

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elacestrant (ORSERDU®)

Stemline Therapeutics B.V.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.10.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDK 4/6	Cyclin-abhängige Kinase 4/6 (Cyclin-dependent Kinase 4/6)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ER	Estrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR1	Estrogenrezeptor 1
FDA	Food and Drug Administration
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hormonrezeptor
i.m.	Intramuskulär
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®
NCI	National Cancer Institute
PgR	Progesteronrezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results Program
SERD	Selektiver Estrogenrezeptor-Degradierer (Selective Estrogen Receptor Degradier)
SERM	Selektiver ER-Modulator

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elacestrant
Handelsname:	ORSERDU®
ATC-Code:	L02BA04
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18772163	EU/1/23/1757/001	86 mg	28 Filmtabletten
18772157	EU/1/23/1757/002	345 mg	28 Filmtabletten
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Elacestrant (ORSERDU[®]) ist der erste zugelassene selektive Estrogenrezeptor-Degradierer (SERD) für die Behandlung von Brustkrebspatient*innen mit Estrogenrezeptor 1 (*ESR1*)-Mutation, welcher einmal täglich oral verabreicht wird. Elacestrant ist zugelassen 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 [1].

Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs ist in der Regel nicht heilbar [2, 3]. Für Prognose und Therapie sind neben klinischen Parametern wie Alter der Patient*innen, Größe des Tumors und histologische Kriterien vor allem das Vorhandensein pathologischer Marker wie der Hormonrezeptoren (HR) Progesteronrezeptor (PgR) und ER, sowie HER2 von zentraler Bedeutung [4]. Die Prognose für Patient*innen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist allgemein ungünstig. Nach Angaben des US-amerikanischen Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER)-Programms des National Cancer Institute (NCI) liegt die relative 5-Jahresüberlebensrate von Frauen im metastasierten Stadium bei lediglich 31,9% [5]. Zudem wird beobachtet, dass die Prognose von Patient*innen mit *ESR1*-mutiertem Brustkrebs ungünstiger ist als bei Patientinnen ohne *ESR1*-Mutation [6]. So lag das Gesamtüberleben von Frauen mit *ESR1*-mutiertem, HR-positivem Brustkrebs unter Behandlung mit einem Aromatasehemmer in der Phase III-Studie BOLERO2 bei nur 20,73 Monaten im Vergleich zu 32,1 Monaten bei Patientinnen ohne *ESR1*-Mutation [6].

Aktuelle Therapiesituation bei HR-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Der HR-Status (ER und PgR) sowie HER2-Status werden nach Diagnose standardmäßig durch pathologische Analysen erhoben, um das Therapievorgehen spezifizieren zu können [2]. Ungefähr 75% der Brustkrebserkrankungen weisen dabei eine Expression des ER und/oder des PgR auf [7, 8]. Der ER weist zwei Isoformen auf: ER α und ER β . Diese unterscheiden sich strukturell und funktionell [7, 9]. Während der Zusammenhang zwischen ER α und der

Entstehung von Brustkrebs weitreichend erforscht ist, ist die Rolle von ER β bei der Krebsentstehung weitestgehend unbekannt [7]. Im Folgenden beziehen sich die Angaben auf den ER aufgrund der umfangreicheren Datenlage auf ER α .

Die Expression von HR, d. h. ER und/oder PgR, hat entsprechend den Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien meist den Einsatz einer endokrinen Therapie zur Folge [2, 7, 10]. Im Falle des ER-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebses, besteht die Standardtherapie aus einer endokrinen Therapie in Kombination mit Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK 4/6)-Inhibitoren [2]. Endokrine Therapien greifen in den ER-Signalweg ein, welcher die Tumorzellproliferation stimuliert. Als nuklearer HR kann der ER die Genexpression direkt als Transkriptionsfaktoren regulieren, wenn nach der Estrogen-Bindung die Dimerisierung und Co-Faktor-Bindung erfolgt ist [11, 12]. Viele der so durch Estrogen gesteuerten Gene verstärken somit das Tumorwachstum [13].

Die verschiedenen zur Krebstherapie eingesetzten Inhibitoren des ER-Signalwegs können in diejenigen unterteilt werden, welche die Estrogenproduktion reduzieren, wie Aromatasehemmer, und diejenigen, die direkt als Antagonisten auf den ER selbst wirken [7].

Zu Letzteren gehören sogenannte selektive ER-Modulatoren (SERM), welche mit Estrogen um die Bindung an den ER konkurrieren und bei Bindung dessen Oberflächenkonformation ändern. Dadurch wird die Bindung von Co-Faktoren an den ER verhindert, was sich direkt auf die Signalübertragung durch den ER auswirkt. Das hat zur Folge, dass SERM in verschiedenen Geweben den ER-Signalweg beeinflussen, je nachdem, ob Co-Aktivatoren oder Co-Repressoren durch die Ligandenbindung rekrutiert werden. SERM können somit als Antagonisten, sowie als Agonisten wirken [14, 15]. Zur Therapie des ER-positiven, HER2-negativen Brustkrebses werden SERM eingesetzt, welche im Brustgewebe antiproliferativ wirken, wobei oft ungewollte, agonistische Effekte in anderen Geweben auftreten [7, 16].

Bei Anwendung der verschiedenen Formen der endokrinen Therapie können sich endokrine Resistenzen manifestieren oder neu entwickeln [15]. Auch wenn ein Großteil der Patient*innen mit ER-positivem Brustkrebs von einer endokrinen Resistenz betroffen sind, zeigte sich, dass in den meisten Fällen trotzdem eine Expression von funktionellem ER in den Tumoren nachgewiesen werden kann [17]. Das Wachstum dieser Tumoren zeigte sich weiterhin abhängig von den Effekten des ER, was sie empfänglich für den Einsatz anderweitiger endokriner Therapien macht [7, 18]. Es werden daher, falls nicht unmittelbar mit Organversagen gerechnet werden muss und damit eine Chemotherapie indiziert ist, mindestens zwei Therapielinien mit endokriner Therapie empfohlen [2].

Selektive SERD

Besonders sogenannte SERD eignen sich nach zuvor aufgetretener endokriner Resistenz als endokrine Therapie, da in vielen Tumoren eine Kreuzresistenz gegen SERM auftritt [7, 15]. SERD werden auch als reine Antiestrogene bezeichnet, da sie über einen anderen, im Folgenden beschriebenen, Wirkmechanismus verfügen und nicht, wie SERM, gewebsspezifische ungewollte agonistische Effekte haben [19].

SERD gehören zu einer Klasse von endokrinen Wirkstoffen, die Antagonisten der ER sind und zugleich den Abbau des ER im Proteasom induzieren. Somit wird die Regulation der Transkription von ER-Zielgenen inhibiert, was sich negativ auf die Zellproliferation und damit das Tumorwachstum auswirkt [15]. Zudem verändern SERD nach Bindung an den ER die Konformation desselben dahingehend, dass keine Co-Faktor-Bindung und damit auch keine ungewollt agonistische Aktivität, wie es bei SERM der Fall ist, möglich ist [15]. SERD zeigen eine Antitumoraktivität gegen ER-positiven Brustkrebs, der sowohl endokrin sensitiv als auch endokrin resistent ist [20].

Eine Resistenz auf die endokrine Therapie kann u.a. durch die Veränderung des ER selbst hervorgerufen werden, so z.B. die *ESR1*-Mutation des für ER α kodierenden Gens, welche die Liganden-Bindestelle des ER betrifft [20]. Die beschriebene Mutation entsteht meist durch Selektionsdruck unter Aromatasehemmer-Therapie und führt zur Resistenz gegenüber der Aromatasehemmer-Behandlung, da es zur einer ER-vermittelten Signalübertragung unabhängig von der Ligandenbindung kommt [20, 21]. SERD dagegen zeigen sich wirksam, unabhängig vom Vorliegen einer solchen Mutation, wie an Gewebeproben aus klinischen Studien gezeigt werden konnte [22]. Auch bei einer Resistenz gegen Aromatasehemmer und den SERM Tamoxifen bei Patient*innen mit einer *ESR1*-Mutation reagieren diese sensitiv auf den SERD Fulvestrant [23].

Bisher war Fulvestrant der einzige in Deutschland zugelassene SERD. Fulvestrant weist eine sehr geringe Bioverfügbarkeit auf und ist für eine orale Gabe ungeeignet. Folglich muss es intramuskulär (i.m.) injiziert werden, was die Anwendung erschwert und den Gebrauch von Fulvestrant in der Vergangenheit eingeschränkt hat [7, 15, 20, 24].

Fulvestrant ist ein wichtiger Bestandteil der Versorgung und bislang häufig eine der letzten Optionen vor einer Chemotherapie. Jedoch entwickeln viele Patient*innen mit zunehmender Anzahl und Dauer an endokrinen Therapielinien (z. B. mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant) sekundäre *ESR1*-Mutationen und somit vermehrt Resistenzen.

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach vergleichbar gut verträglichen Therapien, die trotz *ESR1*-Mutation eine hohe Wirksamkeit erzielen. Für Patient*innen mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation liegen bislang keine spezifischen Therapien in Deutschland vor. Elacestrant ist die erste Therapie, die gezielt für Patient*innen mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation zur Verfügung steht.

Elacestrant

Elacestrant ist ein neuartiger, nicht-steroidaler SERD und ER α -Antagonist, der 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, zugelassen ist und oral verabreicht wird. Obwohl ER zur Klasse der Steroidrezeptoren gehören [12], handelt es sich bei Elacestrant um eine nicht-steroidale Tetrahydronaphthalin-Verbindung mit Aminseitenkette [1, 7], welche

selektiv an den ER bindet und dessen Abbau induziert. Dies führt zu einer Hemmung der nachgeschalteten ER-gesteuerten Signalübertragung und deren tumorfördernden Effekte [25].

In präklinischen Studien zeigte Elacestrant eine dosisabhängige Tumorreduktion. Darüber hinaus wurde die Wirkung in mehreren ER-positiven Xenograft-Modellen beobachtet, einschließlich solcher, die von Patient*innen stammen, welche zuvor mehrere endokrine Therapien erhalten hatten [25]. Darüber hinaus zeigte Elacestrant auch eine Antitumoraktivität bei Vorliegen einer *ESR1*-Mutation, welche mit endokriner Resistenz assoziiert wird, sowie in In-vitro- und In-vivo-Brustkrebsmodellen, welche eine Resistenz gegenüber CDK 4/6-Inhibitoren simulieren [25-28].

Elacestrant zeigte in einer Phase I-Studie mit stark vorbehandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, einschließlich Patientinnen mit *ESR1*-mutierten Tumoren, eine antitumorale Aktivität und eine gute Verträglichkeit [29]. Zudem konnte die antitumorale Aktivität in einer Phase Ib-Studie bestätigt werden, sowie auch die deutliche Verringerung der ER-Verfügbarkeit [30].

Die randomisierte Phase III-Studie EMERALD zeigte schließlich eine vielversprechende Wirkung sowie ein gut verträgliches Sicherheitsprofil bei Patient*innen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, die bereits mit ein bis zwei Linien einer endokrinen Therapie behandelt worden waren, im Vergleich zu Patient*innen die eine endokrine Monotherapie als Standardtherapie erhielten. Dieser Effekt konnte auch im Vergleich mit der Fulvestrant-Subgruppe gezeigt werden [31]. Derzeit wird Elacestrant in weiteren klinischen Studien als Therapiemöglichkeit bei fortgeschrittenem oder metastasiertem sowie bei frühem Brustkrebs untersucht [32].

Die US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelzulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) hat Elacestrant am 27.01.2023 für postmenopausale Frauen und erwachsene Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, *ESR1*-mutiertem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit Progression nach mindestens einer endokrinen Erstlinientherapie zugelassen [33]. Am 15.09.2023 folgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) im vorliegenden Anwendungsgebiet [34]. Elacestrant ist damit das erste Arzneimittel, welches speziell für Patient*innen mit *ESR1*-mutiertem metastasiertem Brustkrebs zugelassen ist und wurde bereits in den aktuellen US-amerikanischen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) für Brustkrebs, den europäischen Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO), sowie den Therapieempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission Mamma aufgenommen [23, 35, 36].

In den aktuellen deutschen Leitlinien gab es vor Elacestrant keine speziellen Therapieempfehlungen für Patient*innen mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation. Die Patient*innen im Anwendungsgebiet wurden entsprechend der allgemeinen Behandlungsempfehlungen für den ER-positiven, HER2-negativen Brustkrebs behandelt. Mit der Zulassung von Elacestrant steht den Patient*innen nun erstmalig ein SERD zur Verfügung,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

der eine einfache Behandlung über eine orale Gabe ermöglicht und eine klare antitumorale Aktivität bei Vorliegen einer aktivierenden *ESR1*-Mutation zeigt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	nein	15.09.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben aus Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Elacestrant (ORSERDU[®]) entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Elacestrant sowie zu den aktuellen Therapieoptionen in der Indikation stammen aus mittels einer nicht-systematischen Handsuche identifizierten Publikationen sowie nationalen und internationalen Leitlinien.

Administrative Angaben und Angaben zum Anwendungsgebiet beruhen auf den Daten der internen Dokumente von Stemline Therapeutics B.V. sowie auf der Fachinformation von Elacestrant (ORSERDU®).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Stemline Therapeutics B.V. Fachinformation ORSERDU® 86 mg / 345 mg Filmtabletten. Stand: September. 2023.
2. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475-95.
3. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)†. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1871-88.
4. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol.* 2010;23 Suppl 2:S60-4.
5. Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. 2021. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>. [Zugriff am: 20.09.2023]
6. Chandarlapaty S, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, et al. Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1310-5.
7. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacol Ther.* 2018;186:1-24.
8. Robertson JF. Fulvestrant (Faslodex) -- how to make a good drug better. *Oncologist.* 2007;12(7):774-84.
9. Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4258-65.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf. [Zugriff am: 20.09.2023]
11. Jensen EV, Jordan VC. The Estrogen Receptor: A Model for Molecular Medicine. *Clin Cancer Res.* 2003;9(6):1980-9.
12. Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. General molecular biology and architecture of nuclear receptors. *Curr Top Med Chem.* 2012;12(6):486-504.
13. Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Identification of estrogen-responsive genes based on the DNA binding properties of estrogen receptors using high-throughput sequencing technology. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(1):24-31.
14. Nilsson S, Koehler KF. Oestrogen receptors and selective oestrogen receptor modulators: molecular and cellular pharmacology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;96(1):15-25.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. McDonnell DP, Wardell SE, Norris JD. Oral Selective Estrogen Receptor Downregulators (SERDs), a Breakthrough Endocrine Therapy for Breast Cancer. *J Med Chem.* 2015;58(12):4883-7.
16. Gottardis MM, Robinson SP, Satyaswaroop PG, Jordan VC. Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. *Cancer Res.* 1988;48(4):812-5.
17. Johnston SR, Lu B, Dowsett M, Liang X, Kaufmann M, Scott GK, et al. Comparison of estrogen receptor DNA binding in untreated and acquired antiestrogen-resistant human breast tumors. *Cancer Res.* 1997;57(17):3723-7.
18. Nardone A, De Angelis C, Trivedi MV, Osborne CK, Schiff R. The changing role of ER in endocrine resistance. *Breast.* 2015;24 Suppl 2(0 2):S60-6.
19. Wakeling AE, Bowler J. Novel antioestrogens without partial agonist activity. *J Steroid Biochem.* 1988;31(4b):645-53.
20. Gombos A. Selective oestrogen receptor degraders in breast cancer: a review and perspectives. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(5):424-9.
21. Toy W, Shen Y, Won H, Green B, Sakr RA, Will M, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet.* 2013;45(12):1439-45.
22. Spoerke JM, Gendreau S, Walter K, Qiu J, Wilson TR, Savage H, et al. Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in ER-positive metastatic breast cancer patients receiving fulvestrant. *Nat Commun.* 2016;7:11579.
23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 4.2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. [Zugriff am: 20.09.2023]
24. McDonnell DP, Wardell SE. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of ER modulators: implications for new drug discovery in breast cancer. *Current opinion in pharmacology.* 2010;10(6):620-8.
25. Bihani T, Patel HK, Arlt H, Tao N, Jiang H, Brown JL, et al. Elacestrant (RAD1901), a Selective Estrogen Receptor Degradator (SERD), Has Antitumor Activity in Multiple ER(+) Breast Cancer Patient-derived Xenograft Models. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4793-804.
26. Garner F, Shomali M, Paquin D, Lyttle CR, Hattersley G. RAD1901: a novel, orally bioavailable selective estrogen receptor degrader that demonstrates antitumor activity in breast cancer xenograft models. *Anticancer Drugs.* 2015;26(9):948-56.
27. Wardell SE, Nelson ER, Chao CA, Alley HM, McDonnell DP. Evaluation of the pharmacological activities of RAD1901, a selective estrogen receptor degrader. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(5):713-24.
28. Patel HK, Tao N, Lee KM, Huerta M, Arlt H, Mullarkey T, et al. Elacestrant (RAD1901) exhibits anti-tumor activity in multiple ER+ breast cancer models resistant to CDK4/6 inhibitors. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):146.
29. Bardia A, Kaklamani V, Wilks S, Weise A, Richards D, Harb W, et al. Phase I study of elacestrant (RAD1901), a novel selective estrogen receptor degrader, in ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(12):1360.
30. Jager A, de Vries EGE, der Houven van Oordt CWM, Neven P, Venema CM, Glaudemans A, et al. A phase 1b study evaluating the effect of elacestrant treatment on estrogen receptor availability and estradiol binding to the estrogen receptor in metastatic breast cancer lesions using (18)F-FES PET/CT imaging. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):97.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

31. Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3246-56.
32. MENARINI group. Stemline Therapeutics, a subsidiary of Menarini Group, Receives U.S. FDA Approval for ORSERDU™ (elacestrant) as the First and Only Treatment Specifically Indicated for Patients with ESR1 Mutations in ER+, HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2023. Verfügbar unter: <https://www.menarini.com/en-us/news/news-detail/stemline-therapeutics-a-subsiary-of-menarini-group-receives-us-fda-approval-for-orserdutm-elacestrant-as-the-first-and-only-treatment-specifically-indicated-for-patients-with-esr1-mutations>. [Zugriff am: 20.09.2023]
33. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves elacestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-elacestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast-cancer>. [Zugriff am: 20.09.2023]
34. European Medicines Agency (EMA). DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 15.9.2023 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "ORSERDU - Elacestrant" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2023. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160176/dec_160176_de.pdf. [Zugriff am: 25.09.2023]
35. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2023.1D. 2023. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2023/AGO_2023D_Gesamtdati.pdf. [Zugriff am: 20.09.2023]
36. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline: ER-positive HER2-negative Breast Cancer. 2023. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>. [Zugriff am: 20.09.2023]