

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

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

Vom 2. Mai 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elacestrant (Orserdu) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	15
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	17
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	18
2.4	Therapiekosten	18
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	24
3.	Bürokratiekostenermittlung	27
4.	Verfahrensablauf	28

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Elacestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der

hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Elacestrant nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elacestrant (Orserdu) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.05.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elacestrant als Monotherapie:

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

- Tamoxifen
- Anastrozol
- Fulvestrant als Monotherapie
- Letrozol
- Exemestan

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elacestrant als Monotherapie:

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

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

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

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

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

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

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

im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

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

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

- zu 1. Neben Elacestrant, sind für das vorliegende Anwendungsgebiet die Antiöstrogene Tamoxifen, Toremifen, Fulvestrant; die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol; der steroidale Aromatasehemmer Exemestan; die Gestagene Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat, die Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga Leuprorelin und Goserelin; die Proteinkinase-Inhibitoren Everolimus, Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sowie die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib sowie der PI3K-Inhibitor Alpelisib zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich sowohl die operative Resektion und/oder Strahlentherapie als auch die Ovarektomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Abemaciclib: Beschluss vom 02.05.2019, 03.09.2020 und 19.05.2022
 - Alpelisib: Beschluss vom 18.02.2021
 - Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020
 - Palbociclib: Beschluss vom 18.05.2017, 22.03.2019 und 15.12.2022
 - Ribociclib: Beschluss vom 04.07.2019 und 20.08.2020
 - Talazoparib: Beschluss vom 20.11.2020
- zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und

Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

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

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

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

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

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

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

In der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie wird in nationalen wie internationalen Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. Patientinnen, welche bereits eine Vortherapie mit einer Chemotherapie erhalten haben, kann gemäß Leitlinien ebenfalls eine endokrine Therapie angeboten werden. Insgesamt werden bei Progression der Erkrankung nach

endokriner Therapie als mögliche Behandlungsoptionen Antiöstrogene, Östrogenrezeptor-Antagonisten, Aromatasehemmer und der mTOR-Inhibitor Everolimus genannt. Die vorliegende Evidenz für die ebenfalls zugelassenen Gestagene wird in Relation zu den weiteren Behandlungsoption nicht als ausreichend erachtet, um diese als eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

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

Die Zulassungen von Fulvestrant sowie von Letrozol und Exemestan sehen einen Einsatz im Anwendungsgebiet nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Dementsprechend stellt der Einsatz von Fulvestrant, Letrozol und Exemestan insbesondere nach einer vorangegangenen Aromatasehemmerbehandlung eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.

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

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

Auch bezüglich der Anwendung der Aromatasehemmer Letrozol und Exemestan geht aus den vorliegenden Leitlinien² hervor, dass bezüglich des Therapiealgorithmus im vorliegenden Anwendungsgebiet auch explizit der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidalen auf einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder vice versa empfohlen wird.

Für den Indikationsbereich nach einer Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer ist somit eine Monotherapie mit dem steroidalen

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

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

Aromatasehemmer Exemestan angesichts der Leitlinienempfehlungen² adäquat. Eine dementsprechende Umsetzung wäre auch mit der zugelassenen Therapieoption Everolimus in Kombination mit Exemestan nicht vollumfänglich möglich, da diese laut Zulassung wiederum nur für eine eingeschränkte Patientenpopulation angezeigt ist.

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

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

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

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

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

Hinsichtlich des zugelassenen Wirkstoffs Tamoxifen ist davon auszugehen, dass der weit überwiegende Anteil der Patienten eine Behandlung mit Tamoxifen bereits in

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

einem früheren Krankheitsstadium bzw. früher innerhalb der Therapiesequenz erhalten hat.

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

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Elacestrant wie folgt bewertet:

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

a1) Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

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

In die Studie wurden postmenopausale Frauen sowie Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, deren Erkrankung nach 1 oder 2 endokrinen Therapielinien, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors,

fortgeschritten ist, eingeschlossen. Für diese Patientinnen und Patienten musste weiterhin eine endokrine Therapie angezeigt sein und sie durften max. 1 Chemotherapie-Linie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium erhalten haben. Weitere Voraussetzungen waren ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 und das Fehlen symptomatischer viszeraler Metastasen.

Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie EMERALD wurden auch Patientinnen mit bilateraler 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.

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

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

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

Die ESR1-mut-Teilpopulation der Studie EMERALD umfasst insgesamt 228 Patientinnen, davon 115 im Interventions- und 113 im Vergleichsarm. Eine Stratifikation erfolgte nach ESR1-Mutationsstatus (ESR1-mut [mutiert] vs. ESR1-mut-nd [nicht nachgewiesen bzw. nicht bestimmbar]), Vorbehandlung mit Fulvestrant (ja vs. nein) und Vorhandensein von viszeralen Metastasen (ja vs. nein).

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Endpunktübergreifende Betrachtung

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

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

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

Mortalität

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

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

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

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

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

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

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

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

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

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

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

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

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

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

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

Spezifische UEs

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

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

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

Gesamtbewertung / Fazit

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

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

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

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

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

a1) Postmenopausale Frauen mit 1 vorherigen endokrinen Therapielinie

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

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

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

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

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

a2) Postmenopausale Frauen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien

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

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

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

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

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

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

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

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

zu a)

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

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

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

zu a1)

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

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

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

zu a2)

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

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

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

Im Ergebnis stellt der G-BA für Elacestrant gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal

fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation mit 2 vorherigen endokrinen Vortherapien fest.

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

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

zu b)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

Behandlungsdauer:

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

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

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

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

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

Verbrauch:

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elacestrant	345 mg	345 mg	1 x 345 mg	365,0	365,0 x 345 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365,0 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Fulvestrant ⁵	250 mg	Zyklus 1: 500 mg Initialdosis an Tag 1 und 250 mg an Tag 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich 250 mg	Initialdosis an Tag 1: 2 x 250 mg; alle weiteren Tage: 1 x 250 mg	13,0	14,0 x 250 mg
Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen ⁶					
Anastrozol ⁶	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365,0 x 1 mg
Letrozol ⁶	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365,0 x 2,5 mg
Exemestan ⁶	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365,0 x 25 mg
Leuprorelin ⁶	3,75 mg	3,75 mg	3,75 mg	13,0	13,0 x 3,75 mg
Goserelin ⁶	3,6 mg	3,6 mg	3,6 mg	13,0	13,0 x 3,6 mg

Kosten:

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

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

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

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den

Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Januar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 2024 statt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken