

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elacestrant (ORSERDU®)

Stemline Therapeutics B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.10.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte (Studie EMERALD; Teilpopulation A1 ^a)	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CDK 4/6	Cyclin-abhängige Kinase 4/6 (Cyclin-dependent Kinase 4/6)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensionen
ER	Estrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR1	Estrogenrezeptor 1
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
n. b.	Nicht bestimmbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network [®]
OATP2B1	Organisches Anionen-Transport-Polypeptid 2B1
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBPK	Physiologisch basiert pharmakokinetisch
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PT	Preferred Terms nach MedDRA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
RMP	Risikomanagement-Plan
SERD	Selektiver Estrogenrezeptor-Degradierer (Selective Estrogen Receptor Degradier)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TTC	Zeit bis zur Chemotherapie (Time to Chemotherapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Stemline Therapeutics B.V.
Anschrift:	Menarini Stemline Deutschland GmbH Glienicker Weg 125 12489 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Stemline Therapeutics B.V.
Anschrift:	Basisweg 10 1043 AP Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elacestrant
Handelsname:	ORSERDU®
ATC-Code:	L02BA04
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	42936 (Elacestrant) 46142 (Elacestrantdihydrochlorid)
Pharmazentralnummer (PZN)	18772157, ORSERDU 345 mg Filmtabletten 18772163, ORSERDU 86 mg Filmtabletten
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C50
Alpha-ID	I111628, I102998, I102970, I102971, I102972, I102973, I102999, I102868, I18060
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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 <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	15.09.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	<ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen <i>oder</i> • Anastrozol <i>oder</i> • Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung <i>oder</i> • Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung) <i>oder</i> • Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung) <i>oder</i> • Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A2	Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung fand zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 20.06.2022 ein Beratungsgespräch statt (Beratungsanforderung 2022-B-077). Die Ergebnisse dieses Beratungsgesprächs wurden durch den G-BA in der finalen Niederschrift vom 02.11.2022 festgehalten.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde in einem Beratungsgespräch am 20.06.2022 mit dem G-BA zu Elacestrant (Vorgangsnummer 2022-B-077) wie folgt festgelegt:

Anwendungsgebiet A1

Postmenopausale Frauen mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs; nach ein oder zwei Linien einer systemischen endokrinen Therapie, wobei eine Linie auch als adjuvante Therapie bei Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten erfolgt sein kann; mit einer Krankheitsprogression unter oder nach vorausgegangener Therapie mit einem Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK 4/6)-Inhibitor in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium:

Ein Wechsel der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen *oder*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Der Empfehlung des G-BA wird für die Teilpopulation A1 gefolgt.

Anwendungsgebiet A2

Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs; nach ein oder zwei Linien einer systemischen endokrinen Therapie, wobei eine Linie auch als adjuvante Therapie bei Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten erfolgt sein kann; mit einer Krankheitsprogression unter oder nach vorausgegangener Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Der Empfehlung des G-BA wird für die Teilpopulation A2 gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Grundsätzlich ist fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs nicht heilbar. Das vorrangige Ziel besteht in der Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und geringen Nebenwirkungen. Die Prognose für Patient*innen mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist durch das Auftreten von Rezidiven allgemein ungünstig.

Vom Zeitpunkt der Diagnose und mit zunehmender Exposition endokriner Therapien nehmen vor allem Sekundärresistenzen durch therapiebedingte Selektion und der damit verbundenen Anreicherung mutierter Zellklone immer weiter zu. Sekundäre Resistenzen, auch erworbene Resistenzen genannt, sind als das Ergebnis eines Selektionsdrucks endokriner Therapien auf die Krebszellen zu verstehen. Diese sind mit einem schlechten Krankheitsverlauf assoziiert und betreffen einen großen Teil der Patient*innen im Anwendungsgebiet, vor allem nach Behandlung mit einem oder mehreren Aromatasehemmer(n).

Resistenzmechanismen gegenüber Aromatasehemmern stehen häufig im Zusammenhang mit Mutationen im *ESR1*-Gen, welche eine Liganden-unabhängige Aktivierung des ER bewirken. Die Prävalenz solcher *ESR1*-Mutationen erhöht sich im metastasierten Stadium mit der Anzahl und Dauer vorheriger endokriner Therapielinien. Der Anteil der Patient*innen mit einer *ESR1*-Mutation beträgt abhängig von der Anzahl der Vortherapien bis zu 40%. Dadurch ist die Prognose von Patient*innen mit *ESR1*-mutiertem Brustkrebs nochmals schlechter als die ohnehin schon schlechte Prognose bei Patient*innen ohne *ESR1*-Mutation. Folglich haben vor allem Patient*innen mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie fortgeschritten ist, einen hohen therapeutischen Bedarf an neuen Arzneimitteln, welche die entstandenen Resistenzen überwinden und eine Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und geringen Nebenwirkungen ermöglichen. Gleichzeitig kann eine *ESR1*-Mutation einen Prädiktor für neue Therapien darstellen und eine individualisierte und zielgerichtete Therapie ermöglichen.

Elacestrant ist die einzig zugelassene Behandlungsoption beim Vorliegen einer *ESR1*-Mutation und stellt eine wirksame, sichere und nebenwirkungsarme Therapieoption für Patient*innen im Anwendungsgebiet dar, die das Potenzial bietet den hohen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation zu decken.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der Studie EMERALD zeigen, dass Elacestrant gegenüber der zVT eine erhebliche und klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien ermöglicht. Aber auch innerhalb der gesamten Teilpopulation A1 zeigt sich die überlegene Effektivität einer Elacestrant-Therapie. So ist eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei allen Patientinnen unter Elacestrant zu beobachten. Eine verlängerte Zeit bis zu einem Progress, ist klinisch bedeutsam, da ein Progress bei den Patient*innen im Anwendungsgebiet i. d. R. chemotherapiebasierte Regime erforderlich macht, die häufig mit schwerwiegenderen Nebenwirkungen assoziiert sind. Hierdurch kann ein Progress die Lebensqualität reduzieren und zu Ängsten, Depression und Hoffnungslosigkeit führen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Chemotherapie deuten die medianen Zeiten bis zum Ereignis mit 20 Monaten für Standard of Care (SoC) im Vergleich zu 6 Monaten für Elacestrant auf Vorteile hin. In Anbetracht der Nebenwirkungen einer Chemotherapie und dem damit verbundenen Verlust an Lebensqualität kann auch dies als klinisch bedeutsamer Vorteil interpretiert werden. Ein weiterer Vorteil von Elacestrant liegt in der einmal täglichen oralen Gabe, die es den Patient*innen ermöglicht, die Therapie von zu Hause aus weiterzuführen. Außerdem entfallen durch die orale Gabe auch Schmerzen an der Injektionsstelle, wie sie bei der Behandlung mit Fulvestrant durch die intramuskuläre Injektion entstehen können. Auftretende Symptome und Nebenwirkungen wie Appetitverlust oder Übelkeit dagegen sind im klinischen Alltag gut kontrollier- und handhabbar und entsprechen denen einer endokrinen Therapie.

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse für die Teilpopulation A1 zusammen. Für Teilpopulation A2 werden keine Daten dargestellt, da für diese Teilpopulation keine bewertungsrelevanten Daten vorliegen: In die Studie EMERALD wurden insgesamt 7 Männer eingeschlossen, 6 Männer wurden in den Elacestrant-Arm randomisiert und ein Patient wurde in den SoC-Arm randomisiert. Keiner dieser Männer wies eine ESR1-Mutation auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte (Studie EMERALD; Teilpopulation A1^a)

Endpunkt/ Operationalisierung	Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median (Monate) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Mortalität		
OS	25,30 vs. 24,28 0,91 [0,61; 1,35] p=0,6250	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie	22,57 vs. 32,62 1,49 [0,87; 2,63] p=0,1499	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien	28,71 vs. 15,64 0,48 [0,26; 0,85] p= 0,0112	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
PFS	3,75 vs. 1,87 0,55 [0,38; 0,79] p= 0,0012	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
TTC	19,55 vs. 6,01 0,80 [0,54; 1,18] p=0,2530	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30		
Fatigue	0,99 vs. 1,87 0,97 [0,65; 1,46] p=0,8962	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Übelkeit und Erbrechen	1,02 vs. 2,10 1,57 [0,99; 2,54] p=0,0617	
Schmerzen	1,87 vs. 1,94 1,17 [0,78; 1,79] p=0,4446	
Appetitverlust	1,91 vs. 4,67 2,05 [1,20; 3,64] p= 0,0097	
Diarrhö	6,47 vs. 2,92 0,95 [0,54; 1,68] p=0,8498	
Dyspnoe	2,83 vs. 2,10 0,76 [0,46; 1,26] p=0,3172	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/ Operationalisierung	Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median (Monate) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Obstipation	4,90 vs. 4,63 0,83 [0,47; 1,44] p=0,4625	
Insomnie	3,22 vs. 2,00 0,74 [0,46; 1,18] p=0,2122	
Finanzielle Schwierigkeiten	13,17 vs. 12,68 1,03 [0,51; 2,17] p=0,9119	
EQ-5D-VAS	8,31 vs. 10,25 1,00 [0,60; 1,68] p=0,9814	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Physische Funktion	1,94 vs. 1,94 0,96 [0,60; 1,55] p=0,9306	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	1,91 vs. 1,91 1,28 [0,81; 2,04] p=0,2904	
Kognitive Funktion	3,68 vs. 2,83 1,10 [0,67; 1,83] p=0,7415	
Emotionale Funktion	6,47 vs. 2,86 0,94 [0,55; 1,64] p=0,8222	
Soziale Funktion	3,75 vs. 2,79 0,83 [0,51; 1,33] p=0,4227	
Globaler Gesundheitsstatus	2,83 vs. 2,83 0,89 [0,57; 1,43] p=0,6186	
Sicherheit		
UE		
UE unabhängig vom Schweregrad	0,30 vs. 0,43 1,04 [0,77; 1,40] p=0,8405	Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. b. vs. 13,14 1,08 [0,61; 1,96] p=0,7872	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/ Operationalisierung	Behandlungseffekt Elacestrant vs. SoC	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median (Monate) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
SUE	n. b. vs. n. b. 1,07 [0,46; 2,61] p=0,8763	
Behandlungsabbruch aufgrund von UE	n. b. vs. n. b. 1,26 [0,36; 4,95] p=0,7169	
UE differenziert nach SOC und PT: UE unabhängig vom Schweregrad, schwerwiegende UE, schwere UE		Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt ^c
<p>a: Postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i>-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.</p> <p>b: Der Unterschied bei dem Symptom Appetitverlust wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.</p> <p>c: Die Ergebnisse sind Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 zu entnehmen. Die Darstellung entfällt, da die Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen, Informationen zur Analysepopulation dem Abschnitt 4.2.5.2.1 sowie zum Analyseset dem Abschnitt 4.2.5.2.2. Die detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität*Gesamtüberleben*

In der Studie EMERALD zeigt sich in der Zielpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben ein positiver Trend zugunsten von Elacestrant, (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]; p-Wert: 0,91 [0,61; 1,35]; 0,6250). Die ergänzend zur Ereigniszeitanalyse berechneten Landmark-Analysen für das Gesamtüberleben unterstützen die dargestellten Ergebnisse.

Bei Betrachtung der Subgruppen zeigt sich eine klinisch- und fazitrelevante Effektmodifikation für das Merkmal Anzahl vorheriger endokriner Therapielinien im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Bei den Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien und somit zunehmender endokriner Resistenz zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Elacestrant (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,48 [0,26; 0,85]; 0,0112). Die mediane Überlebenszeit im Elacestrant-Arm beträgt für diese Subgruppe 28,71 Monate und für Patientinnen im SoC-Arm lediglich 15,64 Monate. Die Überlebenszeit hat sich somit unter der Behandlung mit Elacestrant mit einer Erhöhung um 13 Monate nahezu verdoppelt. Dieser Effekt entspricht einer bisher nicht erreichten, nachhaltigen Verbesserung im Sinne einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens für postmenopausale Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien in der Studie EMERALD. Insbesondere für diese Subgruppe ist das Ergebnis wesentlich klinisch relevant, denn mit zunehmender Anzahl und Dauer endokriner Therapien steigt die endokrine Resistenz. Somit steigt der Anteil der sekundären endokrinen Resistenzen nach zwei endokrinen Therapien erheblich. Weitere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

endokrine bzw. endokrin-basierte Therapien sind bisher nicht möglich gewesen. Folgetherapien, wie die Chemotherapie, erreichen meist nur kurze progressionsfreie Zeiten und niedrige Ansprechraten, insbesondere nach vorherigen Therapien und bei resistenten Tumoren.

Fazit für die Nutzenkategorie Mortalität

Für die Gesamtgruppe der postmenopausalen Frauen zeigt sich insgesamt eine positive Tendenz für Elacestrant, die jedoch nicht statistisch signifikant ist. Für die gesamte Teilpopulation A1 kann aus den vorliegenden Daten **kein Zusatznutzen abgeleitet werden**.

Für postmenopausale Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Elacestrant gegenüber der zVT im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer.

*Morbidität**Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben unter Elacestrant für Patientinnen, die mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien behandelt wurden, wird gestützt durch den deutlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben in der gesamten Teilpopulation A1. Die mediane Zeit bis zum Progress oder Tod im Elacestrant-Arm ist länger als im SoC-Arm (Elacestrant vs. SoC: 3,75 Monate zu 1,87 Monate), damit kommt es zu einer Verdopplung der Zeit beim progressionsfreien Überleben für Patientinnen unter Elacestrant-Behandlung gegenüber jenen im SoC-Arm. Dieser Effekt stellt einen statistisch signifikanten Vorteil dar (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,55 [0,38; 0,79]; 0,0012). Das Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben ist somit um 45% reduziert, sodass für das progressionsfreie Überleben für die gesamte Teilpopulation A1 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vorliegt. Die ergänzend zur Ereigniszeitanalyse berechneten Landmark-Analysen für das progressionsfreie Überleben unterstützen die dargestellten Ergebnisse.

Zeit bis zur Chemotherapie (TTC)

Hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur Chemotherapie zeigte sich zwar kein statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,80 [0,54; 1,18]; 0,2530), jedoch können numerische Vorteile im Elacestrant-Arm gegenüber dem SoC-Arm identifiziert werden. Außerdem beträgt zum vorliegenden Datenschnitt die mediane Zeit bis zur Chemotherapie im Elacestrant-Arm 19,55 Monate, welches über dreimal so lang ist im Vergleich zum SoC-Arm (6,01 Monate). Analog zu der statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zeigt das mögliche Hinauszögern einer Chemotherapie unter Elacestrant die nachhaltige Wirksamkeit und die Überwindung entstandener Resistenzmechanismen, die auf die *ESR1*-Mutation zurückzuführen sind. Der Verzicht auf eine Chemotherapie ist für Patient*innen wichtig, da die Chemotherapie eine starke Toxizität und Nebenwirkungen hat, die im Vergleich zu endokrinen Therapien einen viel stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität der Patient*innen haben. Das Nebenwirkungsprofil von Elacestrant ist dagegen vergleichbar mit dem der anderen endokrinen Therapieoptionen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Symptomatik*

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) zeigten sich Unterschiede in der medianen Zeit des Eintretens, welche sowohl zugunsten als auch zuungunsten des Elacestrant-Arms auftreten. Keiner dieser Effekte ist statistisch signifikant.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Symptomitem Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Patientinnen unter SoC-Behandlung (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,05 [1,20; 3,64]; 0,0097), welcher einhergeht mit der Verlängerung der medianen Ereigniszeit. Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UE) ergab sich auf Preferred Terms (PT)-Ebene jedoch kein statistisch signifikanter Effekt für Appetitverlust. Allerdings zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt im PT Übelkeit. Es ist folglich davon auszugehen, dass das Symptom Appetitverlust durch die Übelkeit hervorgerufen wird. Übelkeit ist im klinischen Alltag gut handhabbar und kann z. B. gemäß Fachinformation durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme reduziert werden. Die Behandlung kann somit routinemäßig in bestehende Behandlungspläne integriert werden.

In allen weiteren Symptomitems zeigten sich Unterschiede in der medianen Zeit des Eintretens, welche sowohl zugunsten als auch zuungunsten des Elacestrant-Arms auftreten. Keiner dieser Effekte ist statistisch signifikant.

Gesundheitszustand

Zum vorliegenden Datenschnitt war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensionen (EQ-5D) im SoC-Arm länger als im Elacestrant-Arm (Elacestrant vs. SoC: 8,31 Monate zu 10,25 Monate). Hinsichtlich des Endpunkts EQ-5D-VAS zeigt sich anhand der Ereigniszeitanalyse kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,00 [0,60; 1,68]; 0,9814).

Fazit für die Nutzenkategorie Morbidität

Zusammenfassend lässt sich unter Berücksichtigung des signifikant längeren progressionsfreien Überlebens, der deutlich längeren Zeit bis zur Chemotherapie, der vergleichbaren Symptomatik und des vergleichbaren Gesundheitszustandes in der **Nutzenkategorie Morbidität** ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** in der Teilpopulation A1 für Elacestrant gegenüber der zVT ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen wurde in der Studie EMERALD ebenso mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile. Ein Zusatznutzen in der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** ist für die Teilpopulation A1 **nicht belegt**. Damit kann

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Elacestrant die Lebensqualität genauso gut erhalten wie die zVT, zeigt jedoch eine bessere Wirksamkeit.

Sicherheit

Über alle Sicherheitskategorien, UE unabhängig vom Schweregrad, schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3), schwerwiegende UE (SUE), Behandlungsabbruch aufgrund von UE, gab es keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Insgesamt traten sehr wenige Behandlungsabbrüche aufgrund UE auf (Elacestrant vs. SoC: 6 vs. 4). Damit ist die Abbruchrate aufgrund von UE im Vergleich zu anderen onkologischen Therapien niedrig.

Hinsichtlich der Ergebnisse für UE unabhängig vom Schweregrad differenziert nach SOC und PT zeigten sich Unterschiede in der medianen Zeit des Eintretens sowie statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, welche sowohl zugunsten als auch zuungunsten des Elacestrant-Arms auftreten. Konkret zeigte sich ein Effekt für Übelkeit zuungunsten von Elacestrant (HR [95%-KI]; p-Wert: 2,08 [1,20; 3,73]; 0,0093) und ein Effekt für Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems zugunsten von Elacestrant (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,18 [0,04; 0,63]; 0,0068). Die Ergebnisse deuten auf unterschiedliche Ausprägungen im Sicherheitsprofil der Behandlungen hin. Das Sicherheitsprofil von Elacestrant ist jedoch allgemein gut handhabbar und vergleichbar mit den anderen endokrinen Therapien, die z. B. Patient*innen mit einem ER-positiven Brustkrebs in der adjuvanten Situation für mindestens fünf Jahre erhalten. Ein Zusatznutzen oder Schaden ist nicht belegt.

Die unter Elacestrant auftretenden Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit oder Übelkeit sind im klinischen Alltag leicht zu kontrollieren und gut zu bewältigen. Übelkeit tritt meist im ersten Zyklus auf und ab Zyklus 2 ist die Inzidenz von Übelkeit in den nachfolgenden Zyklen generell geringer. Die durchschnittliche Zeit bis zum ersten Auftreten beträgt 14 Tage (Bereich: 1 bis 490 Tage) und die Behandlung kann routinemäßig in bestehende Behandlungspläne integriert werden. Keine der auftretenden Nebenwirkungen ist zeitlich überdauernd.

Insgesamt ergibt sich aus dem Endpunkt Sicherheit für die Teilpopulation A1 **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen/Schaden**. Somit weist Elacestrant ein handhabbares Sicherheitsprofil auf, welches vergleichbar mit den anderen endokrinen Therapien ist.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Ja
A2	Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Elacestrant kommt gemäß Zulassung als Monotherapie zur 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, zum Einsatz. Aufgrund der vorliegenden *ESR1*-Mutation ist davon

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auszugehen, dass viele dieser Patient*innen Resistenzen gegenüber vorherigen eingesetzten endokrinen Therapien (Aromatasehemmer, Fulvestrant) entwickeln. Elacestrant ermöglicht für diese Patienten eine individualisierte und zielgerichtete Therapie. Nach dem Ausschöpfen aller endokrinen Therapieoptionen würde den Betroffenen eine zytostatische Chemotherapie zur Verfügung stehen, welche mit schweren Nebenwirkungen und einem deutlichen Verlust der Lebensqualität einhergeht. An dieser Stelle ist zu nennen, dass die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. dieses Jahr die Empfehlung für eine endokrine Monotherapie nach einem CDK 4/6-Inhibitor herabgestuft hat, da diese in mehreren aktuellen Studien aufgrund der endokrinen Resistenz kaum einen klinisch relevanten Nutzen aufgezeigt hat. Elacestrant dagegen bietet einen neuen Ansatz und wurde auch bereits in die Empfehlungen der AGO aufgenommen, da mit Elacestrant chemotherapiebasierte Behandlungen verzögert werden.

Mit Elacestrant steht den Patient*innen im Anwendungsgebiet eine wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung, die das Potenzial bietet den hohen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation zu decken.

Die vorliegenden Daten belegen, dass der Einsatz von Elacestrant bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die mediane Zeit bis zur Chemotherapie auf 19,55 Monate im Vergleich zu den 6,01 Monaten verdreifacht. Die überlegene Wirksamkeit zeigt sich zudem im primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens, bei dem das Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben unter Elacestrant signifikant um 45% reduziert ist (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,55 [0,38; 0,79]; 0,0012). Auch die Zeit bis zur Progression oder zum Versterben verdoppelt sich nahezu von 1,87 Monaten im SoC-Arm auf 3,75 Monate unter Elacestrant. Unterstützend zeigen die Landmark-Analysen z. B. zu Monat 12 einen deutlichen Vorteil der Zeit bis zur Progression oder zum Versterben (PFS-Rate (%) [95%-KI] für Elacestrant vs. SoC: 26,54 [15,17; 37,91] zu 6,79 [0,00; 14,38]). Gleichzeitig weist Elacestrant ein handhabbares Sicherheitsprofil auf, welches allgemein vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil anderer endokriner Therapien ist. In nur wenigen Fällen kommt es unter einer Elacestrant-Behandlung zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE.

Diese hohe Wirksamkeit zeigt sich auch beim Gesamtüberleben, insbesondere bei Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien. Hier ist das Risiko unter Elacestrant zu versterben um 52% reduziert im Vergleich zur zVT (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,48 [0,26; 0,85]; 0,0112). Dies geht einher mit einer nahezu Verdopplung der medianen Überlebenszeit von 15,64 Monaten unter SoC-Behandlung auf 28,71 Monate unter Elacestrant. Diese um 13 Monate verlängerte Zeit des medianen Gesamtüberlebens stellt einen erheblichen Zusatznutzen für Patientinnen dar, die schon zwei endokrine Therapielinien durchlaufen mussten. Die Landmark-Analysen z. B. zu Monat 12 bestätigen die erhebliche Verbesserung im Überleben für die Teilpopulation A1 (Überlebensrate (%) [95%-KI] für Elacestrant vs. SoC: 84,05 [76,63; 91,47] zu 74,67 [65,52; 83,82]). Diese Ergebnisse sind besonders eindrücklich vor dem Hintergrund, dass im klinischen Alltag nach dem Versagen endokriner

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieoptionen meist eine Chemotherapie folgt, welche mit schweren Nebenwirkungen einhergeht.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien der Teilpopulation A1 unter Abwägung der nachhaltigen und bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**. Für die gesamte Teilpopulation A1 ergibt sich unter weiterer Berücksichtigung der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung im progressionsfreien Überleben bei vergleichbarer Sicherheit insgesamt **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT. Für Männer (Teilpopulation A2) liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Daten vor, sodass hier **kein Zusatznutzen** beansprucht wird.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Elacestrant wird entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes wie folgt definiert: Postmenopausale Frauen sowie 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.

Mit rund 69.900 Neuerkrankungen pro Jahr (bezogen auf das Jahr 2018) ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Ausgehend von den aktuellen Inzidenzwerten (Stand: 2017/2018) erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Unter Männern ist Brustkrebs hingegen eine seltene Erkrankung; nur rund 1% der Neudiagnosen entfällt auf Männer. Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter. Im Jahr 2018 waren Frauen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Mittel 64, Männer 71 Jahre alt. Bei ca. 13,2-23,2% dieser Patient*innen streut der Tumor nach 5-15 Jahren in benachbarte Organe (11,0-19,4%) oder als Lokalrezidiv (2,2-3,8%). Zudem erfolgt bei 7% der Frauen schon die Diagnosestellung im metastasierten Stadium (Union for International Cancer Control [UICC-Stadium] IV).

Das vorrangige Ziel der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses ist die Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und geringen Nebenwirkungen. Die Behandlung in der Erst- und Zweitlinie erfolgt in Abhängigkeit vom Hormonrezeptor- und HER2-Status. Beim Vorliegen eines Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Brustkrebs wird zunächst mittels eines CDK 4/6-Inhibitors in Kombination mit einer endokrinen Therapie behandelt. Sind alle endokrinen Therapieoptionen erschöpft, erfolgt in der Regel ab der Drittlinie eine Chemotherapie. Als wirksame Chemotherapien haben sich insbesondere die Substanzklassen der Anthrazykline und Taxane erwiesen, die jedoch mit einem Krankenhausaufenthalt und vielen Nebenwirkungen einhergehen können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Eine der größten Herausforderungen in der Behandlung des ER-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs stellt die primäre oder sekundäre (bzw. erworbene) Resistenz gegenüber der endokrinen Behandlung dar. Vor allem die sekundäre Resistenz, die als das Ergebnis des Selektionsdrucks der endokrinen Therapie auf die Krebszellen zu verstehen ist, betrifft einen großen Teil der Patient*innen im Anwendungsgebiet, vor allem nach Behandlung mit einem Aromatasehemmer. Für den Erwerb einer Resistenz spielen zahlreiche intrinsische Mechanismen auf molekularer Ebene eine entscheidende Rolle, z. B. die Dysregulation der Zellzyklusprogression, die Aktivierung des Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Signalwegs und die Entstehung von *ESR1*-Mutationen.

Mutationen im *ESR1*-Gen bewirken eine Liganden-unabhängige Aktivierung des ER und sind dadurch mit der Entwicklung von Resistenzen gegen Aromatasehemmer assoziiert, deren Wirkmechanismus auf der Senkung des körpereigenen Estrogenspiegels beruht. Ihre Prävalenz im metastasierten Stadium steigt vom Zeitpunkt der Diagnose mit zunehmender Anzahl und Dauer an durchlaufenen Linien endokriner Therapie an, was für eine therapiebedingte Selektion und Anreicherung mutierter Zellklone spricht. Der Anteil der Patient*innen mit einer *ESR1*-Mutation beträgt abhängig von der Anzahl der Vortherapien bis zu 40%.

Elacestrant ist ein neuartiger ER α -Antagonist und gehört der Gruppe der selektiven Estrogenrezeptor-Degradierer (SERD) an. Mit dessen Zulassung steht den Patient*innen nun erstmalig ein SERD zur Verfügung, der eine einfache Behandlung über eine orale Gabe ermöglicht und eine klare antitumorale Aktivität bei Vorliegen einer *ESR1*-Mutation zeigt. Somit ist davon auszugehen, dass die nationalen Leitlinien in absehbarer Zukunft Elacestrant in ihre Behandlungsempfehlungen einschließen werden. In den US-amerikanischen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), den europäischen Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO), sowie den Therapieempfehlungen der AGO Kommission Mamma wird die Behandlung mit Elacestrant bereits empfohlen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Teilpopulation A1: 2.040-4.315 Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien: 947-2.003
A2	Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Männer: 28-49
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A1	Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Gering	2.040-4.315
		Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien	Erheblich	947-2.003
A2	Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Zusatznutzen nicht belegt	28-49

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen sowie Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	123.693,16 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Anastrozol (anastrozol-biomo)	Teilpopulation A1	178,97 €
		Exemestan (z. B. Exestan [®])		424,64 €
		Letrozol (LetroHEXAL [®])		169,29 €
		Tamoxifen (z. B. Tamoxifen AL)		71,50 €
		Fulvestrant (z. B. Fulvestrant AXiromed)		4.177,68 € ^b
		Everolimus (Mylan) (in Kombination mit Exemestan)		6.713,97 €
	Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Teilpopulation A2	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Dargestellt sind die Arzneimittelkosten bezogen auf 13 Behandlungen im ersten Jahr. Im Folgejahr 12 Behandlungen entsprechend Jahrestherapiekosten von 3.856,32 €</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

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

Versäumte Dosis

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

Erbrechen

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

Dosisanpassungen

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

Anwendung von ORSERDU zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren

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

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

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

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

Anwendung von ORSERDU mit CYP3A4-Induktoren

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

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

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

Besondere Patientengruppen***Leberfunktionsstörung***

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) muss die ORSERDU-Dosis auf 258 mg reduziert werden. Elacestrant wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) untersucht, daher kann für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktionsstörung

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

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

Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren wie u. a. Aprepitant, Ciprofloxacin, Conivaptan, Crizotinib, Cyclosporin, Diltiazem, Dronedaron, Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin, Grapefruitsaft, Imatinib, Isavuconazol, Tofisopam und Verapamil ist zu vermeiden. Ein alternatives Begleitarzneimittel ist in Betracht zu ziehen, das kein oder nur ein minimales Potenzial zur CYP3A4-Hemmung hat. Wenn die Anwendung eines moderaten CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von ORSERDU anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit starken CYP3A4-Induktoren wie u. a. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist zu vermeiden. Ein alternatives Begleitarzneimittel ist in Betracht zu ziehen, dass kein oder nur ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

minimales Potenzial zur CYP3A4-Induktion hat. Wenn die Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von ORSERDU anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

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

Thromboembolische Ereignisse

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf ORSERDU

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Itraconazol (200 mg einmal täglich über 7 Tage) mit ORSERDU (172 mg über 7 Tage) erhöhte die Elacestrant-Plasmaexposition (AUC_{inf}) und die Spitzenkonzentration (C_{max}) bei gesunden Probanden um das 5,3- bzw. 4,4-Fache.

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

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

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg einmal täglich über 7 Tage) mit einer Einzeldosis ORSERDU 345 mg verringerte die Elacestrant-Plasmaexposition

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(AUC_{inf}) und die Spitzenkonzentration (C_{max}) bei gesunden Probanden um 86 % bzw. 73 %, wodurch die Wirkung von Elacestrant verringert werden kann.

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

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

OATP2B1-Inhibitoren

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

Wirkung von ORSERDU auf andere Arzneimittel

P-gp-Substrate

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

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

BCRP-Substrate

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitGebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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