113	2,1 [1,9; 3,3] 31 (27,4)	1,46 [0,94; 2,31]; 0,101
Schmerzen	115	1,9 [1,0; 2,8] 66 (57,4)	113	1,9 [1,0; 2,8] 48 (42,5)	1,09 [0,74; 1,62]; 0,659
Dyspnoe	115	3,1 [1,9; 8,3] 37 (32,2)	113	2,8 [1,9; 3,8] 39 (34,5)	0,74 [0,47; 1,18]; 0,233
Schlaflosigkeit	115	4,0 [2,0; 8,5] 45 (39,1)	113	2,0 [1,9; 2,9] 44 (38,9)	0,74 [0,48; 1,14]; 0,178
Appetitverlust	115	2,3 [1,8; 4,7] 51 (44,3)	113	3,9 [2,8; 6,3] 25 (22,1)	1,84 [1,12; 3,11]; 0,018
Verstopfung	115	4,9 [2,8; 8,4] 33 (28,7)	113	3,0 [2,8; 4,7] 34 (30,1)	0,72 [0,44; 1,18]; 0,172
Diarrhö	115	8,3 [2,3; n. b.] 32 (27,8)	113	3,4 [2,8; 5,9] 26 (23,0)	0,97 [0,57; 1,68]; 0,901
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^e)	115	8,3 [4,8; n. b.] 37 (32,2)	113	10,3 [5,9; n. b.] 31 (27,4)	0,93 [0,57; 1,52]; 0,751
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (2. Datenschnitt vom 08.07.2022)					
EORTC QLQ-C30 ^f					
globaler Gesundheitsstatus	115	3,7 [2,3; 6,5] 54 (47,0)	113	2,1 [1,5; 4,7] 39 (34,5)	0,75 [0,49; 1,17]; 0,190
körperliche Funktion	115	2,8 [1,9; 4,7] 49 (42,6)	113	2,8 [1,9; 4,7] 36 (31,9)	0,96 [0,62; 1,51]; 0,916

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Rollenfunktion	115	1,9 [1,0; 3,9] 62 (53,9)	113	2,8 [1,9; 5,9] 35 (31,0)	1,23 [0,81; 1,89]; 0,347
emotionale Funktion	115	6,5 [2,8; 8,4] 40 (34,8)	113	2,9 [2,8; 5,9] 30 (26,5)	0,88 [0,53; 1,48]; 0,627
kognitive Funktion	115	4,0 [2,3; 8,3] 46 (40,0)	113	2,8 [2,2; 3,5] 35 (31,0)	0,99 [0,62; 1,60]; 0,944
soziale Funktion	115	3,9 [1,9; 6,6] 49 (42,6)	113	2,2 [1,0; 3,0] 42 (37,2)	0,78 [0,50; 1,22]; 0,267
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt vom 08.07.2022)					
UEs (ergänzend dargestellt)	115	0,3 [0,1; 0,5] 105 (91,3)	106	0,5 [0,3; 0,5] 92 (86,8)	–
SUEs	115	n. e. 14 (12,2)	106	n. e. 12 (11,3)	0,85 [0,39; 1,88]; 0,678 ^g
schwere UEs ^h	115	n. e. 33 (28,7)	106	13,1 [13,1; n. b.] 24 (22,6)	1,11 [0,66; 1,90]; 0,701 ^g
Abbruch wegen UEs	115	n. e. 6 (5,2)	106	n. e. 4 (3,8)	1,28 [0,36; 5,03]; 0,701 ^g
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	115	1,8 [1,0; 2,7] 75 (65,2)	106	n. e. [5,9; n. b.] 33 (31,1)	2,56 [1,71; 3,92]; < 0,001 ^g
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^h)	115	n. e. 10 (8,7)	106	n. e. 1 (0,9)	7,41 [1,40; 136,55]; 0,026 ^g

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	Patientinnen mit Ereignis n (%)		Patientinnen mit Ereignis n (%)		
a. Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan nach Wahl der Ärztin oder des Arztes					
b. Bei den Endpunkten zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden zwar formal 113 Patientinnen in die Auswertung eingeschlossen, da aber 7 Patientinnen bereits vor Gabe der ersten Studienmedikation ihr Einverständnis zurückgezogen haben, wird davon ausgegangen, dass sie zu Baseline zensiert wurden und damit ohne Informationen in die Auswertung eingehen.					
c. Wenn nicht anders angegeben, HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Vorbehandlung mit Fulvestrant und Vorhandensein von viszeralen Metastasen; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test					
d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).					
e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).					
f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).					
g. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test					
h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können zunächst für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben kann in der Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium maximal ein Hinweis, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.2.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium vor (siehe Tabelle 9). Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan bei Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien. Für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels des EORTC QLQ-C30 erfasst. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte der Symptomatik beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen.

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elacestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan.

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien vor (siehe Tabelle 9). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan bei Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie. Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

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

Behandlungsgruppen. Daraus ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die VAS des EQ-5D, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden anhand des Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für alle Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elacestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Elacestrant im

Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan.

2.2.4 Subgruppen und Effektmodifikatoren

Für das vorliegende Addendum werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja vs. nein)
- Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium (1 vs. 2)
- Bilaterale Ovariectomie (ja vs. nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen befinden sich in Anhang B.5.

Tabelle 9: Subgruppen (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Elacestrant		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
EMERALD						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium						
1	73	24,2 [18,3; 31,9] 38 (52,1)	69	29,9 [21,3; n. b.] 29 (42,0)	1,34 [0,82; 2,21]	0,239
2	42	26,3 [19,8; 33,0] 23 (54,8)	44	15,6 [12,2; 19,8] 31 (70,5)	0,50 [0,28; 0,852]	0,010
Gesamt					Interaktion:	0,008 ^d
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^e)						
Schlaflosigkeit						
Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium						
1	73	6,5 [2,3; 12,8] 25 (34,2)	69	1,5 [1,0; 2,8] 29 (42,0)	0,43 [0,25; 0,75]	0,002
2	42	1,9 [0,9; 19,1] 20 (47,6)	44	2,8 [2,0; n. b.] 15 (34,1)	1,41 [0,71; 2,84]	0,309
Gesamt					Interaktion:	0,012 ^d
a. Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan nach Wahl der Ärztin oder des Arztes						
b. Effekt und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell						
c. p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test						
d. p-Wert aus Interaktionstest aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell						
e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).						
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium vor. Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Elacestrant. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan bei Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien. Für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium vor. Für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Elacestrant. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan bei Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie. Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Anmerkung zum Merkmal bilaterale Ovariectomie

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. Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie EMERALD wurden auch Patientinnen mit bilateraler Ovariectomie in die Studie eingeschlossen. In der ESR1-mut-Population sind 46 Patientinnen (20,2 %) enthalten, die aufgrund einer bilateralen Ovariectomie als postmenopausal eingeschlossen wurden. Zur Einschätzung des Einflusses dieser Patientinnen auf die Ergebnisse legt der pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Subgruppenanalysen vor. Hierbei zeigte sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal bilaterale Ovariectomie.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 10).

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Schlaflosigkeit und Appetitverlust (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Schlaflosigkeit und Appetitverlust liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte Schlaflosigkeit und Appetitverlust werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium		
1	24,2 vs. 29,9 1,34 [0,82; 2,21] p = 0,239	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
2	26,3 vs. 15,6 0,50 [0,28; 0,852] p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	1,5 vs. 1,5 0,87 [0,59; 1,27] p = 0,462	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen	1,1 vs. 2,1 1,46 [0,94; 2,31] p = 0,101	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	1,9 vs. 1,9 1,09 [0,74; 1,62] p = 0,659	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	3,1 vs. 2,8 0,74 [0,47; 1,18] p = 0,233	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium		

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
1	6,5 vs. 1,5 0,43 [0,25; 0,75] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
2	1,9 vs. 2,8 1,41 [0,71; 2,84] p = 0,309	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	2,3 vs. 3,9 1,84 [1,12; 3,11] 0,54 [0,32; 0,89] ^d p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Verstopfung	4,9 vs. 3,0 0,72 [0,44; 1,18] p = 0,172	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	8,3 vs. 3,4 0,97 [0,57; 1,68] p = 0,901	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung	8,3 vs. 10,3 0,93 [0,57; 1,52] p = 0,751	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	3,7 vs. 2,1 0,75 [0,49; 1,17] p = 0,190	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	2,8 vs. 2,8 0,96 [0,62; 1,51] p = 0,916	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	1,9 vs. 2,8 1,23 [0,81; 1,89] p = 0,347	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
emotionale Funktion	6,5 vs. 2,9 0,88 [0,53; 1,48] p = 0,627	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	4,0 vs. 2,8 0,99 [0,62; 1,60] p = 0,944	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	3,9 vs. 2,2 0,78 [0,50; 1,22] p = 0,267	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. 0,85 [0,39; 1,88] p = 0,678	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	n. e. vs. 13,1 1,11 [0,66; 1,90] p = 0,701	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. 1,28 [0,36; 5,03]; p = 0,701	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	1,8 vs. n. e. 2,56 [1,71; 3,92] 0,39 [0,26; 0,58] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 Höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. 7,41 [1,40; 136,55] 0,14 [0,01; 0,72] ^d p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
a. Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan nach Wahl der Ärztin oder des Arztes b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI ₀) d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens		

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 11 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ■ Gesamtüberleben: ▫ 2 vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ■ Schlaflosigkeit: ▫ 1 vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ■ Appetitverlust: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Elacestrant im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum von bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (siehe 2.1.2).

Beim Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium vor. Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien zeigt sich ein Hinweis auf einen

beträchtlichen Zusatznutzen, für die Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie ergibt sich kein Zusatznutzen.

Bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen zeigt sich in der Subgruppe der Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Endpunkt Schlaflosigkeit.

Den positiven Effekten stehen negative Effekte für die gesamte ESR1-mut-Population gegenüber: für den Endpunkt Appetitverlust ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß gering. In den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen bzw. nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigen sich für die Endpunkte Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts negative Effekte vom Ausmaß erheblich bzw. beträchtlich.

Aufgrund der Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben wird der Zusatznutzen getrennt für Patientinnen mit 1 bzw. 2 vorherigen endokrinen Therapielinien abgeleitet. Die beschriebenen negativen Effekte stellen den Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien nicht infrage. Bei Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie überwiegen weder die Vor- noch die Nachteile.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elacestrant im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan. Für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Elacestrant aus der Dossierbewertung A23-104 für Fragestellung 1: postmenopausale 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. Für Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan. Für Patientinnen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium ist der Zusatznutzen weiterhin nicht belegt.

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Elacestrant aus der Dossierbewertung A23-104 für Fragestellung 2 nicht. Für Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist, ist ein Zusatznutzen von Elacestrant weiterhin nicht belegt.

Die nachfolgende Tabelle 12 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Elacestrant unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-104 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 12: Elacestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	postmenopausale Frauen ^b 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 ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf ^d : ▪ Tamoxifen ▪ Anastrozol ▪ Fulvestrant^e als Monotherapie ▪ Letrozol^e ▪ Exemestan^e ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromatasehemmer gekommen ist).	Patientinnen mit ▪ 1 vorherigen endokrinen Therapielinie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium: Zusatznutzen nicht belegt ▪ 2 vorherigen endokrinen Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
2	Männer ^f 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 ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung eines Wechsels der endokrinen Therapie auf ^d : ▪ Tamoxifen^f ▪ Aromatasehemmer^f in Kombination mit einem GnRH-Analogon ▪ Fulvestrant^f	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 12: Elacestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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. 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 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 mit genomischer BRCA1/2-Mutation, für die eine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt, eine Behandlung mit Elacestrant nicht angezeigt ist. d. Es wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die in der vorausgegangenen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattfindet. 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. f. Die Wirkstoffe Tamoxifen, Fulvestrant sowie Aromatasehemmer + GnRH-Analogon 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-Analogon gegenüber Tamoxifen regelhaft vorzuziehen. Somit erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zulassungsüberschreitende Anwendung der voranstehend genannten Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. 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			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elacestrant (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-104>.
2. Stemline Therapeutics. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1705: Elacestrant (Mammakarzinom). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1007/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. 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 (EMERALD); study NCT03778931; Zusatzanalysen: Ergänzende Unterlagen aus der Studie EMERALD [unveröffentlicht]. 2024.
4. 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 (EMERALD); study NCT03778931; Zusatzanalysen: Nachreichung zur Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2024.
5. Stemline Therapeutics. Elacestrant (ORSERDU); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 08.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1007/#dossier>.
6. 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.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 13: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Elacestrant N = 115	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c N = 106
EMERALD		
Gesamtrate UEs	105 (91,3)	92 (86,8)
Blood and lymphatic system disorders	18 (15,7)	18 (17,0)
Anaemia	12 (10,4)	11 (10,4)
Gastrointestinal disorders	75 (65,2)	33 (31,1)
Constipation	12 (10,4)	8 (7,5)
Diarrhoea	18 (15,7)	13 (12,3)
Dyspepsia	13 (11,3)	3 (2,8)
Nausea	40 (34,8)	19 (17,9)
Vomiting	22 (19,1)	10 (9,4)
General disorders and administration site conditions	45 (39,1)	44 (41,5)
Asthenia	11 (9,6)	9 (8,5)
Fatigue	20 (17,4)	21 (19,8)
Infections and infestations	28 (24,3)	15 (14,2)
Investigations	34 (29,6)	37 (34,9)
Alanine aminotransferase increased	6 (5,2)	13 (12,3)
Aspartate aminotransferase increased	12 (10,4)	15 (14,2)
Metabolism and nutrition disorders	25 (21,7)	9 (8,5)
Decreased appetite	20 (17,4)	8 (7,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	53 (46,1)	46 (43,4)
Arthralgia	23 (20,0)	19 (17,9)
Back pain	16 (13,9)	9 (8,5)
Musculoskeletal pain	5 (4,3)	10 (9,4)
Pain in extremity	10 (8,7)	5 (4,7)
Nervous system disorders	30 (26,1)	25 (23,6)
Headache	15 (13,0)	11 (10,4)
Psychiatric disorders	23 (20,0)	13 (12,3)
Insomnia	13 (11,3)	7 (6,6)
Reproductive system and breast disorders	12 (10,4)	3 (2,8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (18,3)	17 (16,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	21 (18,3)	6 (5,7)
Vascular disorders	15 (13,0)	10 (9,4)
Hot flush	11 (9,6)	8 (7,5)

Tabelle 13: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Elacestrant N = 115	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c N = 106
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen c. Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan nach Wahl der Ärztin oder des Arztes MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Elacestrant N = 115	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c N = 106
EMERALD		
Gesamtrate SUEs	14 (12,2)	12 (11,3)
Infections and infestations	3 (2,6)	7 (6,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen c. Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan nach Wahl der Ärztin oder des Arztes MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 15: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Elacestrant N = 115	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c N = 106
EMERALD		
Gesamtrate schwere UEs	33 (28,7)	24 (22,6)
Blood and lymphatic system disorders	4 (3,5)	7 (6,6)
Gastrointestinal disorders	8 (7,0)	5 (4,7)
Infections and infestations	3 (2,6)	6 (5,7)
Investigations	12 (10,4)	11 (10,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (8,7)	1 (0,9)
a Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen c. Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan nach Wahl der Ärztin oder des Arztes CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 16: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Elacestrant N = 115	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 106
EMERALD		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	6 (5,2)	4 (3,8)
Gastrointestinal disorders	2 (1,7)	1 (0,9)
Abdominal pain	1 (0,9)	1 (0,9)
Nausea	1 (0,9)	0 (0)
Vomiting	1 (0,9)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	1 (0,9)	0 (0)
Fatigue	1 (0,9)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	1 (0,9)	0 (0)
Cholecystitis acute	1 (0,9)	0 (0)
Investigations	1 (0,9)	2 (1,9)
Alanine aminotransferase increased	0 (0)	2 (1,9)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0)	2 (1,9)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0,9)	1 (0,9)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0,9)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	2 (1,7)	0 (0)
Decreased appetite	2 (1,7)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (1,7)	2 (1,9)
Arthralgia	1 (0,9)	0 (0)
Back pain	1 (0,9)	0 (0)
Bone lesion	0 (0)	1 (0,9)
Flank pain	0 (0)	1 (0,9)
Neck pain	1 (0,9)	0 (0)
Pathological fracture	1 (0,9)	0 (0)
Nervous system disorders	1 (0,9)	0 (0)
Headache	1 (0,9)	0 (0)
Paraesthesia	1 (0,9)	0 (0)
Psychiatric disorders	1 (0,9)	0 (0)
Depression	1 (0,9)	0 (0)
Insomnia	1 (0,9)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0,9)	0 (0)
Pulmonary embolism	1 (0,9)	0 (0)

Tabelle 16: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Elacestrant vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol und Exemestan (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Elacestrant N = 115	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 106
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen		
b. Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan nach Wahl der Ärztin oder des Arztes		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

B.1 Mortalität

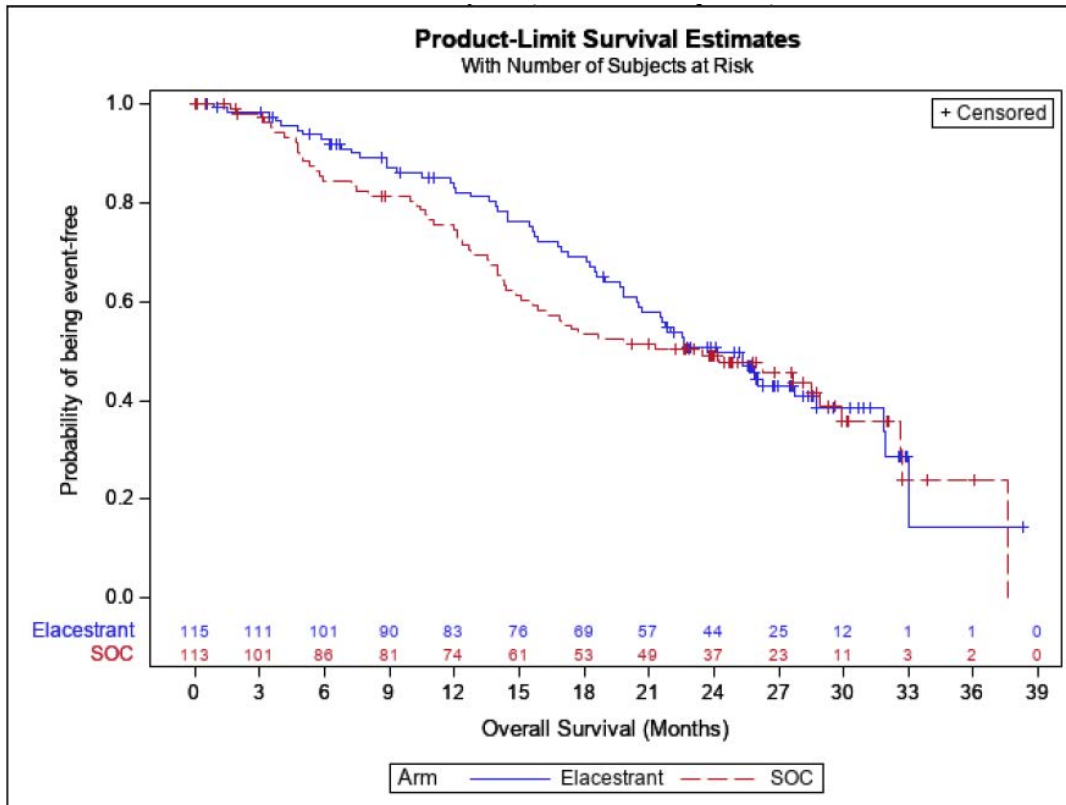


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben (ESR1-mut-Population)

B.2 Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

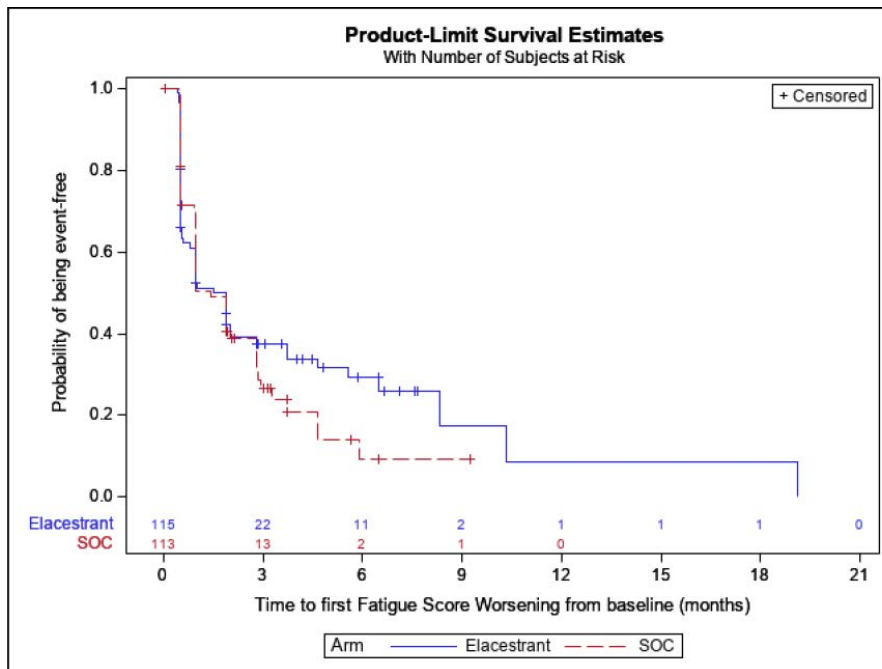


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

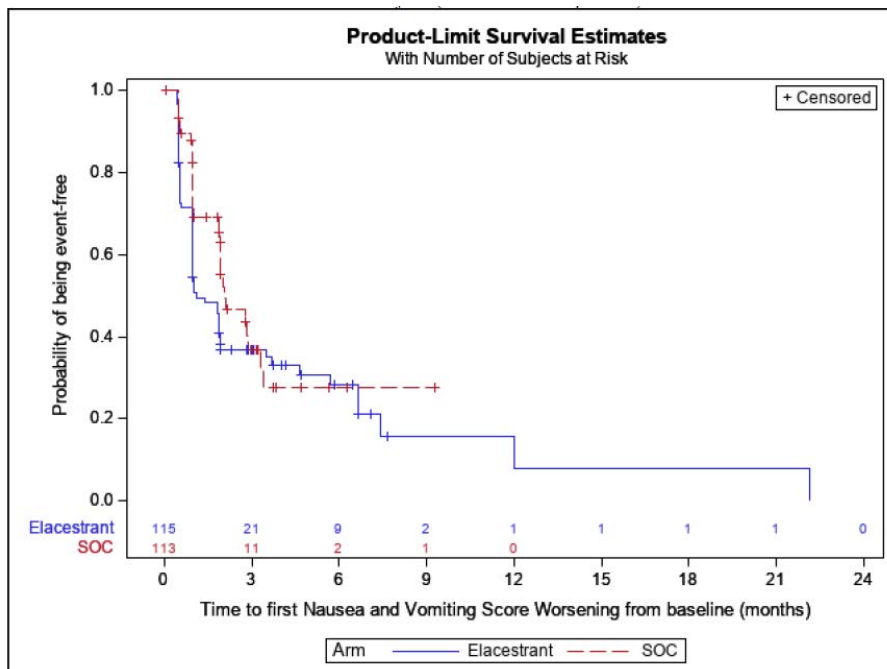


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

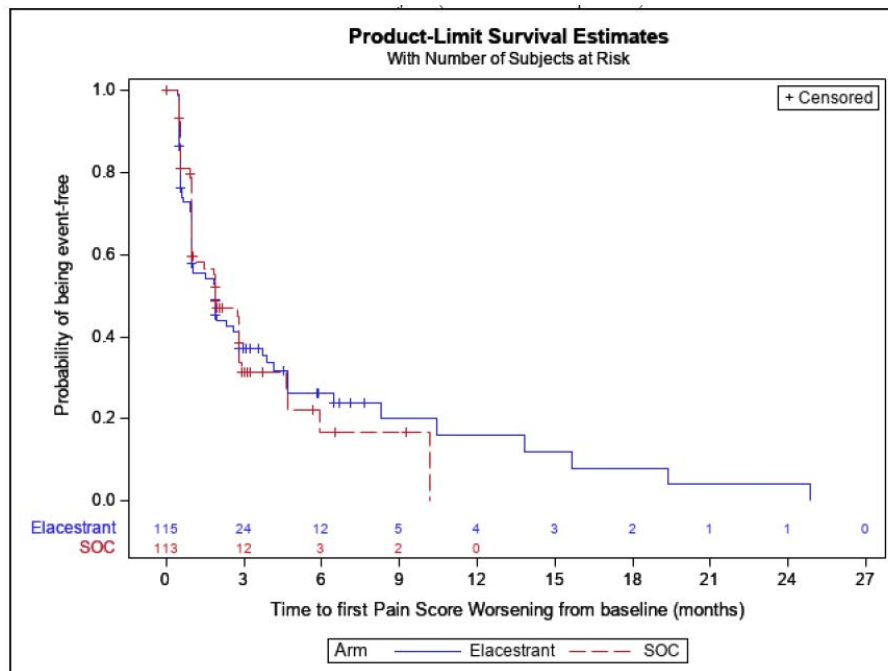


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

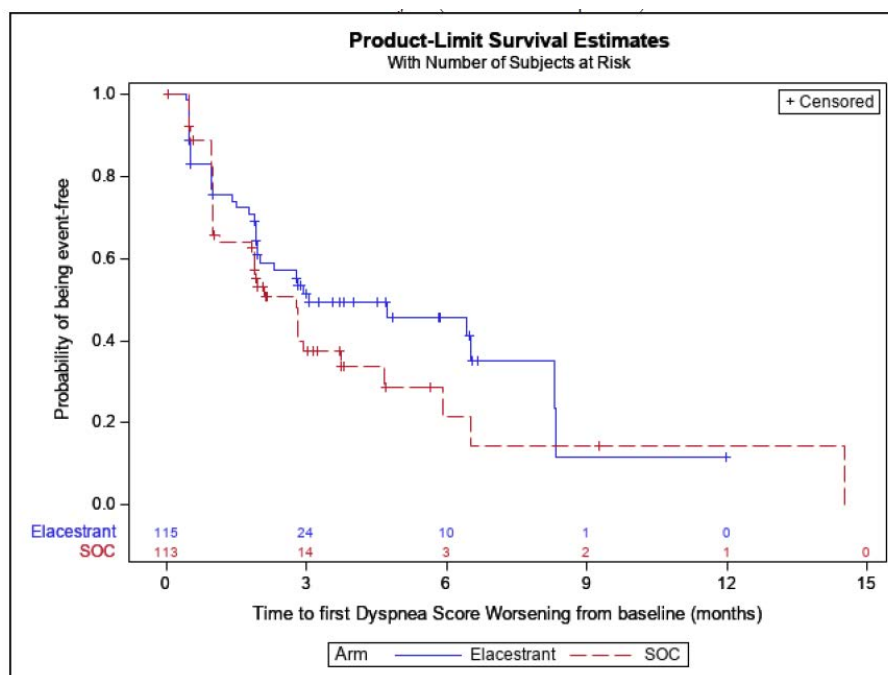


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

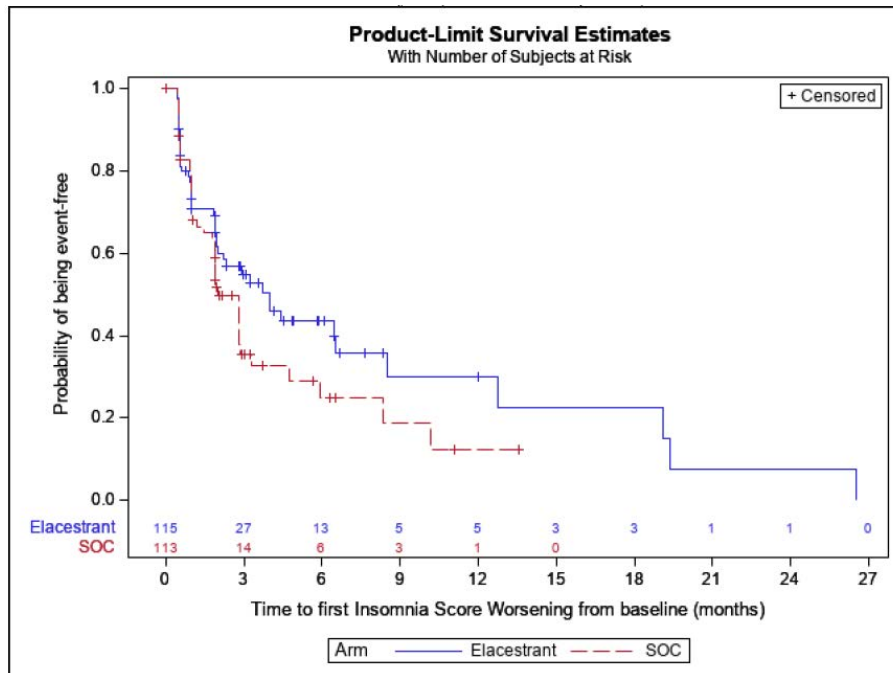


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

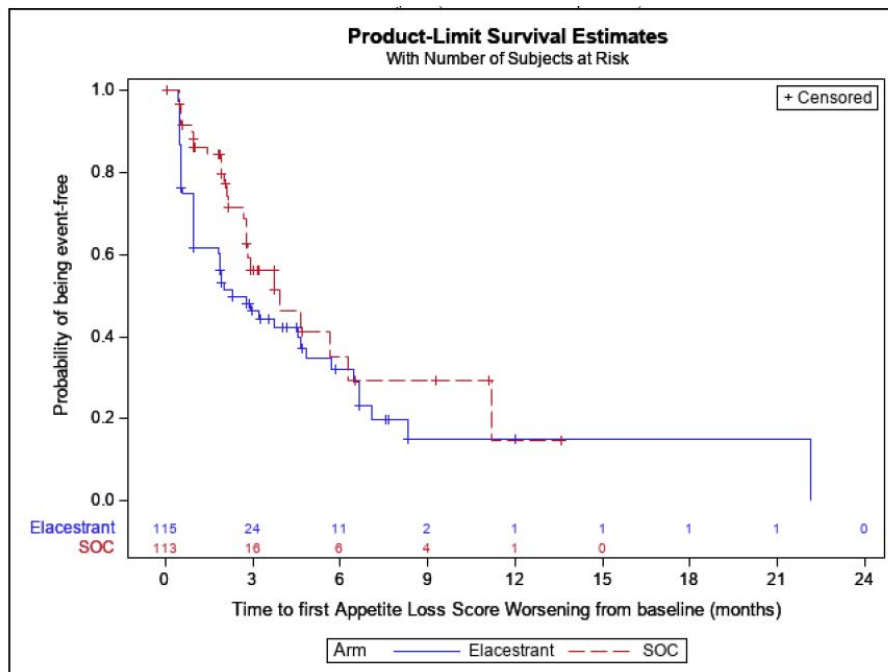


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

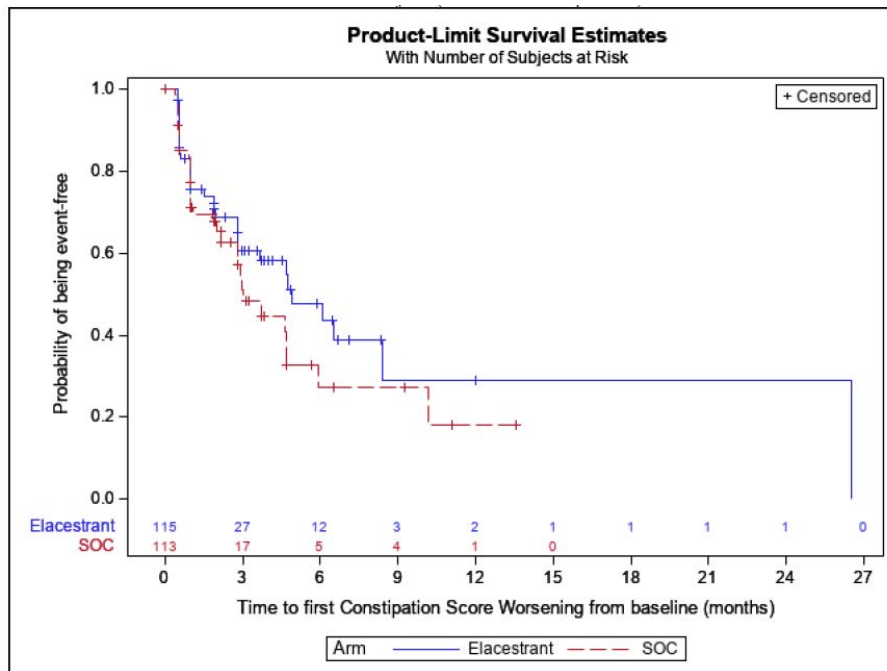


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

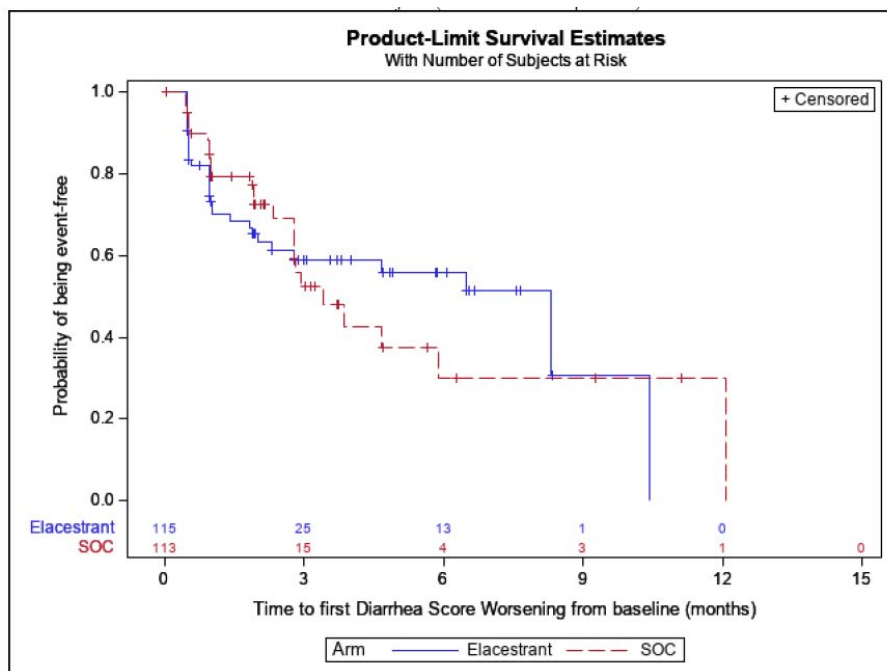


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

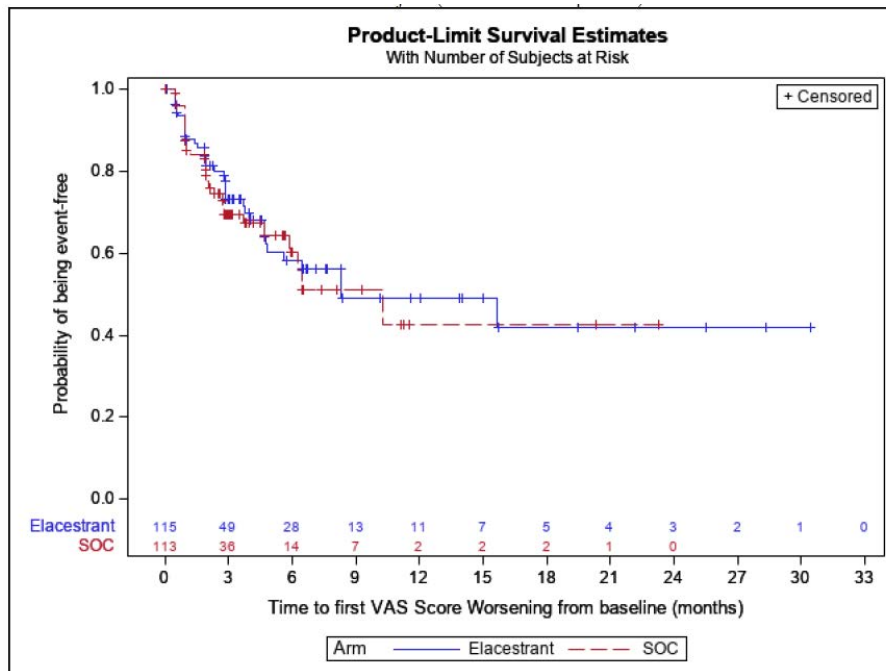


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)

B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

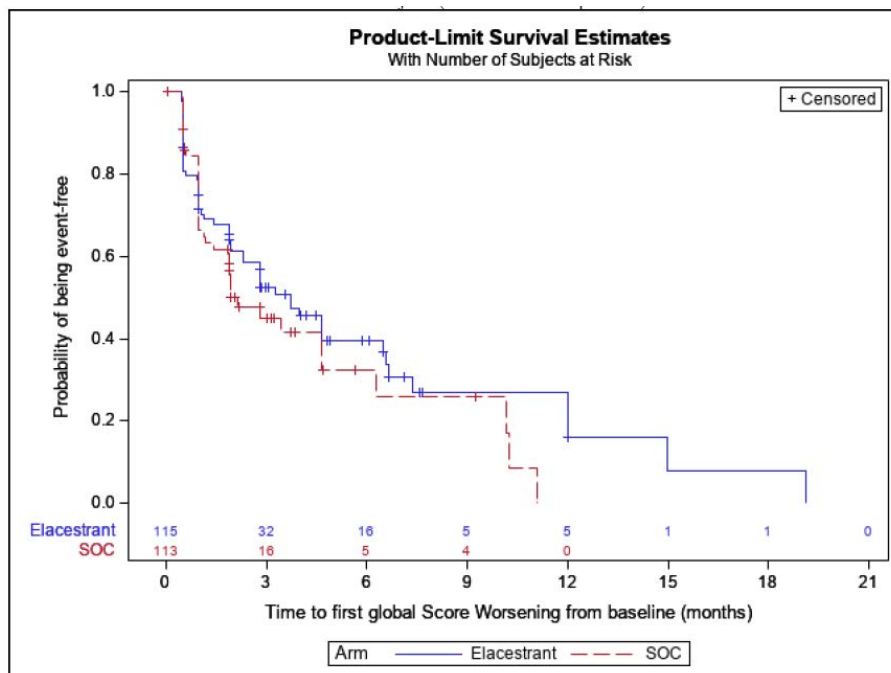


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

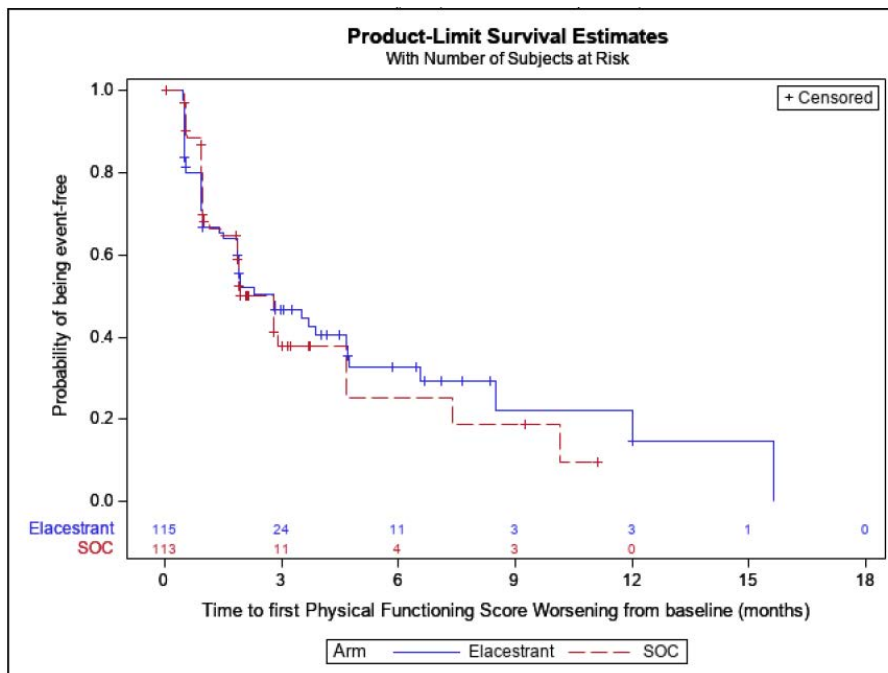


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

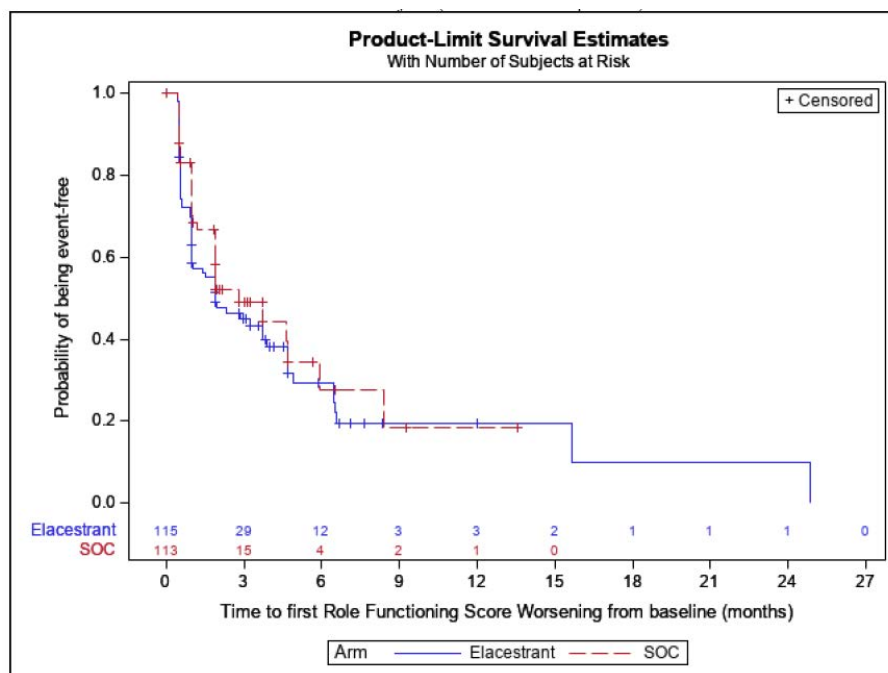


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

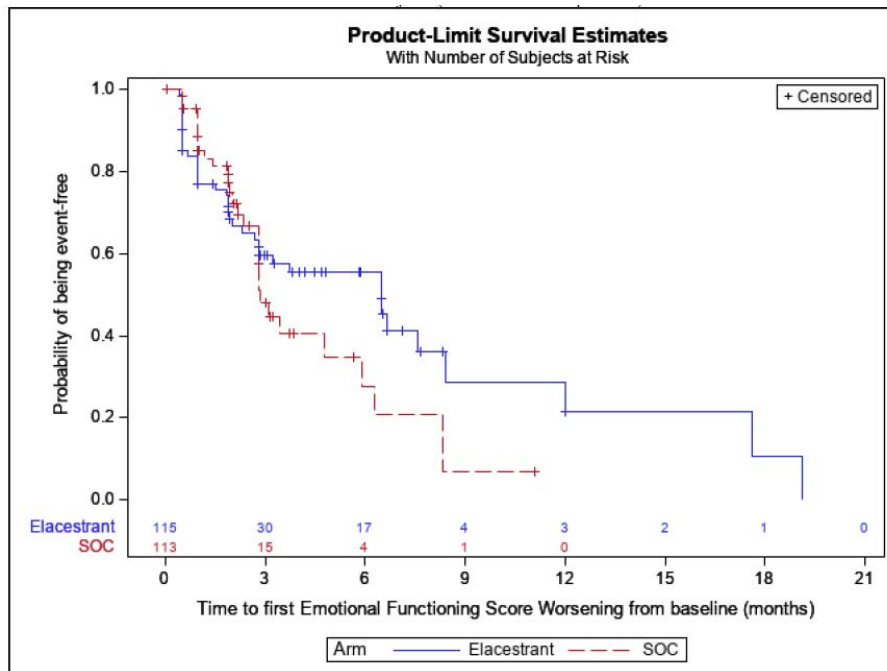


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

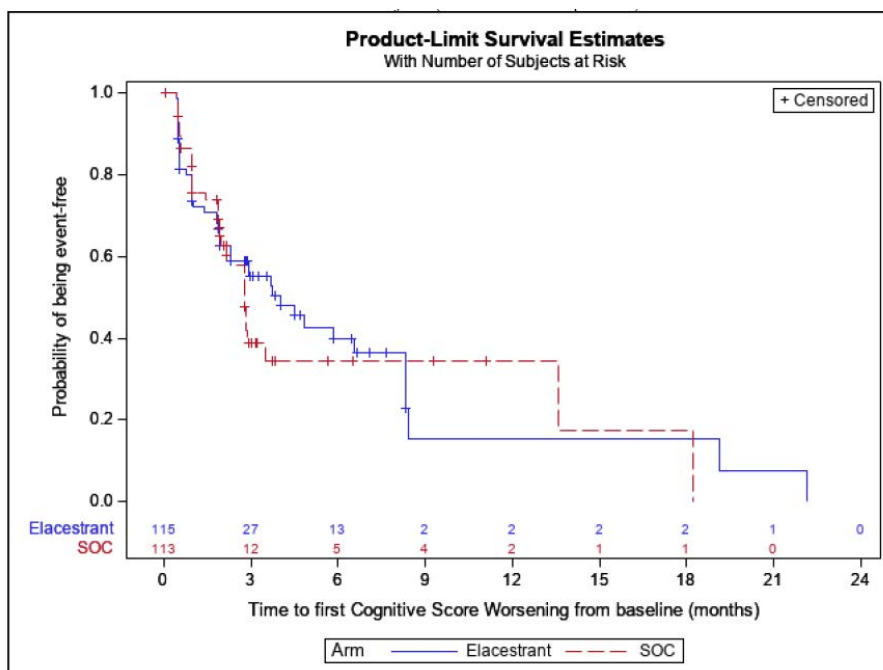


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

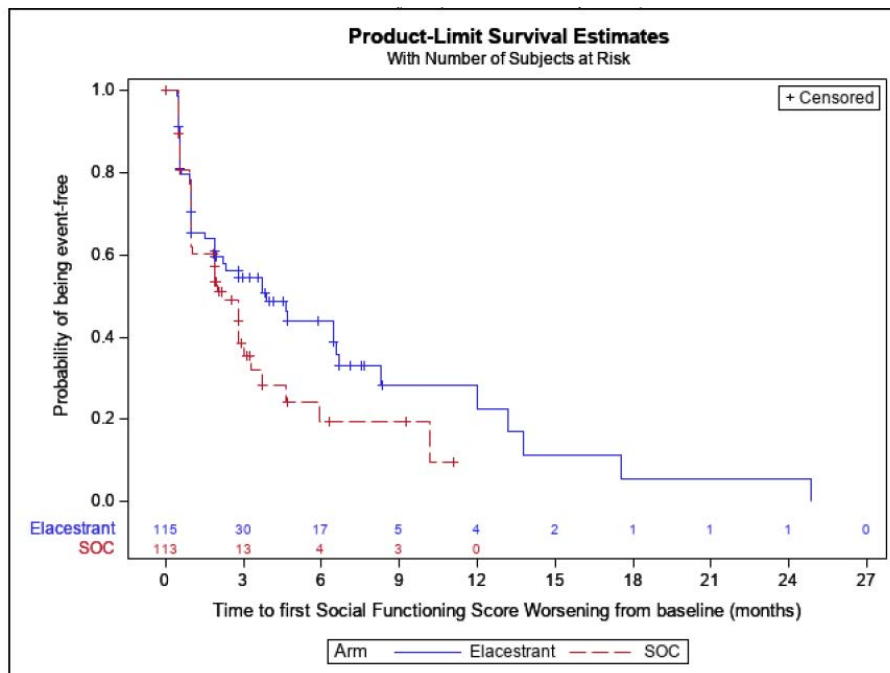


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

B.4 Nebenwirkungen

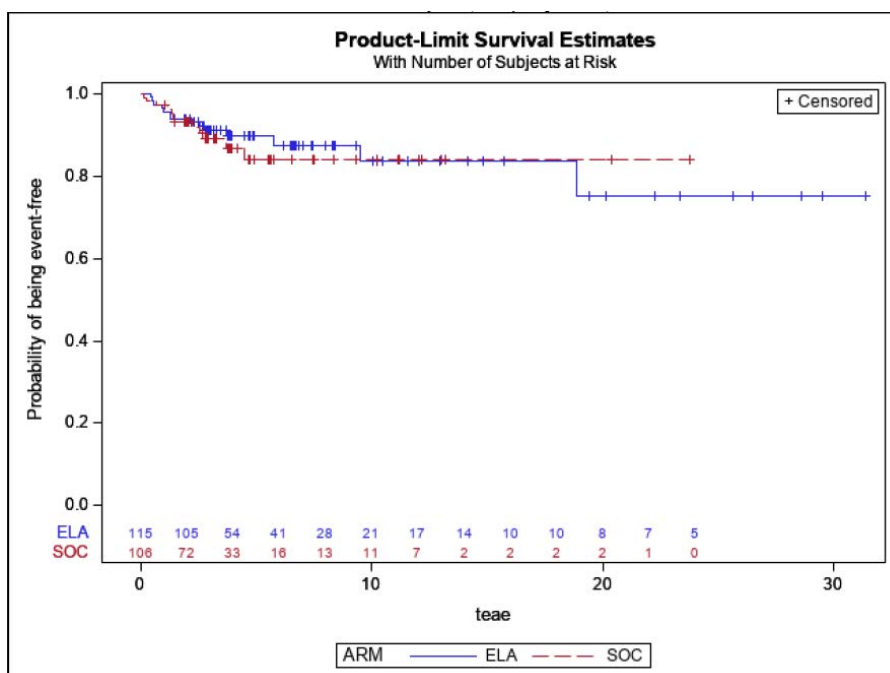


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs

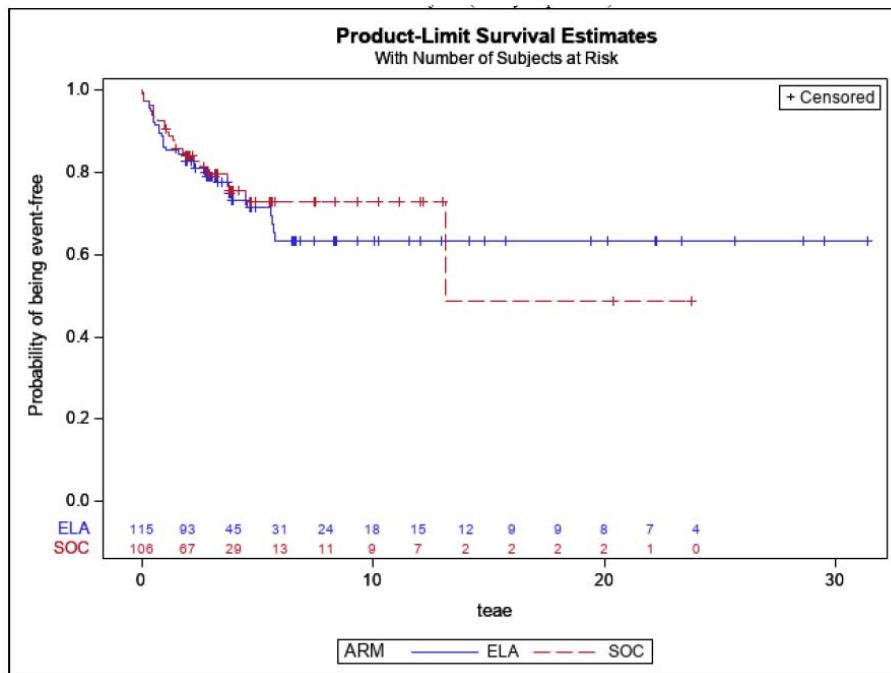
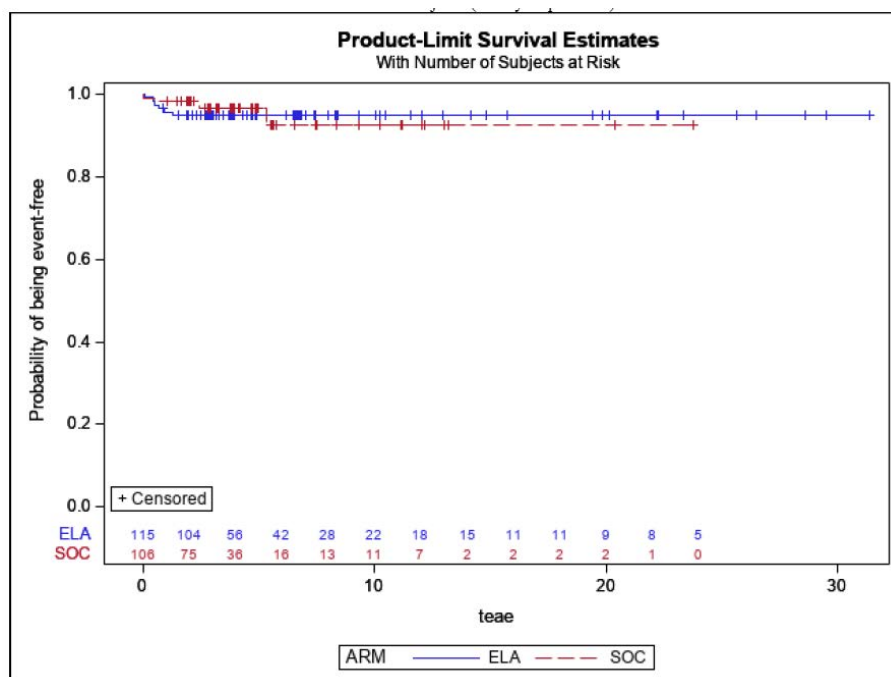
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs

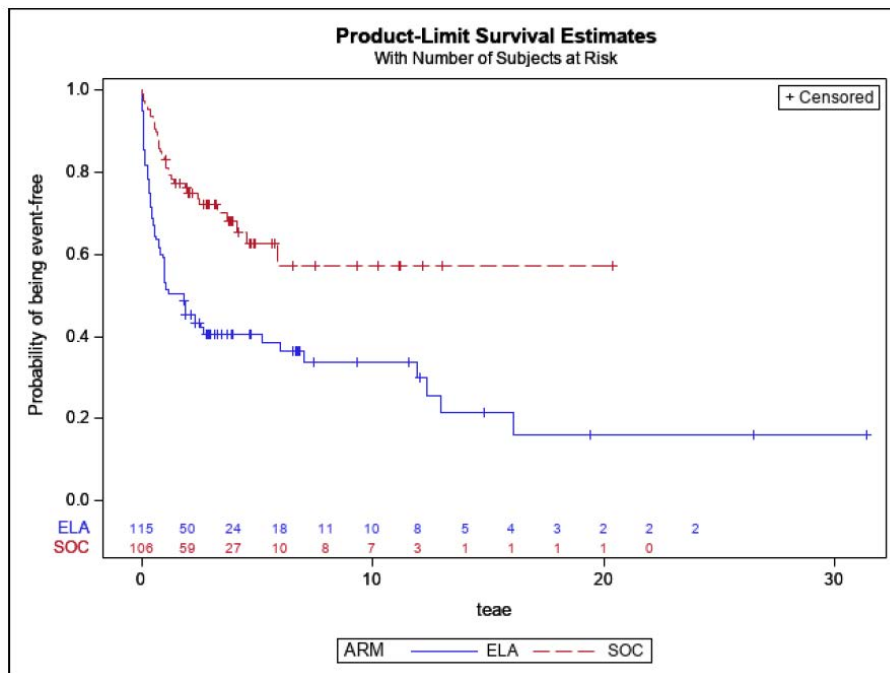


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)

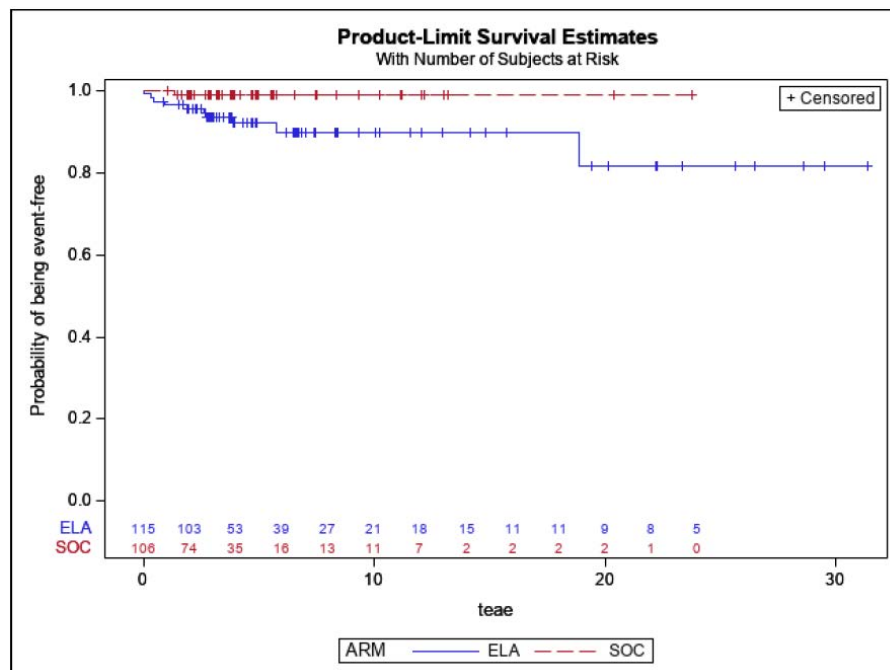


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs)

B.5 Subgruppenanalysen

Mortalität

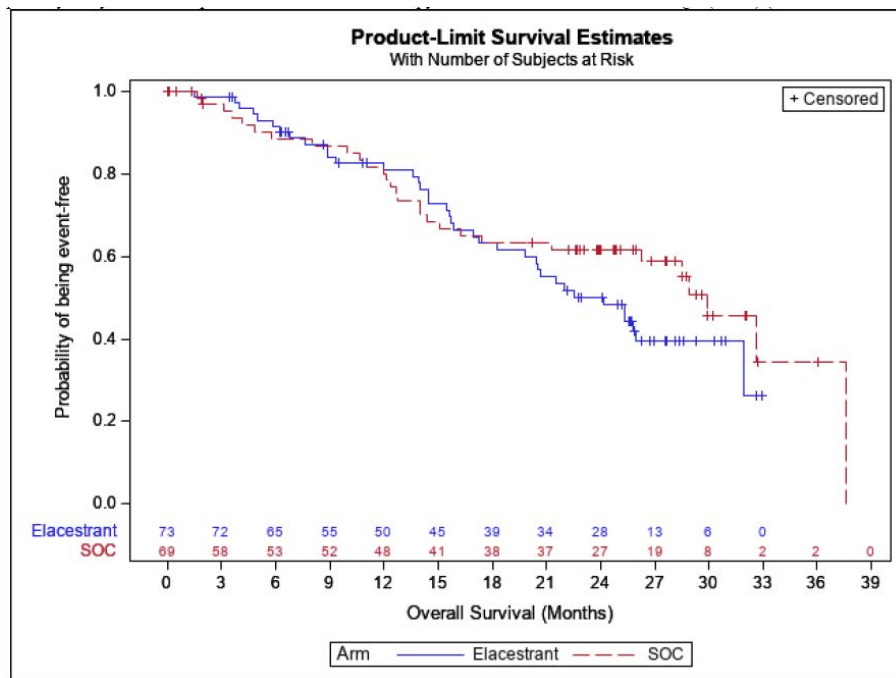


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „1 vorherige endokrine Therapielinie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium“

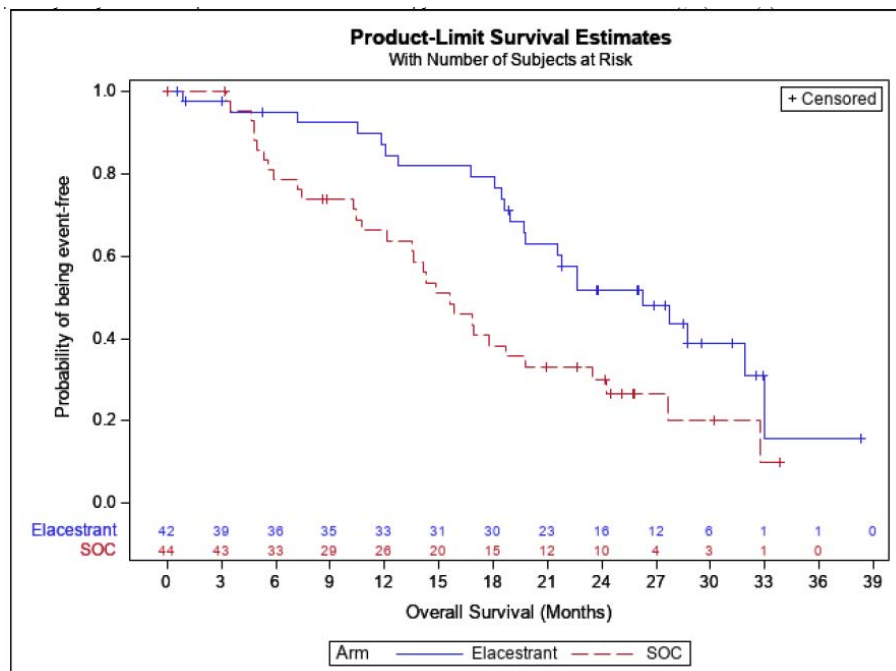


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „2 vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium“

Morbidität

Symptomatik

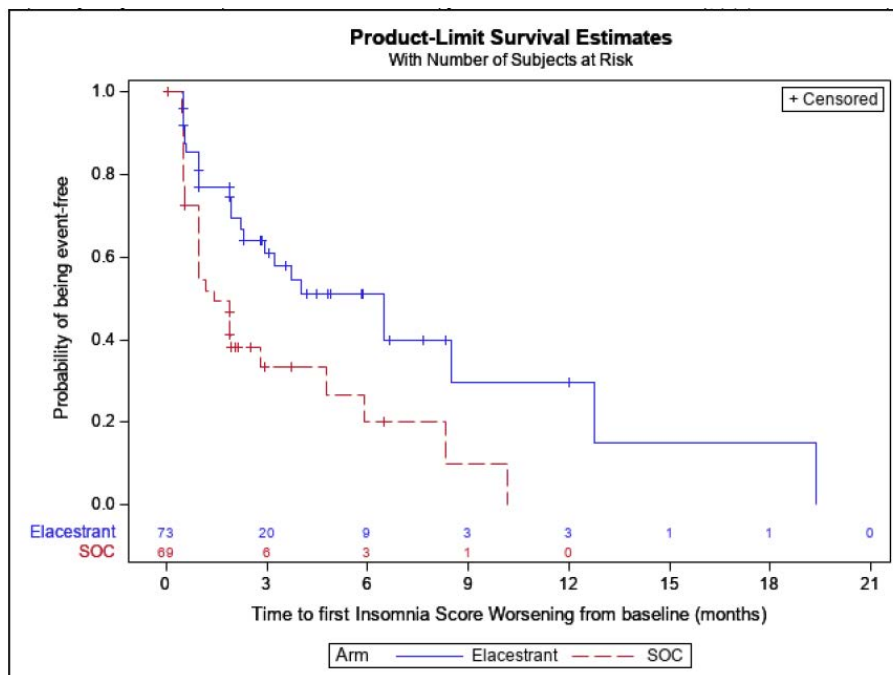


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe „1 vorherige endokrine Therapielinie im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium“

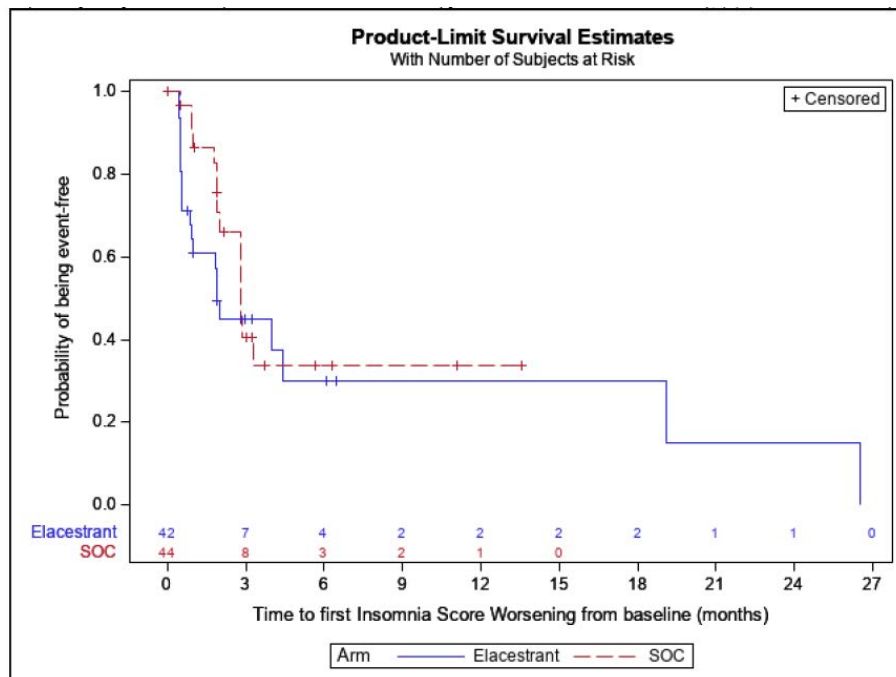


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe „2 vorherige endokrine Therapielinien im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium“