

**Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018**

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>)*

Stemline Therapeutics B.V.

### **Modul 3 A**

*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.*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung**

Stand: 31.10.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	82
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	89

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klassifikation des Brustkrebses gemäß TNM-Kriterien.....	17
Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des Brustkrebses gemäß TNM-Kriterien .....	19
Tabelle 3-3: Histopathologisches Grading des Brustkrebses .....	20
Tabelle 3-4: Molekulare Subtypen des Brustkrebses .....	21
Tabelle 3-5: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen für Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland für das Jahr 2018.....	30
Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019 .....	32
Tabelle 3-7: Bevölkerungsvorausberechnung und geschätzte Entwicklung der Fallzahlen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses für die Jahre 2023 bis 2028.....	33
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation .....	34
Tabelle 3-9: Anteil der Patient*innen, die in den UICC-Stadien I bis III eine Progression mit Metastasen erleiden.....	37
Tabelle 3-10: Anzahl der Patient*innen aus den UICC-Stadien I bis IIIb, die im Jahr 2023 ein Lymphknotenrezidiv erleiden.....	38
Tabelle 3-11: Anteil an Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (Schritt 2) .....	39
Tabelle 3-12: Anzahl der Versicherten in der GKV und der Einwohner*innen in Deutschland.....	42
Tabelle 3-13: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation.....	43
Tabelle 3-14: Anzahl der Patient*innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	44
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	68
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	69

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-23: Dosisreduktionen von ORSERDU bei Nebenwirkungen .....	77
Tabelle 3-24: Hinweise für die Dosisanpassung von ORSERDU bei Nebenwirkungen.....	77
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	85

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (gemäß 7. Auflage TNM) für Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2016 bis 2018 .....	31
Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 je 100.000 (alter Europastandard) .....	32
Abbildung 3: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation ....	35

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area Under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRCA1/2	BReast CAncer 1/2
CAP	College of American Pathologists
CDK 4/6	Cyclin-abhängige Kinase 4/6 (Cyclin-dependent Kinase 4/6)
cfDNA	Zellfreie DNA (Cell Free DNA)
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
CT	Computertomografie
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA (Circulating Tumor DNA)
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
dPCR	Digitale PCR
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
emPCR	Emulsions-PCR
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR1	Estrogenrezeptor 1
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
gDNA	Genomische DNA
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOP	Gebührenordnungspositionen

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HPF	High Power Field
HR	Hormonrezeptor
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
IHC	Immunhistochemie
i.m.	Intramuskulär
IU	International Unit
Ki-67	Antigen Ki-67
LABS	Lokal fortgeschrittener Brustkrebs (Locally Advanced Breast Cancer)
MAH	Marketing Authorization Holder
MRT	Magnetresonanztomografie
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next Generation Sequencing
p53	Tumorsuppressorprotein 53
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PgR	Progesteronrezeptor
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
qPCR	Quantitative PCR
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SDS	Natriumdodecylsulfat
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SERD	Selektiver Estrogenrezeptor-Degradierer (Selective Estrogen Receptor Degradier)
SERM	Selektive ER-Modulatoren
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SoC	Standard of Care
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Dreifach-negativer Brustkrebs (Triple Negative Breast Cancer)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TP53	Tumorsuppressorprotein 53-Gen
TRM	Tumorregister München
UE	Unerwünschte Ereignisse
UICC	Union for International Cancer Control
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden Estrogenrezeptor 1 (*ESR1*)-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK 4/6)-Inhibitors, fortgeschritten ist.[1].

Stemline Therapeutics B.V. (im Folgenden Stemline Therapeutics) zieht folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Dossier heran:

A1) Postmenopausale Frauen 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:

Ein Wechsel der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen *oder*
- 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.

A2) Männer 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:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 20.Juni.2022 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-077) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Elacestrant zu folgendem damals geplanten Anwendungsgebiet statt: „Elacestrant ist indiziert für die Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, der nach mindestens einer endokrinen Therapie fortgeschritten ist.“

Nach der G-BA-Beratung hat sich das Anwendungsgebiet von Elacestrant im Rahmen der Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) u. a. hinsichtlich der Einschränkung auf den *ESR1*-mutierten Brustkrebs geändert (siehe Abschnitt 3.1.1). In der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch mit dem G-BA äußerte dieser, dass er nach dem damaligen Stand der medizinischen Kenntnisse diejenigen Therapieoptionen sehe, die unabhängig von der *ESR1*-Mutation infrage kämen, da bisher keine zielgerichtete Therapieoption in Bezug auf eine bestehende *ESR1*-Mutation zur Verfügung stehe bzw. einen Standard darstelle [2]. Da Elacestrant das bisher einzige Arzneimittel in Deutschland ist, welches speziell für *ESR1*-mutierte Brustkrebspatient\*innen zugelassen ist, geht Stemline Therapeutics ebenfalls davon aus, dass die nachträgliche Eingrenzung des Anwendungsgebiets keinen Einfluss auf die Vergabe der zVT hat.

Die Beratung des G-BA ergab folgende Empfehlungen [2]:

A1) Postmenopausale Frauen 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 CDK 4/6-Inhibitor in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium:

Ein Wechsel der endokrinen Therapie auf

- Tamoxifen *oder*
- Anastrozol *oder*
- Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*

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

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine randomisierte, unverblindete Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Elacestrant gegenüber dem Standard of Care (SoC) bei postmenopausalen Frauen sowie Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach mindestens einer endokrinen Therapie vergleicht. Als SoC-Komparatoren kamen dabei Fulvestrant oder die Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol oder Exemestan infrage. Der G-BA betrachtet die in der Niederschrift genannten Wirkstoffe für die Teilpopulation A1 als gleichermaßen zweckmäßig. Die zVT wurde daher in der EMERALD-Studie adäquat umgesetzt und kann zur Bestimmung des Zusatznutzens von Elacestrant gegenüber der zVT herangezogen werden.

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 CDK 4/6-Inhibitor in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

In der EMERALD-Studie, die im vorliegenden Dossier dargestellt wird, wurde den Patient\*innen im Komparator-Arm SoC unter Auswahl von vier Optionen gegeben. Somit wird die vom G-BA festgelegte zVT für die Teilpopulation adäquat umgesetzt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Das beschriebene Anwendungsgebiet von Elacestrant wurde der Fachinformation entnommen. Des Weiteren wurde die finale Niederschrift des Beratungsgespräches zur Vorgangsnummer 2022-B-077 für die Erstellung des Abschnitts 3.1 verwendet und aktuelle nationale und internationale Leitlinien sowie Ergebnisse aus deutschen Patientenregistern und einer Marktforschungsanalyse der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission Mamma ergänzend herangezogen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-077. Elacestrant zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. 5. September. 2022.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Übersicht Brustkrebs

Brustkrebs ist eine maligne Erkrankung der Brustdrüse, welche nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10 als C50 (bösartige Neubildungen der Brustdrüse, [Mamma]) kodiert wird. Mit rund 69.900 Neuerkrankungen pro Jahr (bezogen auf das Jahr 2018) ist es 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 ein Prozent der Neudiagnosen entfällt auf Männer [1]. Im Folgenden beziehen sich die Angaben größtenteils auf Frauen, da aufgrund der geringen Datenlage für Männer wenige differenzierte Aussagen getroffen werden können.

Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter. Im Jahr 2018 waren Frauen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Median 64, Männer 71 Jahre alt. Etwa eine von sechs Frauen erkrankt jedoch bereits vor ihrem 50. Lebensjahr an Brustkrebs [1]. Durch die Einführung flächendeckender Screening-Programme wird Brustkrebs in den meisten Fällen (81%) bereits in einem frühen Stadium (Union for International Cancer Control [UICC]-Stadium I oder II) entdeckt, wenn der Krebs nur lokal begrenzt im Brustgewebe auftritt. Bei 11% der Betroffenen hat der Krebs bei der Diagnose schon in angrenzende Lymphknoten (UICC-Stadium III) gestreut. Sofern keine Fernmetastasen vorliegen, kommen die Patient\*innen weiterhin für eine kurative Behandlung infrage und haben somit eine günstige Prognose. Das 5-Jahres Überleben liegt bei Patient\*innen ohne Fernmetastasen bei 75-100% [1]. Bei ca. 13,2-23,2% dieser Patient\*innen streut der Tumor jedoch nach 5-15 Jahren in benachbarte Organe (11,0-19,4%) oder als Lokalrezidiv (2,2-3,8%) (siehe Abschnitt 3.2.4) [2]. Zudem erfolgt bei 7% der Frauen schon die Diagnosestellung im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV). Hier erfolgt die Behandlung nicht mehr kurativ, sondern nur noch palliativ. Das relative 5-Jahres-Überleben bei Frauen mit Fernmetastasen liegt bei nur 24-31%, wobei die Prognose jedoch stark vom Tumortyp abhängt (siehe Abschnitt „Molekulare Subtypen“) [1, 3]. Bei Männern ist die 5-Jahres-Überlebensrate mit 14% im UICC-Stadium IV nochmals etwas geringer als bei den Frauen. Hier ist das höhere Erkrankungsalter der Männer allerdings nicht berücksichtigt [3].

### Klinisches Bild

Folgende Symptome können auf eine Brustkrebserkrankung hinweisen: tastbare Knoten, Vergrößerung oder Verformung der Brust, Hautveränderungen, Einziehung der Haut oder der Mamille (Brustwarze), Ausfluss aus der Mamille, sowie Rötung und Überwärmung bei inflammatorischem Brustkrebs. Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust und Leistungsminderung treten in der Regel erst bei fortgeschrittener Erkrankung auf. Zudem können Metastasen Beschwerden verursachen, wie beispielsweise Schwellungen des Arms durch Lymphödem bei Lymphknotenmetastasen der Axilla, Knochenschmerzen bei Knochenmetastasierung, Husten und Dyspnoe bei Lungenmetastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienz bei Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei zerebraler Metastasierung [3-5].

### Risikofaktoren

Wie auch bei anderen Krebserkrankungen ist die Entstehung von Brustkrebs im Wesentlichen durch genetische und epigenetische Veränderungen bedingt, welche eine unkontrollierte Vermehrung der entarteten Zellen zur Folge haben. Mutationen sind häufig in Genen nachweisbar, deren kodierte Proteine an der Reparatur der Desoxyribonukleinsäure (DNA) beteiligt sind (z. B. Tumorsuppressorprotein 53 [p53]) oder auf andere Weise Wachstum, Proliferation, Differenzierung, Motilität und Überleben der Zellen begünstigen (z. B. Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha [PIK3CA]) [6]. Zusätzlich wird durch epigenetische Mechanismen, wie beispielsweise durch Methylierung und die damit einhergehende Stilllegung von Tumorsuppressorgenen, die Krebsentstehung und -progression gefördert. Für die Pathogenese spielt außerdem die Estrogen- bzw. Progesteron-vermittelte Signalübertragung eine wesentliche Rolle [7].

Brustkrebs ist eine heterogene Erkrankung, die infolge maligner Entartung und unkontrollierter Proliferation von Zellen in der Brustdrüse entsteht. Die meisten Tumoren nehmen ihren Ursprung in den Epithelzellen der Milchgänge (duktaler Brustkrebs) gefolgt von Tumoren der Drüsenläppchen (lobulärer Brustkrebs) [8]. Die Ätiologie des Brustkrebses ist nicht vollständig geklärt, jedoch sind Risikofaktoren bekannt, welche die Brustkrebsentstehung begünstigen [1, 4, 9]. Wesentliche Risikofaktoren sind unter anderem:

- fortgeschrittenes Alter [1]
- genetische Prädisposition: Bei rund 30% der Frauen mit Brustkrebs ist eine familiäre Häufung beobachtbar. Bei Männern mit Brustkrebs mit positiver Familienanamnese beider Geschlechter ist das Erkrankungsrisiko 2,5-fach höher als bei jenen ohne positive Anamnese [10]. Etwa ein Viertel der Frauen mit einem familiären Brustkrebs weist eine Keimbahnmutation in einem der Hochrisikogene Breast Cancer 1/2 (*BRCA1* oder *BRCA2*) auf, bei Männern sind in 4-40% aller Fälle *BRCA2*-Mutationen nachweisbar [10, 11]. Das Erkrankungsrisiko ist bei Trägerinnen einer *BRCA1/2*-Mutation mit bis zu 71% deutlich erhöht [12, 13].

- hormonelle Ursachen führen vor allem bei Frauen zu einer Erhöhung des Risikos für eine Erkrankung an Brustkrebs. Epidemiologischen Studien zufolge sind sowohl das frühe Einsetzen der ersten Regelblutung (Menarche) als auch ein spätes Aussetzen der Regelblutung (Menopause) mit einem signifikanten Anstieg des Brustkrebsrisikos bei Frauen verbunden [14, 15]. Die langfristige Einnahme von weiblichen Sexualhormonen (Hormonersatztherapie) nach dem 50. Lebensjahr kann ebenfalls die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen [16]. Zu den endokrinen Ursachen für die Entstehung von Brustkrebs bei Männern gehören eine exogene Estrogenbelastung, eine erhöhte endogene Estrogensynthese sowie ein erniedrigter Androgenspiegel [10].
- keine Schwangerschaft oder geringe Geburtenzahl [17]
- hohe mammografische Dichte des Brustdrüsengewebes [18]
- benigne Brustveränderungen [17]
- Strahlenexposition der Brust im Kindes- und Jugendalter sowie im jungen Erwachsenenalter [19]
- Lebensstilfaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, mangelnde körperliche Aktivität, Übergewicht sowie ein hoher Körperfettanteil [17, 20-24]

## Screening und Diagnostik

### *Screening*

Im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms haben Frauen ab 30 Jahren in Deutschland die Möglichkeit, sich einmal pro Jahr einer ärztlichen Tastuntersuchung der Brust zu unterziehen. Zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr wird außerdem eine regelmäßige Röntgenuntersuchung der Brust (Mammografie) im Abstand von zwei Jahren empfohlen [1, 10]. Die Einführung des Mammografie-Screenings zwischen 2005 bis 2009 führte nachweislich zu einer Verbesserung der Brustkrebsfrüherkennung und somit zu einem höheren Anteil an Erstdiagnosen in einem frühen Krankheitsstadium. Damit leistet das Mammografie-Screening einen wesentlichen Beitrag zur Senkung der brustkrebsspezifischen Mortalität [25, 26]. Früherkennungsprogramme zur Diagnose von Brustkrebs gibt es für Männer bisher nicht.

### *Diagnostik*

In den meisten Fällen wird Brustkrebs bereits vor dem Auftreten klinischer Beschwerden im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung diagnostiziert. Wird im Zuge des Screenings oder aufgrund eines auffälligen klinischen Befunds eine Verdachtsdiagnose gestellt, ist die beidseitige Mammografie die Methode der Wahl, um die Diagnose Brustkrebs zu bestätigen bzw. auszuschließen. Bei Frauen unter 40 Jahren empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie hingegen eine Ultraschalluntersuchung [10]. Ergänzend kann bei unklarem Befund eine Magnetresonanztomografie (MRT) eingesetzt werden. Zusätzlich zur bildgebenden Diagnostik erfolgt eine histologische Abklärung mittels Biopsie. Besteht ein klinischer Verdacht oder ein erhöhtes

Risiko für eine Metastasierung, ist eine Ausbreitungsdiagnostik (Staging) durch verschiedene bildgebende Verfahren indiziert. Diese umfassen die Skelettszintigrafie, Sonografie, MRT, sowie die Computertomografie (CT) [4, 10].

## Klassifikation und Stadieneinteilung

### *Anatomische Klassifikation nach UICC*

Brustkrebs wird nach der UICC-Klassifikation in vier Stadien eingeteilt. Die UICC-Stadieneinteilung basiert auf der sogenannten Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation, welche die Tumorausbreitung anhand der Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N), sowie anhand des Vorliegens von Fernmetastasen (M) klassifiziert (siehe Tabelle 3-1). Das Brustkrebs-Stadium wird je nach Kombination der T-, N- und M-Klassifikation von I bis IV eingeteilt (siehe Tabelle 3-2). Die Stadieneinteilung spielt eine wesentliche Rolle für die Therapieplanung und Prognoseabschätzung.

Tabelle 3-1: Klassifikation des Brustkrebses gemäß TNM-Kriterien

<b>T: Primärtumor</b>		<b>N: Regionäre Lymphknoten</b>		<b>M: Fernmetastasen</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)	-	-
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
Tis	Carcinoma in situ	-	-	-	-
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser T1mi: Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser T1a: größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser T1b: größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser T1c: größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser	N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II	M1	Fernmetastasen
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser	N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer <sup>a</sup> axillärer Lymphknotenmetastasen N2a: Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert	-	-

T: Primärtumor		N: Regionäre Lymphknoten		M: Fernmetastasen	
			N2b: Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen		
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser	N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna N3a: Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten N3b: Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen N3c: Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten	-	-
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a-T4d beschrieben T4a: Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur) T4b: Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust T4c: Kriterien 4a und 4b T4d: Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom	-	-	-	-

<b>T: Primärtumor</b>	<b>N: Regionäre Lymphknoten</b>	<b>M: Fernmetastasen</b>
<p>a: Als „klinisch erkennbar“ werden Metastasen bezeichnet, die durch klinische Untersuchung oder durch bildgebende Verfahren (ausgeschlossen Lymphszintigrafie) diagnostiziert werden, und die hoch verdächtig auf Malignität sind oder eine vermutete pathologische Metastase nachgewiesen durch eine Feinnadelaspiration und zytologische Untersuchung. Eine Bestätigung einer „klinisch erkennbaren“ Metastase durch eine Feinnadelbiopsie oder eine Stanzbiopsie mit zytologischer bzw. histologischer Untersuchung, allerdings ohne exzisionsbiopsische Sicherung, wird mit dem Suffix „f“ zur klinischen Klassifikation gekennzeichnet, z. B. cN3a(f).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [10]</p>		

Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des Brustkrebses gemäß TNM-Kriterien

<b>Stadium</b>	<b>Primärtumor (T)</b>	<b>Lymphknotenbefall (N)</b>	<b>Fernmetastasen (M)</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
	T1c	N0	M0
IIA	T0, T1mi, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1mi, T1, T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	alle T	N3	M0
IV	alle T	alle N	M1
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: [4, 10]</p>			

### **Histopathologisches Grading**

Zusätzlich zur anatomischen Stadieneinteilung wird Brustkrebs nach histologischen Aspekten unterteilt (siehe Tabelle 3-3). Das histologische Grading wird sowohl an Biopsien als auch an Operationspräparaten durchgeführt. Für invasiven Brustkrebs empfiehlt die aktuelle deutsche S3-Leitlinie die von Elston und Ellis modifizierte Bloom-Richardson-Graduierung [10]. Die Graduierung reicht von G1 (gut differenziert, geringer Malignitätsgrad) bis G3 (schlecht differenziert, hoher Malignitätsgrad) und ist abhängig vom Ausmaß der Kernpolymorphie, dem Anteil tubulärer Strukturen sowie der Mitoserate im Tumorgewebe [10, 27]. Ein Grad G3 geht mit einer schlechten Prognose und einem geringen Gesamtüberleben einher [27].

Tabelle 3-3: Histopathologisches Grading des Brustkrebses

<b>Merkmale</b>	<b>Kriterien</b>	<b>Scorewerte</b>	
Tubulusausbildung	>75%	1	
	10-75%	2	
	<10%	3	
Kernpolymorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate <sup>a</sup>	0-5/10 HPF	1	
	6-11/10 HPF	2	
	>12/10 HPF	3	
	Summenscore	3-9	
<b>Summenscore</b>	<b>Malignitätsgrad</b>	<b>G-Gruppe</b>	<b>Definition</b>
3, 4, 5	gering	G1	gut differenziert
6, 7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8, 9	hoch	G3	schlecht differenziert
a: Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis [27]. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [10]			

### **Molekulare Subtypen**

Brustkrebs kann anhand des Genexpressionsprofils in vier molekulare Subtypen untergliedert werden: Luminal A, Luminal B, HER2-positiv und Basal-like (siehe Tabelle 3-4). Mit 50-60% wird die Mehrheit der Brustkrebsfälle dem Luminal A-Subtypen zugeordnet, gefolgt von den Subtypen Luminal B und HER2-positiv mit jeweils 15-20%, sowie Basal-like mit 8-37% [28]. Die molekularen Subtypen unterscheiden sich maßgeblich hinsichtlich des klinischen Verlaufs sowie Therapieansprechens [10, 29, 30].

In der klinischen Routine hat sich anstelle der Genexpressionsanalyse eine vereinfachte immunhistochemische Klassifizierung des Brustkrebses durchgesetzt. Diese basiert auf der Gewebsexpression der beiden Hormonrezeptoren ER und Progesteronrezeptor (PgR) sowie des HER2. Zusätzlich kann der Antigen Ki-67 (Ki-67)-Proliferationsindex zur Prognoseabschätzung und Therapiestratifizierung herangezogen werden [10].

Tabelle 3-4: Molekulare Subtypen des Brustkrebses

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition
Luminal A		ER- und PgR-positiv HER2-negativ Ki-67 niedrig
Luminal B	HER2-negativ	ER-positiv und entweder PgR-negativ oder Ki-67 hoch
	HER2-positiv	ER-positiv HER2 überexprimiert oder amplifiziert Ki-67 niedrig oder hoch
HER2 enriched		HER2 überexprimiert oder amplifiziert ER- und PgR-negativ
Basal like <sup>a</sup>		ER- und PgR-negativ HER2-negativ
a: Weitgehende Überlappung mit dem TNBC Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [4]		

Bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs sind vor allem der HR- sowie der HER2-Status für die Prognose und Therapieentscheidung von Bedeutung. Im Wesentlichen wird hier zwischen HER2-positivem (etwa 15 bis 20% der Patient\*innen), HR-positivem, HER2-negativem (etwa 70%) und dreifach-negativem Brustkrebs (TNBC; etwa 15%) unterschieden [31]. Damit ist der HR-positive, HER2-negative Brustkrebs mit Abstand der dominierende Subtyp im Bereich der metastasierten Erkrankung [32, 33]. Darüber hinaus können bestimmte Genmutationen entscheidend sein (siehe auch Abschnitt Genmutationen).

### ***HR-Status***

Die Steroidhormone Estrogen und Progesteron spielen eine zentrale Rolle bei der Regulierung des Wachstums und der Differenzierung des normalen Brustepithels durch die Aktivierung der Hormonrezeptoren ER und PgR. Die fehlregulierte Stimulation dieser Rezeptoren begünstigt jedoch die Brustkrebsentstehung [34]. Da die Expression der Hormonrezeptoren für die Therapieentscheidung maßgeblich ist, wird diese bei Brustkrebspatient\*innen regelhaft mittels Immunhistochemie (IHC) des Tumorgewebes untersucht. Die Definition eines ER- bzw. PgR-

positiven Brustkrebses erfordert eine positive Färbung von mindestens 1% der Tumorzellkerne im Gewebe [10].

Die überwiegende Mehrheit der Brustkrebspatient\*innen weist einen positiven ER- bzw. PgR-Status auf. Einer Analyse des Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Programms des National Cancer Institutes (NCI) zufolge sind bei 63% der Frauen mit Brustkrebs sowohl der ER also auch der PgR im Tumorgewebe nachweisbar. Weitere 13% der untersuchten Tumoren sind ER-positiv und PgR-negativ und nur 3% der Tumoren sind PgR-positiv und ER-negativ [35]. Der Anteil HR-positiver Tumoren bei Männern ist dabei sogar noch größer als jener bei Frauen. So weisen 90,6% der männlichen Brustkrebspatienten einen positiven ER-Status und 81,2% einen positiven PgR-Status auf [36]. In Deutschland liegt der Anteil an HR-positiven Tumoren laut einer Auswertung des Tumorregisters München (TRM) bei ca. 86%. Daten aus Deutschland zum ER- und PgR-Status liegen für die einzelnen Faktoren jedoch nicht vor.

Patient\*innen mit einem HR-positiven Brustkrebs – also einem positiven ER- und/oder PgR-Status – sprechen in der Regel gut auf eine endokrine Therapie an, welche das hormonvermittelte Tumorwachstum gezielt blockiert [10, 30].

### ***HER2-Status***

HER2 ist eine membranständige Rezeptor-Tyrosinkinase, die durch Aktivierung einer Vielzahl von intrazellulären Signalwegen die Zellproliferation und -differenzierung sowie die Angiogenese und Metastasierung von Tumoren stimuliert [28].

Etwa 20 bis 30% der Patient\*innen mit metastasiertem Brustkrebs gelten als HER2-positiv [33, 37-39]. Bei Männern ist der Anteil HER2-positiver Tumoren hingegen mit etwa 5-13% geringer [3, 40-42]. Die HER2-Positivität ist gemäß der aktuellen S3-Leitlinie durch eine immunhistochemisch nachgewiesene Überexpression des HER2-Proteins oder durch eine vorzugsweise mittels Hybridisierung in situ nachgewiesene Genamplifikation definiert [10]. Eine immunhistochemische Testung erfolgt in der Regel an Gewebeproben aus endoskopischen Biopsien oder chirurgischen Resektaten.

In Abhängigkeit von der Intensität der IHC-Färbung wird ein Score von 0 bis 3+ vergeben. Ein Score von 3+, bei dem mehr als 10% der Zellen stark und zirkulär gefärbt sind, gilt als eindeutig positiv. Bei einem Score von 2+, bei dem mehr als 10% der Zellen schwach bis mäßig zirkulär gefärbt sind, ist zusätzlich eine Analyse des HER2-Genamplifikationsstatus entsprechend der American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) Leitlinie für die HER2-Testung erforderlich. Scores von 0 oder 1+ mit schwacher und inkompletter Färbung gelten als HER2-negativ [43].

HER2-positive Tumoren zeigen in der Regel ein aggressiveres Wachstum, allerdings konnte die Prognose für Patient\*innen mit HER2-positiven Tumoren durch die Einführung zielgerichteter anti-HER2 Therapien signifikant verbessert werden [4, 44].

### **Genmutationen**

Eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Brustkrebs spielen Genmutationen, z. B. in den *BRCA*-Genen. *BRCA1* und *BRCA2* sind Gene, die für die Reparatur von DNA-Schäden verantwortlich sind. Wenn eines dieser Gene mutiert ist, ist die DNA-Reparatur fehlgeleitet, was zu einer höheren Anfälligkeit für Brustkrebs führen kann. Patient\*innen mit einer *BRCA1/2*-Mutation können jedoch von einer gezielten Therapie profitieren, die speziell auf die Mutation ausgerichtet ist [10]. Weitere Gene, die mit Brustkrebs in Zusammenhang stehen, sind *Checkpoint Kinase 2 (CHEK2)*-, *Partner and localizer of BRCA2 (PALB2)*-, und *p53-Gen (TP53)* [45]. Zudem wird das *ESR1*-Gen in Zusammenhang mit Resistenzen gegenüber endokrinen Therapien gebracht. Für Patient\*innen mit *BRCA1/2*-Mutationen stehen spezifische Therapien zur Verfügung, für Patient\*innen mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation waren bislang keine spezifischen Therapien in Deutschland vorhanden. Elacestrant ist die erste Therapie, die gezielt für Patient\*innen mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation zur Verfügung steht.

### ***ESR1*-Mutation**

Eine Resistenz gegenüber der endokrinen Therapie kann u. a. durch die Veränderung des ER selbst hervorgerufen werden, z. B. durch Mutationen im *ESR1*-Gen, welche die Liganden-Bindestelle des ER betreffen [46]. Solche Mutationen entstehen meist durch einen Selektionsdruck unter Aromatasehemmer-Therapie, deren Wirkmechanismus auf der Senkung des körpereigenen Estrogens beruht. Dies führt zur Resistenz gegenüber der Behandlung, da es zur einer ER-vermittelten Signalübertragung unabhängig von der Ligandenbindung kommt, d. h. zu einer Liganden-unabhängigen Aktivierung [46-49].

Bei bis zu 40% der mit Aromatasehemmern behandelten Patient\*innen mit metastasiertem Brustkrebs sind Mutationen in der Ligandenbindungsdomäne des *ESR1*-Gens nachweisbar [49, 50]. Die Häufigkeit einer aktivierenden Mutation auf dem *ESR1*-Gen steigt dabei mit der Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien. Sie liegt bei etwa 5% in der endokrinen Erstlinie, im Vergleich zu 20-40% bei Patient\*innen, die bereits mindestens eine endokrinen Therapielinie erhalten haben [49-52].

Die Prognose von Patient\*innen mit *ESR1*-mutiertem Brustkrebs ist schlechter als bei Patient\*innen ohne *ESR1*-Mutation. So lag das Gesamtüberleben von Frauen mit *ESR1*-mutiertem, HR-positivem Brustkrebs unter Behandlung mit einem Aromatasehemmer in der Phase III-Studie BOLERO-2 bei nur 20,73 Monaten im Vergleich zu 32,1 Monaten bei Patientinnen ohne *ESR1*-Mutation [53].

### **Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses**

Metastasierter Brustkrebs ist in der Regel nicht heilbar. Wesentliche Ziele der Behandlung sind die Symptomkontrolle sowie die Verlängerung der Überlebenszeit [10]. Die Behandlung in der Erst- und Zweitlinie erfolgt in Abhängigkeit vom HR- und HER2-Status. Beim Vorliegen eines HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs wird zunächst mittels eines CDK4/6-Inhibitors in Kombination mit einer endokrinen (antihormonellen) behandelt. Sind alle endokrinen

Therapieoptionen erschöpft, erfolgt in der Regel ab der Drittlinie eine Chemotherapie [10]. Als wirksame Chemotherapien haben sich insbesondere die Substanzklassen der Anthrazykline und Taxane erwiesen die jedoch mit einem Krankenhausaufenthalt und vielen Nebenwirkungen einhergehen können. Sind die Metastasen auf nur ein Organ begrenzt, können ergänzend lokale Therapiemaßnahmen, wie beispielsweise eine Operation oder Bestrahlung, zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses zum Einsatz kommen. In späteren Therapielinien, wenn bereits eine Chemotherapie erfolgt ist, gibt es für einige Patient\*innen, in Abhängigkeit ihres HR- und HER2-Status, zudem zielgerichtete Therapiemöglichkeiten mit einem Antikörperwirkstoffkonglomerat [54, 55].

### Prognose

Die Prognose des Therapieerfolgs hängt maßgeblich vom UICC-Stadium ab und wird durch den immunhistochemischen bzw. molekularpathologischen Subtyp und die damit einhergehenden Behandlungsmöglichkeiten bestimmt. Beim metastasierten Brustkrebs spielen ferner der Ort und die Anzahl der Metastasen, die Zeit zwischen Diagnose und Metastasierung, die Art und Anzahl der Vortherapien, das Alter und bestehende Komorbiditäten der Patient\*innen eine Rolle [10].

Ein höheres UICC-Stadium ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [1]. So beträgt das relative 5-Jahres-Überleben bei Frauen im UICC-Stadium III 52-75% während es im UICC-Stadium IV bei nur noch 24-31% liegt [1, 3]. Das mediane Gesamtüberleben nach der Diagnose von Metastasen liegt bei 28-34 Monaten [2, 56]. Bei Männern ist die stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensrate mit 39% im UICC-Stadium III und 14% im UICC-Stadium IV sogar noch geringer als die der Frauen [3].

Trotz initialem Ansprechen auf die Primärtherapie erleiden Schätzungen zufolge rund ein Drittel aller Brustkrebspatient\*innen ein Rezidiv. Dieses kann entweder lokoregionär, also in der gleichen Brust bzw. deren Umfeld (Brustwand, regionale Lymphknoten), oder in Form von Fernmetastasen auftreten [4, 10, 57]. Auswertungen des TRM zufolge handelte es sich beim Großteil der in den Jahren 1998-2020 erfassten Rezidive um Fernmetastasen (16,6% der Patientinnen 10 Jahre nach Diagnose), gefolgt von Lokalrezidiven und Lymphknotenrezidiven (8,2% und 3,2% der Patientinnen 10 Jahre nach Diagnose) [2].

Allgemein, ist das Rezidivrisiko innerhalb der ersten 5 Jahre am größten, bleibt jedoch auch 20 Jahre nach Erstdiagnose signifikant erhöht. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs wird u. a. durch die Größe des Primärtumors, das Ausmaß des Lymphknotenbefalls, den histologischen Differenzierungsgrad sowie ein junges Erkrankungsalter nachteilig beeinflusst [58, 59]. Außerdem beeinflussen der HR- und der HER2-Status das Rezidivrisiko. Schätzungsweise erleiden 17,2% der Patient\*innen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs innerhalb von 5 Jahren nach neoadjuvanter Behandlung ein Rezidiv oder versterben [60].

Das Auftreten von Rezidiven geht mit einer ungünstigen Prognose einher. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen beträgt ab dem Zeitpunkt der Progression nach Angaben des TRM 54,5% bei Lokalrezidiven, 36,1% bei Lymphknotenrezidiven und 22,0% bei Fernmetastasierung [2]. Bei Männern beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ab erster Progression

laut TRM 58,0% bei lokoregionären Rezidiven und 35,9% bei Metastasen [61]. Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod beim HR-positiven, HER2-negativen frühen Brustkrebs unter adjuvanter endokriner Therapie beträgt laut eines systematischen Reviews 17,2% [60].

### Charakterisierung der Zielpopulation

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.

#### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Patient\*innen 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, befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Das Ziel der Therapie besteht in einer Verlängerung der Lebenszeit und einer verbesserten Symptomkontrolle unter Aufrechterhaltung der Lebensqualität [10]. Hierbei ist zu beachten, dass solche Therapien zwar die Symptome der zugrundeliegenden Krebserkrankung mildern und einen Progress hinauszögern, die therapiebedingten Nebenwirkungen die Lebensqualität der Patient\*innen jedoch erheblich beeinträchtigen können [62]. Wirksame Therapien mit einem handhabbaren Sicherheitsprofil besitzen in der vorliegenden Indikation somit einen hohen Stellenwert.

Die Prognose für Patient\*innen mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist allgemein ungünstig. Nach Angaben des US-amerikanischen SEER-Programms des NCI liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Frauen im metastasierten Stadium bei lediglich 31,9% [63]. Zudem wird beobachtet, dass die Prognose von Patient\*innen mit *ESR1*-mutiertem Brustkrebs ungünstiger ist als bei Patient\*innen ohne *ESR1*-Mutation [53]. So lag das Gesamtüberleben von Frauen mit *ESR1*-mutiertem, HR-positivem Brustkrebs unter Behandlung mit einem Aromatasehemmer in der Phase III-Studie BOLERO-2 bei nur 20,73 Monaten im Vergleich zu 32,1 Monaten bei Patientinnen ohne *ESR1*-Mutation [53]. Die genauen Ursachen für diesen Sachverhalt sind noch nicht abschließend geklärt, allerdings liegt nahe, dass die konstitutive Aktivität des ER nicht nur den ligandenabhängigen, sondern auch den ligandenunabhängigen Signalweg verstärkt,

was in einem vergleichsweise schnelleren Tumorwachstum und einer gesteigerten Fähigkeit zur Metastasierung resultieren könnte [52, 64].

### **Aktuelle Therapieoptionen für Frauen mit Brustkrebs**

Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs sollen gemäß den deutschen sowie internationalen Leitlinien in der Erstlinie eine endokrine Therapie bestehend aus einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan oder Letrozol) in Kombination mit einem CDK 4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) erhalten [4, 9, 10, 65-67]. Eine Behandlung mit dem selektiven Estrogenrezeptor-Degradierer (SERD) Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer über eine intramuskuläre (i.m.) Applikation erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen [4]. Nur im Einzelfall kann bei drohendem Organausfall direkt in der Erstlinie eine Chemotherapie erfolgen [66].

In der Zweitlinie erfolgt in der Regel eine weitere endokrine Therapie [4, 10, 66, 67]. Mögliche Therapieoptionen umfassen die Aromatasehemmer Anastrozol, Exemestan oder Letrozol, den selektiven ER-Modulator Tamoxifen, den SERD Fulvestrant, oder den selektiven Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitor Everolimus in Kombination mit Exemestan, Fulvestrant, Tamoxifen oder Letrozol. Falls in der Erstlinie noch keine CDK 4/6-Inhibitoren eingesetzt worden sind, sollten sie in weiteren endokrinbasierten Therapielinien zum Einsatz kommen [10]. Nach Ausschöpfung sämtlicher endokriner Therapieoptionen bleiben als Therapieoptionen in der Regel die Gabe einer Chemotherapie oder zielgerichteten Therapie [54, 55].

### **Aktuelle Therapieoptionen bei Männern mit Brustkrebs**

Derzeit richtet sich die Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge der Erkrankung bei postmenopausalen Frauen, da für Frauen eine bessere Evidenzlage vorliegt [10]. Unterschiede gibt es dahingehend, dass Männer häufiger eine genetische Disposition für die Entstehung von Brustkrebs aufzeigen, insbesondere *BRCA1/2*-Mutationen [68]. Außerdem wurde bei Männern eine um bis zu 20% erhöhte Risikokonstellation für Zweitmalignome festgestellt [69].

Bei einer lokal begrenzten Tumorerkrankung werden insbesondere eine Operation, eine Bestrahlung und/oder eine medikamentöse Therapie eingesetzt. Unterschiede bestehen bei Männern vor bezüglich der Radikalität der Operation und bei der endokrinen Therapie [3].

Bei metastasierten Erkrankungen sollte die Therapie nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen [10]. Die endokrine Therapie mit Tamoxifen stellt die Therapieoption der ersten Wahl dar [3, 10]. Effektiv ist auch die Hormonablation (Orchiektomie, Gonadotropin-Releasing-Hormon [GnRH]-Agonisten in Kombination mit einem Antiandrogen) [3]. In der Zweitlinie können Aromatasehemmer eingesetzt werden, am ehesten in Verbindung mit einer medikamentösen Suppression der Gonadenfunktion. Bei lokal fortgeschrittener metastasierter Erkrankung weisen Studien Behandlungsoptionen sowohl mit Fulvestrant, Aromatasehemmern

aber auch Eribulin aus [10]. Wenn eine hormonelle Behandlung nicht mehr ausreicht, erfolgt eine Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie.

### **Therapeutischer Bedarf für die Behandlung des ER-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation und Deckung durch Elacestrant**

Eine der größten Herausforderungen in der Behandlung des ER-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses stellt die primäre oder sekundäre (bzw. erworbene) Resistenz gegenüber der endokrinen Behandlung dar [70, 71].

Bei einer primären endokrinen Resistenz handelt es sich um ein Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen Therapie oder um einen Progress innerhalb der ersten 6 Monate unter einer laufenden endokrinen Erstlinientherapie beim metastasierten Brustkrebs. Eine sekundäre endokrine Resistenz ist als Rezidiv unter einer adjuvanten endokrinen Therapie, aber erst nach den ersten 2 Jahren oder innerhalb 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter endokriner Therapie oder als Progression mehr als 6 Monate nach Initiierung einer endokrinen Therapie in der metastasierten Situation definiert [9].

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 oder mehreren Aromatasehemmer(n) [49, 72]. Für den Erwerb einer Resistenz spielen zahlreiche intrinsische Mechanismen auf molekularer Ebene eine entscheidende Rolle, z. B. die Dysregulation der Zellzyklusprogression, die Aktivierung des mTOR-Signalwegs und die Entstehung von *ESR1*-Mutationen [71].

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 [47-49]. 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 [49-52, 73].

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 [74]. Das Wachstum dieser Tumoren zeigte sich weiterhin abhängig von den Effekten des ER, was sie empfänglich für den Einsatz neuartiger endokriner Therapien wie z. B. SERD macht [75, 76].

SERD gehören zu einer Klasse von endokrinen Wirkstoffen, die antagonistisch auf den ER wirken und zugleich dessen Abbau im Proteasom induzieren. Ungewollte agonistische Effekte auf den ER in ER-positiven Patient\*innen, wie sie bei der Behandlung mit selektiven ER-Modulatoren (SERM) wie Tamoxifen auftreten können, werden durch den proteasomalen Abbau der SERD verhindert [70]. Dies führt zu einer Hemmung der nachgeschalteten ER-gesteuerten Signalübertragung und deren tumorfördernden Effekten [70, 77]. Selbst bei

Vorliegen einer endokrinen Resistenz zeigen SERD weiterhin eine Antitumoraktivität gegen ER-positiven Brustkrebs [46].

Elacestrant ist ein neuartiger ER-Antagonist und gehört der Gruppe der SERD an. Er wurde für die Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation entwickelt und wird einmal täglich oral verabreicht. Die AGO hat bereits in ihren aktuellen Therapieempfehlungen (Version 2023.1 von März 2023) Elacestrant zur Behandlung von Patient\*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet nach einer Vortherapie mit CDK 4/6-Inhibitoren (insbesondere bei einem längeren Ansprechen auf CDK 4/6-Inhibitoren von >6-12 Monaten) aufgenommen [9]. Die Living Guideline der European Society for Medical Oncology (ESMO) (Version 1.1 von Mai 2023) hat ebenso bereits eine Therapie mit Elacestrant als Therapieoption für Patient\*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgenommen, die nach einer vorherigen endokrinen Therapie einen Progress erleiden [67].

Vor der Zulassung von Elacestrant stellte Fulvestrant den einzigen in Deutschland zugelassenen SERD dar. Fulvestrant weist eine sehr geringe Bioverfügbarkeit auf und ist für eine orale Gabe ungeeignet. Folglich muss es i.m. injiziert werden, was die Anwendung erschwert und dessen Gebrauch in der Vergangenheit eingeschränkt hat [46, 70, 75, 78]. Im Gegensatz zu Fulvestrant wird Elacestrant jedoch oral (in Tablettenform) verabreicht, was von den Patient\*innen bevorzugt wird [79, 80]. Durch die orale Gabe von Elacestrant wird die mit Fulvestrant verbundene Unannehmlichkeit eines Arztbesuchs und der i.m. Verabreichung vermieden, was sich positiv auf die Lebensqualität der Patient\*innen auswirkt und ihnen mehr Flexibilität im Alltag erlaubt [79, 80]. Elacestrant wird als Monotherapie verabreicht und ist somit ohne Kombinationspartner wirksam. Hierdurch können den Patient\*innen etwaige Nebenwirkungen erspart werden, die im Rahmen von Kombinationstherapien auftreten. Außerdem kann Elacestrant, im Gegensatz zu Fulvestrant, auch sicher von Patient\*innen angewandt werden, die Antikoagulanzen erhalten [81, 82].

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. Für Patient\*innen mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation gab es in den aktuellen deutschen Leitlinien vor Elacestrant keine speziellen Therapieempfehlungen. 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, der eine einfache Behandlung über eine orale Gabe ermöglicht und eine klare antitumorale Aktivität bei Vorliegen einer aktivierenden *ESR1*-Mutation zeigt. Elacestrant stellt eine

effektive und verträgliche Alternative vor dem Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie für die Patient\*innen im Anwendungsgebiet dar. Elacestrant ermöglicht auf diese Weise, den Einsatz von Chemotherapie oder Antikörperwirkstoffkonglomeraten hinauszuzögern (siehe Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses). Es 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 ESMO, sowie den Therapieempfehlungen der AGO Kommission Mamma wird die Behandlung mit Elacestrant bereits empfohlen [9, 65, 67].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz des Brustkrebses wurden der Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI), der gemeinsam vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) e.V. herausgegeben wird, herangezogen [1].

Laut des RKI betrug der Anteil der Brustkrebserkrankungen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2018 30% bei Frauen und unter 0,3% bei Männern. Im gleichen Jahr wurden bei 69.900 Frauen und 720 Männern eine Brustkrebserkrankung neu diagnostiziert. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug bei Frauen 304.100 und bei Männern 2.800. Die absoluten 5-Jahres-Überlebensraten wurden vom RKI auf 79% bei Frauen und 68% bei Männern geschätzt. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten der Jahre 2017-2018, die das erwartete Überleben der allgemeinen Bevölkerung berücksichtigen, wurden auf 88% bei Frauen und 84% bei Männern geschätzt (siehe auch Tabelle 3-5). Das mediane Erkrankungsalter beträgt für Männer rund 71 Jahre und für Frauen rund 64 Jahre [1]. Brustkrebs ist somit eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters. Der Anteil von Kindern und Jugendlichen, die in Deutschland an Brustkrebs erkranken, liegt bei unter 0,01% [83].

Tabelle 3-5: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen für Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland für das Jahr 2018

Epidemiologische Maßzahl	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	69.900	720
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	166,4	1,8
Standardisierte Erkrankungsrate <sup>a,b</sup>	112,6	1,1
Mittleres Erkrankungsalter <sup>c</sup>	64	71
Sterbefälle	18.591	195
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	44,3	0,5
Standardisierte Sterberate <sup>a,b</sup>	22,8	0,3
5-Jahres-Prävalenz <sup>d</sup>	304.100	2.800
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate <sup>e</sup>	79 (77-81)	68
Relative 5-Jahres-Überlebensrate	88 (86-89)	84
a: je 100.000 Personen b: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: zum 31.12.2018 e: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) basierend auf den Jahren 2017-2018 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1]		

Daten über die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose liegen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bei Männern nur für Frauen vor. Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich 41% der Patientinnen mit bekanntem UICC-Stadium im UICC-Stadium I, 40% im UICC-Stadium II, 11% im UICC-Stadium III und 7% im UICC-Stadium IV. Die Lebenserwartung verschlechtert sich mit zunehmendem Stadium. So beträgt das relative 5-Jahres-Überleben im UICC-Stadium I (gemäß 7. Auflage TNM) rund 100%, im UICC-Stadium II 95% und im UICC-Stadium III noch 75%. Im UICC-Stadium IV liegt es nur noch bei 24-31% (Abbildung 1) [1, 3].

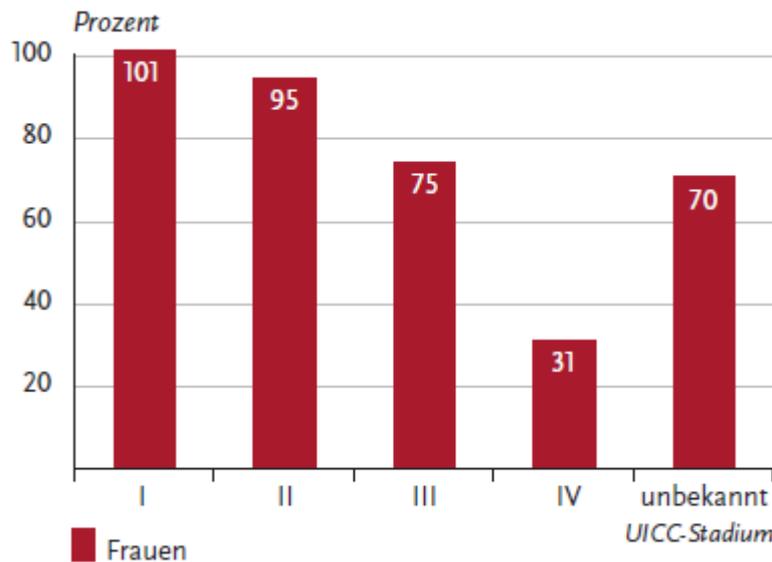


Abbildung 1: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (gemäß 7. Auflage TNM) für Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2016 bis 2018

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [1]

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Für eine Abschätzung der Entwicklung der Inzidenz und der Prävalenz der Brustkrebserkrankungen für die kommenden fünf Jahre werden die Daten der Datenbankabfragen des ZfKD herangezogen und die Darstellung aus dem Bericht des RKI „Krebs in Deutschland“ herangezogen [1, 83]. Seit einem sprunghaften Anstieg der Neuerkrankungsrate im Jahre 2009, der durch die Einführung des regelhaften Brustkrebscreenings zu erklären ist, war die Inzidenz und die Sterberate bei Frauen in den Jahren nach 2009 leicht rückläufig. In den letzten verfügbaren Jahren 2018 und 2019 ist die Erkrankungsrate jedoch wieder leicht gestiegen (siehe Abbildung 2). Eine Trendumkehr kann allerdings zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vorhergesagt werden. Für die Abschätzung der Entwicklung der kommenden fünf Jahre wird eine gleichbleibende Erkrankungsrate angenommen und die Daten der letzten fünf verfügbaren Jahre (2015 bis 2019) gemittelt (siehe Tabelle 3-6). Dies ergibt eine mittlere Neuerkrankungsrate von 168,66 und eine 5-Jahres-Prävalenz von 741,66 pro 100.000 Frauen und eine Neuerkrankungsrate von 1,78 und ein 5-Jahres-Prävalenz von 6,88 pro 100.000 Männer.

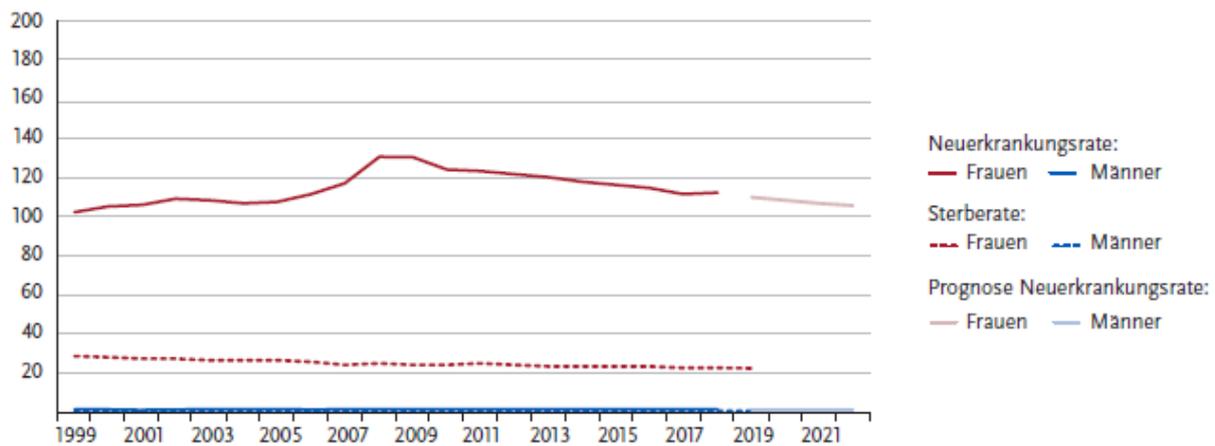


Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 je 100.000 (alter Europastandard)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [1]

Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2015	Frauen	70.974	171	317.433	761,9
	Männer	698	1,7	2.780	6,9
2016	Frauen	69.945	167,6	313.896	750,5
	Männer	714	1,8	2.846	7
2017	Frauen	69.599	166,2	309.748	738,4
	Männer	734	1,8	2.783	6,8
2018	Frauen	70.955	168,9	307.716	731,7
	Männer	714	1,7	2.772	6,8
2019	Frauen	71.375	169,6	305.757	725,8
	Männer	760	1,9	2.813	6,9
Mittelwert (2015-2019)	Frauen	70.569,6	168,66	310.910	741,66
	Männer	724	1,78	2.798,8	6,88

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quellen: [83, 84]

Basierend auf den mittleren Neuerkrankungs- und 5-Jahres-Prävalenzraten der letzten fünf verfügbaren Jahre und der vorausgerechneten Bevölkerungszahl für die Jahre 2023 bis 2028 werden die geschätzten Fallzahlen errechnet (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Bevölkerungsvorausberechnung und geschätzte Entwicklung der Fallzahlen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses für die Jahre 2023 bis 2028

Jahr	Bevölkerungs-vorausberechnung <sup>a</sup>		Geschätzte Inzidenz (Fallzahlen)		Geschätzte 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen)	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
2023	42.919.300	41.556.200	72.388	740	318.316	2.860
2024	43.000.600	41.620.200	72.525	741	318.919	2.864
2025	43.075.900	41.681.000	72.652	742	319.477	2.868
2026	43.142.400	41.735.400	72.764	743	319.970	2.872
2027	43.197.400	41.780.000	72.857	744	320.378	2.875
2028	43.241.000	41.815.000	72.931	745	320.702	2.877

a: Variante „moderater Wanderungssaldo“  
Quellen: [84, 85]

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patient\*innen in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Elacestrant	Frauen <b>2.287-4.838</b>  davon Frauen mit <u>zwei vorherigen</u> endokrinen Therapielinien: <b>1.062-2.246</b>	Frauen <b>2.040-4.315</b>  davon Frauen mit <u>zwei vorherigen</u> endokrinen Therapielinien: <b>947-2.003</b>
	Männer: <b>32-56</b>	Männer: <b>28-49</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Elacestrant wird angewendet 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. Die Herleitung der Anzahl der Patient\*innen in der Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten (siehe Abbildung 3). Die Schritte werden separat für postmenopausale Frauen sowie für Männer berechnet. Für die Berechnung werden epidemiologische Daten des ZfKD/RKI, Angaben aus Leitlinien sowie der Primär- und Sekundärliteratur herangezogen. Da keine differenzierten Daten über männliche Patienten vorliegen, wird angenommen, dass die Angaben zu Frauen auf Männer übertragbar sind. Die Berechnung der Anzahl der männlichen Patienten ist daher mit Unsicherheiten behaftet.

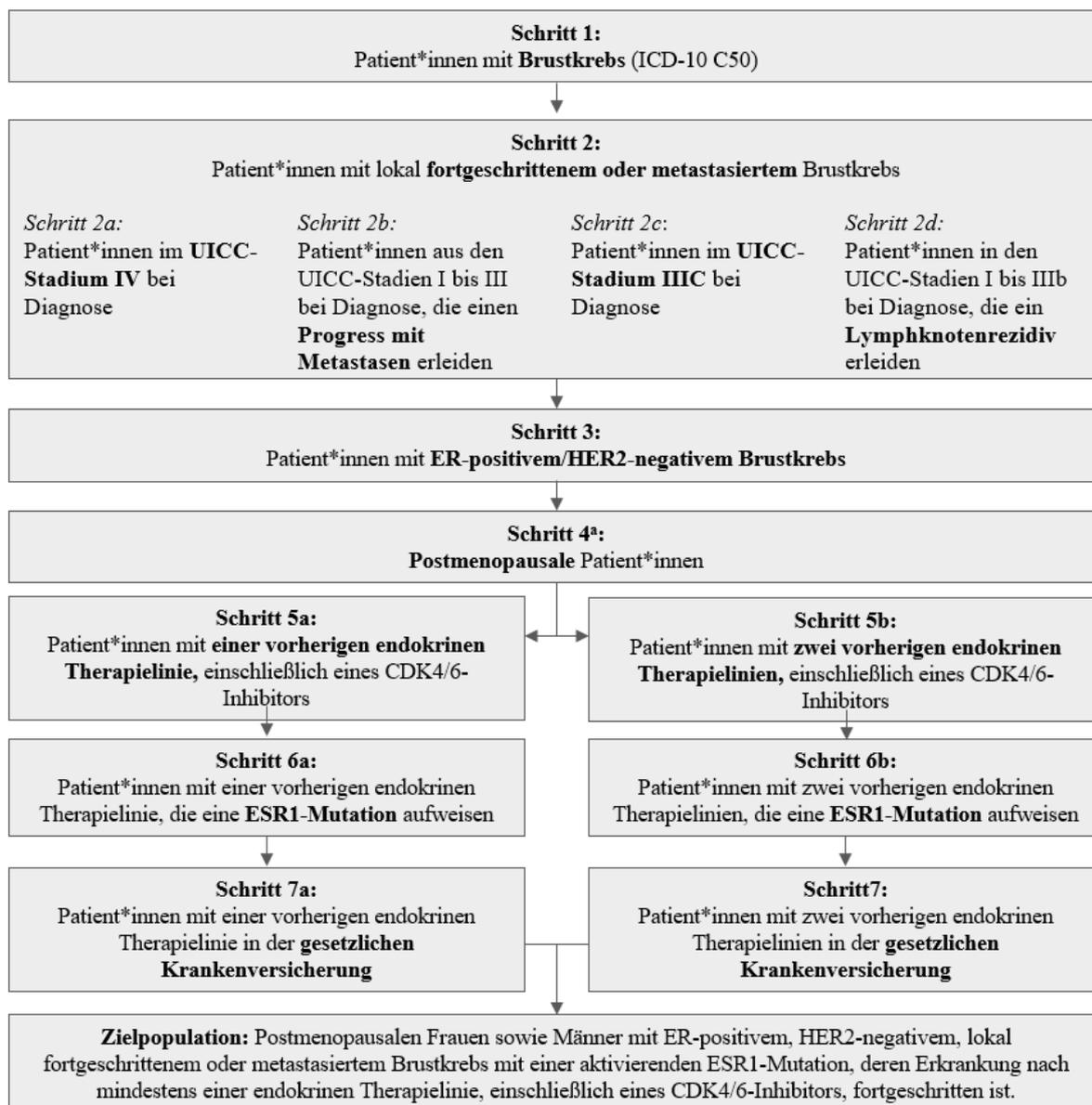


Abbildung 3: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient\*innen in der Zielpopulation

a: Schritt nur für Frauen relevant

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Schritt 1: Frauen und Männer mit Brustkrebs (ICD-10 C50)**

Für die Bestimmung der Zielpopulationen im Jahr 2023 wird in Schritt 1 die Inzidenz der Patient\*innen mit einer Brustkrebserkrankung gemäß ICD-10 C50 herangezogen. Diese Fallzahlen basieren auf der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerung für das Jahr 2023 und den mittleren Inzidenzraten der letzten fünf verfügbaren Jahre (2015-2019), die über die Datenbankabfrage beim ZfKD ermittelt wurden (siehe Tabelle 3-7) [83, 85]. Dieses Vorgehen ist an das Vorgehen eines aktuellen Verfahrens in der Indikation Brustkrebs angelehnt [86].

Demnach wird im Jahr 2023 mit **72.388 Frauen** und **740 Männern** mit Brustkrebs gerechnet.

## **Schritt 2: Frauen und Männer mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs**

Um die Anzahl der Patient\*innen in Schritt 2 zu berechnen, werden Patient\*innen mit metastasierter Erkrankung gemäß UICC-Stadium IV sowie Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs (LABS) berücksichtigt. Als LABS wird analog zu anderen Verfahren Brustkrebs in UICC-Stadium IIIc erachtet [87-89].

Metastasierter Brustkrebs kann in UICC-Stadium IV neu diagnostiziert werden (Schritt 2a) oder im Verlauf einer Erkrankung mit Erstdiagnose in einem früheren Stadium (UICC-Stadium I bis III) in Form eines Rezidivs auftreten (Schritt 2b). Analog kann LABS im UICC-Stadium IIIc neu diagnostiziert werden (Schritt 2c) oder sich im Verlauf der Erkrankung mit Erstdiagnose in einem früheren Stadium (UICC-Stadium I bis IIIb) in Form eines lokoregionären Rezidivs entwickeln (Schritt 2d). Zur Berechnung der Gesamtzahl der Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs werden die Anteile der Schritte 2a bis 2d addiert.

Da keine differenzierten Daten über männliche Patienten vorliegen, wird angenommen, dass die Anteile der Frauen auf Männer übertragbar sind.

### ***Schritt 2a: Patient\*innen mit Brustkrebs im UICC-Stadium IV bei Diagnose***

Der Bericht Krebs in Deutschland des RKI zeigt die UICC-Stadienverteilung bei Erstdiagnose für Frauen. Demnach werden 7% der Frauen mit Brustkrebs im UICC-Stadium IV (gemäß 8. Auflage TNM) diagnostiziert [1].

Da nicht alle Fälle einem UICC-Stadium zugeordnet werden können, ist diese Angabe mit Unsicherheiten behaftet.

Da Brustkrebs bei Männern äußerst selten auftritt, liegen keine Angaben zur Stadienverteilung bei männlichen Patienten vor. Zur Abschätzung der Patientenzahlen wird angenommen, dass die Stadienverteilung bei Männern derjenigen der Frauen entspricht und demnach 7% der männlichen Patienten in UICC-Stadium IV diagnostiziert werden. Da Männer kein regelhaftes Brustkrebsscreening durchlaufen und die Erkrankung dadurch höchstwahrscheinlich später entdeckt wird, handelt es sich hierbei möglicherweise um eine geringe Unterschätzung und ist aus den oben genannten Gründen mit Unsicherheiten behaftet.

### ***Schritt 2b: Patient\*innen mit Brustkrebs aus den UICC-Stadien I bis III bei Diagnose, die einen Progress mit Metastasen erleiden***

Um den Anteil der Patient\*innen mit Brustkrebs zu berechnen, die im Jahr 2023 von den UICC-Stadien I bis III in das UICC-Stadium IV fortschreiten, wird zunächst der Anteil der Patient\*innen in den UICC-Stadien I bis III basierend auf den Angaben des RKI gemäß der 8. Auflage TNM ermittelt. Dieser beträgt 92% [1]. Da nicht in allen Fällen ein UICC-Stadium zugeordnet werden kann und es keine Angaben zu Männern gibt, sind diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet.

Zur Berechnung des Anteils an Patient\*innen, die einen Progress mit Metastasen erleiden, werden Daten zur Progression des TRM von 58.903 Patient\*innen mit Brustkrebs im Zeitraum 1998 bis 2020 herangezogen [2]. Demnach liegt die kumulative Wahrscheinlichkeit einen Progress mit Metastasen zu erleiden nach 5 Jahren bei 11% und nach 15 Jahren bei 19,4%.

Anhand der kumulativen Inzidenzen für die Progression mit Metastasen lässt sich der Anteil an Patient\*innen abschätzen, die in vorherigen Jahren diagnostiziert wurden und im Jahr 2023 einen Progress mit Metastasen haben. Durch die Multiplikation der Anteile der Patient\*innen mit Neudiagnose in den UICC-Stadien I bis III (92%) und den kumulativen Wahrscheinlichkeiten für einen Progress mit Metastasen (11% nach 5 Jahren bzw. 19,4% nach 15 Jahren) ergeben sich Anteile von 10,12% und 17,85% für Patient\*innen mit Brustkrebs, die aus den UICC-Stadien I bis III einen Progress mit Metastasen erleiden. Diese Anteile werden als Untergrenze und Obergrenze für Schritt 2b herangezogen (siehe Tabelle 3-9). Die Verwendung einer Spanne trägt den oben genannten Unsicherheiten Rechnung.

Tabelle 3-9: Anteil der Patient\*innen, die in den UICC-Stadien I bis III eine Progression mit Metastasen erleiden

Anteil der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III bei Diagnose	Kumulative Inzidenz für Progression mit Metastasen		Anteil der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III bei Diagnose mit einem Progress mit Metastasen <sup>a</sup>	
	5 Jahre	15 Jahre	5 Jahre (Untergrenze)	15 Jahre (Obergrenze)
92%	11%	19,4%	10,12%	17,85%
a: Der Anteil an Patient*innen, der aus UICC-Stadium I bis III einen Progress mit Metastasen erleidet, ergibt sich aus der Multiplikation der Anteile der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III bei Diagnose mit den kumulativen Inzidenzen für einen Progress mit Metastasen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1, 2, 84]				

### **Schritt 2c: Patient\*innen im UICC-Stadium IIIc bei Diagnose**

Zur Abschätzung des Anteils an Patient\*innen mit LABS bei Neudiagnose wird der Anteil an Patient\*innen, die in Stadium IIIc neu diagnostiziert werden, herangezogen. Aktuelle Daten zur Substadienverteilung bei Diagnose liegen jedoch nur aus dem hessischen Krebsregisters vor. Laut des Berichts Krebs in Hessen wurden 47 Frauen neu mit Brustkrebs in UICC-Stadium IIIc diagnostiziert. Insgesamt liegen in diesem Bericht Daten zu 2.682 Frauen mit bekanntem Stadium vor. Dies ergibt einen Anteil für Patient\*innen im Substadium IIIc von 1,75% [84, 90]. Da nicht in allen Fällen ein UICC-Stadium zugeordnet werden kann und keine bundesweiten Daten zu den Substadienanteilen vorliegen, sind diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet.

### **Schritt 2d: Patient\*innen mit Brustkrebs in den UICC-Stadien I bis IIIb bei Diagnose, die ein Lymphknotenrezidiv erleiden**

Die Anzahl der Patient\*innen, die durch ein Rezidiv LABS bekommen, wird analog zu Schritt 2b über die Angaben des TRM zu Progressionen abgeschätzt. Zunächst wird der Anteil an Patient\*innen mit Neudiagnose in den UICC-Stadien I bis IIIb abgeschätzt. Dazu werden

erneut die Daten des Berichts Krebs in Hessen herangezogen. Demnach haben 2.394 der 2.682 Patient\*innen mit bekanntem Stadium bei Diagnose eine Neudiagnose in den Stadien I bis IIIb. Dies ergibt einen Anteil von 89,26%.

Aus den Daten zur Progression des TRM wurde die kumulative Wahrscheinlichkeit für ein Lymphknotenrezidiv herangezogen [2]. Demnach beträgt die kumulative Inzidenz für ein Lymphknotenrezidiv innerhalb von fünf Jahren 2,2% und 3,8% innerhalb von 15 Jahren (siehe Tabelle 3-10).

Durch die Multiplikation des Anteils der Patient\*innen in den UICC-Stadien I bis IIIb bei Diagnose und den Wahrscheinlichkeiten für ein Lymphknotenrezidiv innerhalb von fünf bzw. zehn Jahren, lässt sich der Anteil der Patient\*innen abschätzen, die in den vorherigen Jahren eine Neudiagnose in einem frühen Stadium hatten und im Jahr 2023 ein Lymphknotenrezidiv erleiden. Demnach ergibt sich eine Spanne von 1,96% bis 3,39% (siehe Tabelle 3-10).

Da keine bundesweiten Angaben vorliegen, sind diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet. Auch ist zu beachten, dass es zu einer Doppelerfassung von Patient\*innen kommen kann, die zunächst ein Lymphknotenrezidiv und im weiteren Verlauf der Erkrankung Metastasen entwickeln. Daher stellt die Obergrenze möglicherweise eine geringe Überschätzung dar.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patient\*innen aus den UICC-Stadien I bis IIIb, die im Jahr 2023 ein Lymphknotenrezidiv erleiden

Anteil der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis IIIb bei Diagnose	Kumulative Inzidenz für ein Lymphknotenrezidiv		Anteil an Patient*innen, die aus UICC-Stadium I-IIIb eine Lymphknotenrezidiv erleiden <sup>a</sup>	
	5 Jahre	15 Jahre	5 Jahre (Untergrenze)	15 Jahre (Obergrenze)
89,3%	2,2%	3,8%	1,96%	3,39%
a: Der Anteil an Patient*innen, die aus UICC-Stadium I-IIIb ein Lymphknotenrezidiv erleiden, ergibt sich aus der Multiplikation der Anteile der Patient*innen in den UICC-Stadien I-IIIb bei Diagnose mit den kumulativen Inzidenzen für ein Lymphknotenrezidiv. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [2, 84, 90]				

### **Summe der Schritte 2a bis 2d**

Der Gesamtanteil der Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ergibt sich aus der Addition der Anteile der Schritte 2a bis 2d. **Demnach haben in 20,83% (Untergrenze) bis 29,99% (Obergrenze) der in Schritt 1 genannten Patient\*innen einen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs (siehe Tabelle 3-11).**

Es wird angenommen, dass die Anteile in den Schritten 2a bis 2d sowohl für Frauen als auch für Männer Gültigkeit besitzen. Da über die (Sub-)Stadienverteilung sowie die Rezidivraten bei Männern keine Daten vorliegen, ist diese Annahme mit Unsicherheiten behaftet. Da das gewählte Vorgehen theoretisch eine Doppelerfassung von Patient\*innen erlaubt, die zunächst ein Lymphknotenrezidiv und später ein Rezidiv mit Metastasen erleiden, sind die Anteile insgesamt in geringfügigem Maße überschätzt.

Tabelle 3-11: Anteil an Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (Schritt 2)

Schritt	Anteile	
	Untergrenze	Obergrenze
<b>Schritt 2a:</b> Patient*innen im UICC-Stadium IV bei Diagnose	7,00%	7,00%
<b>Schritt 2b:</b> Patient*innen aus den UICC-Stadien I bis III bei Diagnose, die einen Progress mit Metastasen erleiden	10,12%	17,85%
<b>Schritt 2c:</b> Patient*innen im UICC-Stadium IIIc bei Diagnose	1,75%	1,75%
<b>Schritt 2d:</b> Patient*innen in den UICC-Stadien I bis IIIb, die ein Lymphnotenrezidiv erleiden	1,96%	3,39%
<b>Summe Schritte 2a bis 2d:</b> Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	<b>20,83%</b>	<b>29,99%</b>
a: Die Berechnung erfolgt mit gerundeten Werten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [84]		

### Schritt 3: Frauen und Männer mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs

Das Anwendungsgebiet umfasst Frauen sowie Männer mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Zur Bestimmung des Anteils ER-positiver, HER2-negativer Brustkrebspatient\*innen werden Daten aus der Sekundärliteratur herangezogen, die von internationalen Forschungsgruppen erhoben wurden. Es wird davon ausgegangen, dass diese Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Patientenakten prospektiv in Bezug auf das Gesamtüberleben von Patient\*innen mit neu diagnostiziertem metastasiertem Brustkrebs analysiert. Der Anteil an ER-positiven, HER2-negativen Tumoren wurde mit 57% beziffert [91].

In einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie wurden Gewebeproben von ER-positiven Brustkrebspatient\*innen untersucht, bei denen es im Laufe der Erkrankung zum Auftreten lokaler Rezidive oder Fernmetastasen kam. Der Anteil an ER-positiven, HER2-negativen Tumoren wurde unter Patient\*innen mit einem metastasiertem Brustkrebs mit 61% beziffert [73].

Die Analyse einer Forschungsparitätsdatenbank in Dänemark ergab, dass 65% aller Brustkrebserkrankungen bei Frauen geboren ab 1935 einen ER-positiven und HER2-negativen Status aufwiesen [92].

Eine US-weite Studie die 17 Krebsregister umfasste und 28% der Bevölkerung der USA abdeckte, bezifferte den Anteil an ER-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebskrankungen mit 73% [93].

Aus diesen Angaben wird eine Spanne gebildet. **Demnach liegt der ER-positive, HER2-negative Anteil bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zwischen 57% und 73%.**

#### **Schritt 4: Postmenopausale Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs**

Die Frauen im Anwendungsgebiet sind postmenopausal. Zwei aktuelle Verfahren im Anwendungsgebiet errechnen basierend auf Daten des ZfKD zur Altersverteilung von Brustkrebspatientinnen in Deutschland sowie einem durchschnittlichen Eintrittsalter der Menopause von 52 Jahren einen Anteil an postmenopausalen Patientinnen von 84% [87, 88, 94].

Eine aktuelle Analyse von 179 Patientinnen aus Deutschland und Österreich mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die in der Erstlinie mit Palbociclib behandelt wurden, berichtet einen Anteil an postmenopausalen Patientinnen von 89,9% [95]. Die aktuelle Auswertung der AGO Kommission Mamma weist einen Anteil von 78,3% postmenopausaler Patientinnen auf [96].

Aus diesen Quellen wird eine Spanne gebildet. **Demnach sind 78,3% bis 89,9% der Patientinnen postmenopausal.** Die Obergrenze stellt dabei möglicherweise eine Überschätzung dar, da die zugrundeliegende Studie Patientinnen betrachtet, die mit Palbociclib behandelt wurden, wofür ein postmenopausaler Status vorausgesetzt wird.

Dieser Schritt entfällt für die Berechnung der männlichen Patienten. Es wird ein Anteil von 100% angenommen.

#### **Schritt 5: Unterteilung nach vorherigen endokrinen Therapielinien**

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patient\*innen, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie sollen Patient\*innen mit ER-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs in der ersten Linie eine endokrine Therapie erhalten. Nur in Ausnahmefällen, zum Beispiel, wenn eine lebensbedrohliche viszerale Krise droht, soll unmittelbar eine Chemotherapie verabreicht werden [10]. In den meisten Fällen erfolgt eine endokrine Therapie in Kombination mit einem CDK 4/6-Inhibitor. [96, 97]. Zur Berechnung der Patientenzahlen wird angenommen, dass alle in Schritt 4 berücksichtigten Patient\*innen mindestens eine vorherige endokrine Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors erhalten haben. Da ein geringer Anteil an Patient\*innen auf Grund der Schwere der Erkrankung eine direkt Chemotherapie bekommen könnte oder in der ersten Therapielinie versterben könnte, ist hier von einer geringer Überschätzung auszugehen.

Grundsätzlich können Patient\*innen im Anwendungsgebiet mehrere endokrine Therapielinien durchlaufen haben. In der Realität bedeutet das zumeist, dass sie eine oder zwei vorherige endokrine Therapielinien erhalten haben. Eine noch größere Anzahl an vorherigen Therapielinien ist unwahrscheinlich, da bei wiederholtem Progress unter einer endokrinen Therapie in der Regel eine Chemotherapie erfolgen muss [10]. Da die Patientenpopulation der Zulassungsstudie im besonderen Maße der Population im Anwendungsgebiet entspricht, wird angenommen, dass die Verteilung nach Anzahl der Vortherapien in der Studie der Verteilung in der Zielpopulation entspricht. In der EMERALD-Studie haben 60,61% der Patient\*innen eine und 39,39% zwei Vortherapien erhalten.

Demnach wird angenommen, **dass 60,61% der in Schritt 4 errechneten Patientenpopulation eine vorherigen endokrinen Therapielinie und 39,39% der Patientenpopulation zwei vorherige endokrine Therapielinien durchliefen.** Es wird angenommen, dass diese Verteilung für postmenopausale Frauen sowie für Männer Gültigkeit besitzt. Da der Anteil der Patient\*innen mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation mit der Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien steigt, erfolgt die weitere Berechnung getrennt für Patient\*innen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie sowie für Patient\*innen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien.

**Schritt 6: Postmenopausale Frauen sowie Männer 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.**

Die Patient\*innen im Anwendungsgebiet haben eine Mutation im *ESR1*-Gen. Die Prävalenz einer aktivierenden *ESR1*-Mutation liegt bei Patient\*innen mit metastasiertem Brustkrebs, die mit einem Aromatasehemmer im metastasierten Setting behandelt wurden, bei etwa 20 bis 40% und steht in Zusammenhang mit der Art und der Dauer bisheriger Therapieregime [49, 98]. Dabei ist der Anteil an *ESR1*-Mutationen in der Erstlinie mit etwa 5% sehr gering und steigt mit der Anzahl der bisherigen Vortherapien auf etwa 20% bis 40% [49, 50, 98]. **Für die Patient\*innen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie wird ein *ESR1*-Anteil von 30% angenommen.** Dies entspricht dem Mittelwert der in Brett et al. (2021) angegebenen Spanne. **Für die Patient\*innen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien wird ein Anteil von 40%, die Obergrenze aus Brett et al. (2021), angenommen,** um dem Anstieg der *ESR1*-Mutationsprävalenz mit steigender Anzahl an vorherigen endokrinen Therapielinien Rechnung zu tragen. Es liegen keine Daten zum *ESR1*-Anteil im deutschen Versorgungskontext vor, somit sind diese Annahmen mit Unsicherheiten behaftet. Es wird angenommen, dass Anteile für postmenopausale Frauen sowie für Männer Gültigkeit besitzen.

**Schritt 7: Patient\*innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)**

Der Anteil der GKV-Patient\*innen wird aus dem zuletzt verfügbaren Wert der GKV-Versicherten in Deutschland aus dem Jahr 2022 sowie den geschätzten Einwohnerzahlen des selben Jahres errechnet [84, 85, 99].

Im Jahr 2022 waren 38.145.68337 Frauen und 35.484.205 Männer in Deutschland in der GKV versichert. Im gleichen Jahr betrug die geschätzte Anzahl von Frauen und Männern in Deutschland 41.026.000 bzw. 41.457.600. **Daraus ergibt sich ein Anteil an Frauen, die in der GKV versichert sind, von 89,16%. Für Männer beträgt der Anteil entsprechend 85,59%** (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der Versicherten in der GKV und der Einwohner\*innen in Deutschland

	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
Bevölkerung in Deutschland <sup>a</sup>	42.784.600	41.457.600
GKV-Versicherte in Deutschland <sup>a</sup>	38.145.683	35.484.205
Anteil der GKV-Versicherten in der Bevölkerung	<b>89,16%</b>	<b>85,59%</b>
a: im Jahr 2022 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [84, 99]		

### Zusammenfassung

Tabelle 3-13 fasst die einzelnen Schritte der Herleitung und die zugrundeliegenden Anteile sowie die daraus resultierende Anzahl an Patient\*innen zusammen.

Tabelle 3-13: Herleitung der Anzahl der Patient\*innen in der Zielpopulation

Berechnungsschritte	Anteile <sup>a</sup>		Anzahl Frauen <sup>b</sup>		Anzahl Männer <sup>b</sup>	
	min	max	min	max	min	max
<b>Schritt 1:</b> Frauen und Männer mit Brustkrebs	100,00%	100,00%	72.388	72.388	740	740
<b>Schritt 2:</b> Frauen und Männer mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	20,83%	29,99%	15.079	21.710	155	222
<b>Schritt 3:</b> Frauen und Männer mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	57,00%	73,00%	8.596	15.849	89	163
<b>Schritt 4:</b> Postmenopausale Frauen sowie Männer mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs <sup>c</sup>	78,30%	89,90%	6.731	14.249	-	-
<b>Schritt 5:</b> Unterteilung nach vorherigen endokrinen Therapielinien						
Patient*innen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie	60,61%	60,61%	4.081	8.637	54	100
Patient*innen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien	39,39%	39,39%	2.653	5.614	36	65
<b>Schritt 6:</b> Postmenopausale Frauen sowie Männer mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs mit einer aktivierenden <i>ESR1</i> -Mutation deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist						
Patient*innen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie	30%	30%	1.225	2.592	17	30
Patient*innen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien	40%	40%	1.062	2.246	15	26
<b>Schritt 7: GKV-Anteil (Zielpopulation)</b>						
Patient*innen mit einer vorherigen endokrinen Therapielinie	89,16%	89,16%	<b>1.093</b>	<b>2.312</b>	<b>15</b>	<b>26</b>
Patient*innen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien	85,59%	85,59%	<b>947</b>	<b>2.003</b>	<b>13</b>	<b>23</b>
	(Frauen)	(Frauen)				
	(Männer)	(Männer)				
<b>Zielpopulation (Summe)</b>			<b>2.040</b>	<b>4.315</b>	<b>28</b>	<b>49</b>
<p>a: Die Berechnung erfolgt mit gerundeten Werten.  b: Die Berechnung erfolgt mit aufgerundeten Werten.  c: Dieser Schritt entfällt bei der Berechnung der männlichen Patienten.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: [84]</p>						

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patient\*innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient*innen in der GKV
Elacestrant	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	<b>2.040-4.315</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien</li> </ul>	erheblich	<b>davon 947-2.003</b>
	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	<b>28-49</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben beruhen auf der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an Patient\*innen in der Zielpopulation und dem in Modul 4 A, Abschnitt 4.4.3, beschriebenen Ausmaß des Zusatznutzens. In der Gesamtschau konnte bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer vorherigen endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist, für Elacestrant gegenüber der zVT ein **geringer Zusatznutzen** festgestellt werden. Für Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien zeigte sich ein **erheblicher Zusatznutzen** für Elacestrant gegenüber der zVT Für die Männer im Anwendungsgebiet kann **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von deutschen und internationalen Leitlinien, den Therapieempfehlungen der AGO Kommission Mamma, öffentlich zugänglichen Quellen zu epidemiologischen Daten, sowie Fachartikeln, die anhand einer orientierenden Recherche identifiziert wurden.

Prävalenz- und Inzidenzangaben erfolgten anhand der Daten des RKI und der Datenbank des ZfKD.

Die Zielpopulation wurde analog zu früheren Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet hergeleitet. Neben Angaben aus Patientenregistern und Daten des ZfKD und RKI wurde eine Marktforschungsanalyse der AGO Kommission Mamma herangezogen.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/9042/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?sequence=1](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/9042/krebs_in_deutschland_2021.pdf?sequence=1). [Zugriff am: 20.09.2023]
2. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) - Survival. 2022. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf). [Zugriff am: 20.09.2023]
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom des Mannes. 2016. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 27.02.2023]
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 09.08.2023]
5. Krebsinformationsdienst. Symptome bei Brustkrebs. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/symptome.php>. [Zugriff am: 09.08.2023]
6. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
7. Sebastian W, Forchette L, Donoughe K, Lun Y, Verma A, Liu T. Genetics, Treatment, and New Technologies of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1303.
8. Krebsinformationsdienst. Was ist Brustkrebs? Anatomie, Tumorbiologie, Prognose. 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/was-ist-brustkrebs.php>. [Zugriff am: 09.08.2023]
9. 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\\_Gesamtdatei.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/AGO_2023D_Gesamtdatei.pdf). [Zugriff am: 20.09.2023]
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](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. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet*. 2016;53(7):465-71.

12. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-30.
13. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-16.
14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141-51.
15. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest.* 1988;6(3):245-54.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet.* 2019;394(10204):1159-68.
17. Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, Tworoger SS, Hankinson SE, Rosner BA. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R106.
18. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1159-69.
19. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(21):2217-23.
20. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):155-63.
21. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):118.
22. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002;87(11):1234-45.
23. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;336(18):1269-75.
24. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer-Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016;375(8):794-8.
25. Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality in Europe: A Review of Observational Studies. *J Med Screen.* 2012;19(1\_suppl):14-25.
26. Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Jahresbericht Evaluation 2020. Deutsches Mammographie-Screening-Programm. 2022. Verfügbar unter: <https://www.mammo-programm.de/download/downloads/berichte/Jahresbericht-Evaluation-2020.pdf>. [Zugriff am: 09.08.2023]

27. C.W. Elston IOE. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up *Histopathology*. 1991;19, 403-410 403-10.
28. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):412-24.
29. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
30. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
31. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300.
32. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild 2021. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_02\\_20210923\\_krank.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20210923_krank.pdf). [Zugriff am: 09.08.2023]
33. Schrodi S, Eckel, R., Schubert-Fritschle, G., Engel, J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. 2016. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_18\\_20160301\\_subtypenM1Poster.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_18_20160301_subtypenM1Poster.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
34. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7 Suppl 6:S1-S21; quiz S2-3.
35. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):R6.
36. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer*. 2004;101(1):51-7.
37. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, Petzer A, Balic M, Heibl S, et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT\_MBC-Registry. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):112.
38. Engler T, Fasching PA, Lüftner D, Hartkopf AD, Müller V, Kolberg HC, et al. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients - Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022;82(10):1055-67.
39. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, Marschner N. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer – results from the prospective German TMK cohort study. *The Breast*. 2017;34:122-30.
40. Esposito A, Ablah E, Okut H, Tenofsky PL. Characteristics, treatment and outcomes of HER2 positive male breast cancer. *Am J Surg*. 2022.
41. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol*. 2018;29(2):405-17.

42. Jylling AMB, Jensen V, Lelkaitis G, Christiansen P, Nielsen SS, Lautrup MD. Male breast cancer: clinicopathological characterization of a National Danish cohort 1980-2009. *Breast Cancer*. 2020;27(4):683-95.
43. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;142(11):1364-82.
44. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(1):145-56.
45. Hauke J, Horvath J, Groß E, Gehrig A, Honisch E, Hackmann K, et al. Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med*. 2018;7(4):1349-58.
46. Gombos A. Selective oestrogen receptor degraders in breast cancer: a review and perspectives. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(5):424-9.
47. 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.
48. Herzog SK, Fuqua SAW. ESR1 mutations and therapeutic resistance in metastatic breast cancer: progress and remaining challenges. *Br J Cancer*. 2022;126(2):174-86.
49. Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):85.
50. Allouchery V, Beaussire L, Perdrix A, Sefrioui D, Augusto L, Guillemet C, et al. Circulating ESR1 mutations at the end of aromatase inhibitor adjuvant treatment and after relapse in breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2018;20:1-5.
51. Cogliati V, Capici S, Pepe FF, di Mauro P, Riva F, Cicchiello F, et al. How to Treat HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Patients after CDK4/6 Inhibitors: An Unfinished Story. *Life (Basel)*. 2022;12(3).
52. Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, Brown M, Schiff R. ESR1 mutations as a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):573-83.
53. 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.
54. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu®. 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Januar. 2023.
55. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli. 2023.
56. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. *Springerplus*. 2014;3(1):1-8.
57. Glück S. The prevention and management of distant metastases in women with breast cancer. *Cancer Invest*. 2007;25(1):6-13.
58. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results

- From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):927-35.
59. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(19):1836-46.
60. Salvo EM, Ramirez AO, Cueto J, Law EH, Situ A, Cameron C, Samjoo IA. Risk of recurrence among patients with HR-positive, HER2-negative, early breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2021;57:5-17.
61. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Männer) - Survival. 2022. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50m\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Maenner-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50m_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Maenner-Survival.pdf). [Zugriff am: 09.08.2023]
62. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast.* 2018;37:154-60.
63. 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]
64. AlFakeeh A, Brezden-Masley C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer. *Curr Oncol.* 2018;25(Suppl 1):S18-S27.
65. 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](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). [Zugriff am: 20.09.2023]
66. 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.
67. 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]
68. Mitri ZI, Jackson M, Garby C, Song J, Giordano SH, Hortobágyi GN, et al. BRCAPRO 6.0 model validation in male patients presenting for BRCA testing. *The Oncologist.* 2015;20(6):593-7.
69. Ruddy KJ, Winer E. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1434-43.
70. 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.
71. Ballinger TJ, Meier JB, Jansen VM. Current Landscape of Targeted Therapies for Hormone-Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. *Front Oncol.* 2018;8.
72. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers.* 2019;5(1):66.
73. Zundeleovich A, Dadiani M, Kahana-Edwin S, Itay A, Sella T, Gadot M, et al. ESR1 mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):1-11.

74. 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.
75. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacol Ther.* 2018;186:1-24.
76. 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.
77. Bihani T, Patel HK, Arlt H, Tao N, Jiang H, Brown JL, et al. Elacestrant (RAD1901), a Selective Estrogen Receptor Degradar (SERD), Has Antitumor Activity in Multiple ER(+) Breast Cancer Patient-derived Xenograft Models. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4793-804.
78. 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.
79. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, Shields AL. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient preference and adherence.* 2016:1609-21.
80. Jaisle A, Fortune EE, Jacobs J, Saxton C, Ackourey J, Zaleta AK. Abstract PS9-07: Metastatic breast cancer patients' preferences and expectations for oral chemotherapy. *Cancer Res.* 2021;81(4\_Supplement):PS9-07-PS9-.
81. Medical Valley Invest AB. Fachinformation Fulvestrant AXiomed 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Oktober. 2020.
82. Stemline Therapeutics B.V. Fachinformation ORSERDU® 86 mg / 345 mg Filmtabletten. Stand: September. 2023.
83. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. Letzte Aktualisierung: 13.09. 2022. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 09.08.2023]
84. Stemline Therapeutics B.V. Berechnungsschritte der Anzahl der Patienten im Abschnitt 3.2. 2023.
85. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2). 2023. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#\\_refzf2ndo](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#_refzf2ndo). [Zugriff am: 07.08.2023]
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt). 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268->

- 9651/2023-07-20\_AM-RL-XII\_Trastuzumab\_Deruxtecan\_D-905\_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.09.2023]
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5773/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-834\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5773/2022-12-15_AM-RL-XII_Palbociclib_D-834_BAnz.pdf). [Zugriff am: 20.03.2023]
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5433/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-754\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5433/2022-05-19_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-754_BAnz.pdf). [Zugriff am: 20.03.2023]
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4423/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib\\_D-517\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4423/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_BAnz.pdf). [Zugriff am: 20.03.2023]
90. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020, Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020. Verfügbar unter: [https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer\\_krebsbericht\\_2020\\_1.pdf](https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf). [Zugriff am: 09.08.2023]
91. Iwase T, Shrimanker TV, Rodriguez-Bautista R, Sahin O, James A, Wu J, et al. Changes in Overall Survival over Time for Patients with de novo Metastatic Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11).
92. Anderson WF, Pfeiffer RM, Wohlfahrt J, Ejlersen B, Jensen MB, Kroman N. Associations of parity-related reproductive histories with ER+/- and HER2+/- receptor-specific breast cancer aetiology. *Int J Epidemiol*. 2017;46(1):86-95.
93. Howlander N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5).
94. Breckwoldt M. Geschlechtsspezifische Funktionen in den einzelnen Lebensphasen der Frau. In: A P, Breckwoldt M, Martius G, (Hrsg.). *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart, New York: Thieme; 2007.
95. Fietz T, Wilke J, Deryal M, Gabrysiak T, Schöttker B, Jacobasch L, et al. Evaluating first-line endocrine-based palbociclib therapy for patients with HR+/HER2-advanced breast cancer in real world. 2022.
96. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission Mamma. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 2022. Stand: Februar/März. 2023.
97. Hartkopf A. ESMO Breast Cancer Congress: Therapy landscapes and molecular markers, the German PRAEGNANT registry. 2022.

98. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2961-8.
99. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. 2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf). [Zugriff am: 07.08.2023]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Elacestrant (ORSERDU <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1+Teilpopulation A2	Kontinuierlich 1×täglich 1×345 mg-Filmtablette <sup>b</sup>	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Hormontherapien</b>				
Anastrozol (anastrozol-biomo)	Teilpopulation A1	Kontinuierlich 1×täglich 1×1 mg-Filmtablette	1	365
Exemestan <sup>c</sup> (z. B. Exestan <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1	Kontinuierlich 1×täglich 1×25 mg-Filmtablette	1	365
Letrozol <sup>d</sup> (LetroHEXAL <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1	Kontinuierlich 1×täglich 1×2,5 mg-Filmtablette	1	365
Tamoxifen (z. B. Tamoxifen AL)	Teilpopulation A1	Kontinuierlich 1×täglich 1×20 mg-Tablette	1	365
Fulvestrant <sup>d</sup> (z. B. Fulvestrant AXiromed)	Teilpopulation A1	Im 1. Monat: 2×250 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab dem 2. Monat: kontinuierlich 1×monatlich 2×250 mg i.m.	1	13 <sup>e</sup>
<b>Zielgerichtete Therapien</b>				
Everolimus (Mylan) (in Kombination mit Exemestan) <sup>f</sup>	Teilpopulation A1	Kontinuierlich 1×täglich 1×10 mg-Tablette	1	365
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Teilpopulation A2	Patientenindividuell unterschiedlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Teilpopulation A1: Postmenopausale Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit mindestens einer vorherigen endokrinen Therapielinie (umfasst die Patientengruppen der Frauen mit einer oder zwei vorherigen endokrinen Therapielinie(n)); Teilpopulation A2: Männliche Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit mindestens einer endokrinen Vortherapie</p> <p>b: 345 mg reines Elacestrant entsprechen 400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid. Bei unerwünschter Arzneimittelwirkung erfolgt laut Fachinformation von Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) nach der Startdosis von 1×täglich 345 mg eine Dosisreduktion auf 1×täglich 258 mg (3×86 mg). Wenn eine weitere Dosisreduktion unter 258 mg einmal täglich erforderlich ist, muss ORSERDU<sup>®</sup> abgesetzt werden. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung muss die Anwendung von Elacestrant in einer Dosis von 258 mg einmal täglich mit Vorsicht erfolgen [1].</p> <p>c: Nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung</p> <p>d: Nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung</p> <p>e: Im Folgejahr 12 Behandlungen pro Jahr [2]</p> <p>f: Nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [3]</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>)*

Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine 345 mg Filmtablette (Maximaldosis), dabei entsprechen 345 mg reines Elacestrant 400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid. Die Behandlung sollte solange kontinuierlich erfolgen, solange ein klinischer Nutzen beobachtet werden kann oder bis inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten. Bei unerwünschter Arzneimittelwirkung erfolgt laut Fachinformation von Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) nach der Startdosis von 1×täglich 345 mg eine Dosisreduktion auf 1×täglich 258 mg (3×86 mg). Falls eine weitere Dosisreduktion unter 258 mg notwendig sein sollte, muss die Gabe von Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) unterbrochen werden. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung muss die Anwendung von Elacestrant in einer Dosis von 258 mg einmal täglich mit Vorsicht erfolgen. Die Anwendung von Elacestrant bei Patient\*innen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist nicht empfohlen.[1].

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Hormontherapien*

#### *Anastrozol*

Anastrozol (z. B. anastrozol-biomo) ist angezeigt für die Behandlung des HR-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. Die empfohlene Dosis für Erwachsene einschließlich ältere Patientinnen beträgt kontinuierlich einmal täglich eine 1 mg Filmtablette [4].

#### *Exemestan*

Exemestan (z. B. Exestan<sup>®</sup>) ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses bei Frauen mit natürlichem oder künstlich eingeleitetem postmenopausalem Status und einer Progression der Krankheit nach Antiestrogenbehandlung. Die empfohlene Dosis für Erwachsene und ältere Patientinnen beträgt kontinuierlich einmal täglich eine 25 mg Filmtablette. Die Behandlung sollte bis zum Sichtbarwerden einer Tumorprogression fortgeführt werden [5].

#### *Letrozol*

Letrozol (z. B. LetroHEXAL<sup>®</sup>) wird eingesetzt zur Erstlinien-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen sowie zur Behandlung des Brustkrebses im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden, und die zuvor mit Antiestrogenen behandelt wurden. Die empfohlene Dosis für Erwachsene und ältere Patientinnen beträgt kontinuierlich einmal täglich eine 2,5 mg Filmtablette. In der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses sollte die Behandlung solange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird [6].

#### *Tamoxifen*

Tamoxifen (z. B. Tamoxifen AL) ist angezeigt für die Behandlung von metastasiertem Brustkrebs. Die empfohlene Dosis beträgt kontinuierlich 20-40 mg täglich. In der Regel ist eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam. Dies entspricht den Empfehlungen aus den aktuellen deutschen Leitlinien, weshalb mit dieser Dosierung im Folgenden gerechnet wird [7]. Die Behandlung mit Tamoxifen ist in der Regel eine Langzeittherapie [8].

#### *Fulvestrant*

Fulvestrant (z. B. Fulvestrant AXiromed) als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von ER-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben. Die empfohlene Dosis für erwachsene Frauen einschließlich älterer Patientinnen beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg Dosis gegeben wird. Die Gabe erfolgt jeweils in Form von zwei unmittelbar aufeinander folgenden 5-ml-Injektionen entsprechend 250 mg Fulvestrant i.m. [2].

**Zielgerichtete Therapien***Everolimus*

Everolimus (Mylan) wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des HR-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht steroidal Aromatasehemmer gekommen ist. Die empfohlene Dosis beträgt kontinuierlich einmal täglich eine 10 mg Tablette. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten. Sollte eine Dosisreduktion notwendig sein, beträgt die empfohlene Dosis tägliche 5 mg und darf nicht niedriger als täglich 5 mg sein [9].

**Patientenindividuelle Therapien***Therapie nach ärztlicher Maßgabe*

Mit der vom G-BA festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für männliche Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit dem jeweiligen bestmöglichen Arzneimittel von der Therapieentscheidung des Arztes abhängt und somit patientenindividuell unterschiedlich ausfällt. Der Behandlungsmodus kann daher an dieser Stelle nicht pauschal quantifiziert werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Elacestrant (ORSERDU <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1+ Teilpopulation A2	Kontinuierlich 1×täglich 1×345 mg- Tablette <sup>b</sup>	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Hormontherapien</b>			
Anastrozol (anastrozol-biomo)	Teilpopulation A1	Kontinuierlich 1×täglich 1×1 mg-Filmtablette	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Exemestan <sup>c</sup> (z. B. Exestan <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1	Kontinuierlich 1×täglich 1×25 mg-Filmtablette	365
Letrozol <sup>d</sup> (LetroHEXAL <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1	Kontinuierlich 1×täglich 1×2,5 mg- Filmtablette	365
Tamoxifen (z. B. Tamoxifen AL)	Teilpopulation A1	Kontinuierlich 1×täglich 1×20 mg-Tablette	365
Fulvestrant <sup>d</sup> (z. B. Fulvestrant AXiromed)	Teilpopulation A1	Im 1. Monat: 2×250 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab dem 2. Monat: kontinuierlich 1×monatlich 2×250 mg i.m.	13 <sup>e</sup>
<b>Zielgerichtete Therapien</b>			
Everolimus (Mylan) (in Kombination mit Exemestan) <sup>f</sup>	Teilpopulation A1	Kontinuierlich 1×täglich 1×10 mg-Tablette	365
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Teilpopulation A2	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Teilpopulation A1: Postmenopausale Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit mindestens einer vorherigen endokrinen Therapielinie (umfasst die Patientengruppen der Frauen mit einer oder zwei vorherigen endokrinen Therapielinie[n]); Teilpopulation A2: Männliche Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit mindestens einer endokrinen Vortherapie</p> <p>b: 345 mg reines Elacestrant entsprechen 400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid. Bei unerwünschter Arzneimittelwirkung erfolgt laut Fachinformation von Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) nach der Startdosis von 1×täglich 345 mg eine Dosisreduktion auf 1×täglich 258 mg (3×86 mg). Wenn eine weitere Dosisreduktion unter 258 mg einmal täglich erforderlich ist, muss ORSERDU<sup>®</sup> abgesetzt werden. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung muss die Anwendung von Elacestrant in einer Dosis von 258 mg einmal täglich mit Vorsicht erfolgen [1].</p> <p>c: Nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</p> <p>d: Nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</p> <p>e: Im Folgejahr 12 Behandlungen pro Jahr [2]</p> <p>f: Nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [3]</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Elacestrant (ORSERDU <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1+Teilpopulation A2	365	345 mg <sup>b</sup>	125.925 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Hormontherapien</b>				
Anastrozol (anastrozol-biomo)	Teilpopulation A1	365	1 mg	365 mg
Exemestan <sup>c</sup> (z. B. Exestan <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1	365	25 mg	9.125 mg
Letrozol <sup>d</sup> (LetroHEXAL <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1	365	2,5 mg	912,5 mg
Tamoxifen (z. B. Tamoxifen AL)	Teilpopulation A1	365	20 mg	7.300 mg
Fulvestrant <sup>d</sup> (z. B. Fulvestrant AXiromed)	Teilpopulation A1	13 <sup>e</sup>	500 mg	6.500 <sup>e</sup> mg
<b>Zielgerichtete Therapien</b>				
Everolimus (Mylan) (in Kombination mit Exemestan) <sup>f</sup>	Teilpopulation A1	365	10 mg	3.650 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Teilpopulation A2	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Teilpopulation A1: Postmenopausale Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit mindestens einer vorherigen endokrinen Therapielinie (umfasst die Patientengruppen der Frauen mit einer oder zwei vorherigen endokrinen Therapielinie[n]); Teilpopulation A2: Männliche Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit mindestens einer endokrinen Vortherapie</p> <p>b: 345 mg reines Elacestrant entsprechen 400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid. Bei unerwünschter Arzneimittelwirkung erfolgt laut Fachinformation von Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) nach der Startdosis von 1×täglich 345 mg eine Dosisreduktion auf 1×täglich 258 mg (3×86 mg). Wenn eine weitere Dosisreduktion unter 258 mg einmal täglich erforderlich ist, muss ORSERDU<sup>®</sup> abgesetzt werden. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung muss die Anwendung von Elacestrant in einer Dosis von 258 mg einmal täglich mit Vorsicht erfolgen [1].</p> <p>c: Nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung</p> <p>d: Nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung</p> <p>e: Im Folgejahr 12 Behandlungen entsprechend 6.000 mg Jahresverbrauch [2]</p> <p>f: Nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [3]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>)

Laut Fachinformation wird Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) einmal täglich als Filmtablette in einer Dosierung von 345 mg (400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid) verabreicht. Bei 365 Behandlungstagen im Behandlungszeitraum ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 125.925 mg [1].

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Hormontherapien***

#### *Anastrozol*

Laut Fachinformation wird Anastrozol (z. B. anastrozol-biomo) einmal täglich als Filmtablette in einer Dosierung von 1 mg verabreicht. Bei 365 Behandlungstagen im Behandlungszeitraum ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 mg [4].

#### *Exemestan*

Laut Fachinformation wird Exemestan (z. B. Exestan<sup>®</sup>) einmal täglich als Filmtablette in einer Dosierung von 25 mg verabreicht. Bei 365 Behandlungstagen im Behandlungszeitraum ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 9.125 mg [5].

#### *Letrozol*

Laut Fachinformation wird Letrozol (z. B. LetroHEXAL<sup>®</sup>) einmal täglich als Filmtablette in einer Dosierung von 2,5 mg verabreicht. Bei 365 Behandlungstagen im Behandlungszeitraum ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 912,5 mg [6].

#### *Tamoxifen*

Laut Fachinformation wird Tamoxifen (z. B. Tamoxifen AL) einmal täglich als Tablette in einer Dosierung von 20 mg verabreicht. Bei 365 Behandlungstagen im Behandlungszeitraum ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.300 mg [8].

#### *Fulvestrant*

Laut Fachinformation wird Fulvestrant (z. B. Fulvestrant AXiromed) einmal täglich i.m. in einer Dosierung von 500 mg in Form von zwei unmittelbar aufeinander folgenden Injektionen à 5 mL entsprechend 250 mg Fulvestrant verabreicht. Zwei Wochen nach der Anfangsdosis wird eine zusätzliche 500 mg Dosis gegeben. Bei entsprechend 13 Behandlungstagen im ersten Behandlungsjahr ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.500 mg, ab dem Folgejahr mit entsprechend 12 Behandlungstagen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.000 mg [2].

### ***Zielgerichtete Therapien***

#### *Everolimus*

Laut Fachinformation wird Everolimus (Mylan) einmal täglich als Tablette in einer Dosierung von 10 mg verabreicht. Bei 365 Behandlungstagen im Behandlungszeitraum ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg [9].

### ***Patientenindividuelle Therapien***

#### *Therapie nach ärztlicher Maßgabe*

Mit der vom G-BA festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für männliche Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem

Brustkrebs wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit dem jeweiligen bestmöglichen Arzneimittel von der Therapieentscheidung des Arztes abhängt und somit patientenindividuell unterschiedlich ausfällt. Der Jahresverbrauch kann daher an dieser Stelle nicht pauschal quantifiziert werden.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Elacestrant (ORSERDU®)	ORSERDU® 345 mg Filmtabletten 28 Filmtabletten PZN: 18772157 AVP: 10.476,11€	9.454,11 [2,00 € <sup>a</sup> , 1.020€ <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Hormontherapien</b>		
Anastrozol (anastrozol-biomo)	anastrozol-biomo 1 mg Filmtabletten 120 Filmtabletten PZN: 8401141 Festbetrag: 65,09 €	58,84 € [2,00 € <sup>a</sup> , 4,25 € <sup>b</sup> ]
Exemestan <sup>c</sup> (z. B. Exestan <sup>®</sup> )	Exestan <sup>®</sup> 25 mg Filmtabletten 100 Filmtabletten PZN: 8458230 Festbetrag: 127,53 €	116,34 € [2,00 € <sup>a</sup> , 9,19 € <sup>b</sup> ]
Letrozol <sup>d</sup> (LetroHEXAL <sup>®</sup> )	LetroHEXAL <sup>®</sup> 2,5 mg Filmtabletten 120 Filmtabletten PZN: 9060185 Festbetrag: 61,64 €	55,66 € [2,00 € <sup>a</sup> , 3,98 € <sup>b</sup> ]
Tamoxifen (z. B. Tamoxifen AL)	Tamoxifen AL 20 100 Tabletten PZN: 3852318 Festbetrag: 22,47 €	19,59 € [2,00 € <sup>a</sup> , 0,88 € <sup>b</sup> ]
Fulvestrant <sup>d</sup> (z. B. Fulvestrant AXiomed)	Fulvestrant AXiomed 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 1×250 mg/5 mL Fertigspritzen PZN: 16793103 Festbetrag: 175,68 €	160,68 € [2,00 € <sup>a</sup> , 13,00 € <sup>b</sup> ]
<b>Zielgerichtete Therapien</b>		
Everolimus (Mylan) (in Kombination mit Exemestan) <sup>e</sup>	Everolimus Mylan 10 mg Tabletten 90 Tabletten PZN: 17421208 AVP: 1.739,85 €	1.655,50 € [2,00 € <sup>a</sup> , 82,35 € <sup>b</sup> ]
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>		
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V  b: Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V  c: Nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung  d: Nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung  e: Nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasemmer gekommen ist.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: [3]</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten in Tabelle 3-18 pro Packung je Einzelpräparat, welches mit der entsprechenden Pharmazentralnummer (PZN) gekennzeichnet ist, beruhen auf den aktuellen Preisen aus der Lauer-Taxe (Stand: 01.08.2023). Dargestellt ist der Apothekenverkaufspreis (AVP) im Falle von Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) und Everolimus (Mylan) bzw. der Festbetrag im Falle von Anastrozol (anastrozol-biomo), Exemestan (z. B. Exestan<sup>®</sup>), Letrozol (LetroHEXAL<sup>®</sup>), Tamoxifen (z. B. Tamoxifen AL) und Fulvestrant (z. B. Fulvestrant AXiromed).

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berücksichtigt:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V (6% für patentfreie, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel) bzw. nach § 130a Absatz 1b SGB V (12% für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10% auf den Herstellerabgabepreis)

Packungen, die nicht im Vertrieb oder ausschließlich für den Einsatz im Krankenhaus bestimmt sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt. Die Ermittlung der für die GKV relevanten Jahrestherapiekosten berücksichtigt diejenige Packung bzw. Packungsgrößenkombination, die die laut Fachinformation adäquate Abbildung des Verbrauches am kostengünstigsten realisiert. Falls mehrere festbetragsgebundene Alternativen zur Verfügung stehen, wird die Packung herangezogen, bei der der AVP dem Festbetrag entspricht. Für Exemestan und Fulvestrant trifft dies auf mehrere Produkte zu, weshalb beispielhaft zwei Präparate dargestellt werden.

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient*

erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Elacestrant (ORSERDU <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1+Teilpopulation A2	Bestimmung des <i>ESR1</i> -Mutationsstatus mittels Liquid-Biopsy aus Plasma	1	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Hormontherapien</b>				
Anastrozol (anastrozol-biomo)	Teilpopulation A1	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Exemestan <sup>b</sup> (z. B. Exestan <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Letrozol <sup>c</sup> (LetroHEXAL <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Tamoxifen (z. B. Tamoxifen AL)	Teilpopulation A1	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Fulvestrant <sup>c</sup> (z. B. Fulvestrant AXiromed)	Teilpopulation A1	Entfällt	Entfällt	Entfällt
<b>Zielgerichtete Therapien</b>				
Everolimus (Mylan) (in Kombination mit Exemestan) <sup>d</sup>	Teilpopulation A1	Entfällt	Entfällt	Entfällt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Teilpopulation A2	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Teilpopulation A1: Postmenopausale Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit mindestens einer vorherigen endokrinen Therapielinie (umfasst die Patientengruppen der Frauen mit einer oder zwei vorherigen endokrinen Therapielinie[n]); Teilpopulation A2: Männliche Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit mindestens einer endokrinen Vortherapie</p> <p>b: Nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung</p> <p>c: Nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung</p> <p>d: Nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [3]</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) und der zVT bestehen, können gemäß § 4 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als zusätzliche GKV-Leistungen geltend gemacht werden. Nachstehend werden die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen, die unmittelbar mit der Anwendung des zbAM Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) in Zusammenhang stehen, berücksichtigt. Bei der zVT bestehen keine regelhaften Unterschiede.

Laut Fachinformation von Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) ist vor der Behandlung die einmalige Bestimmung des *ESR1*-Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy aus dem Plasma notwendig [1]. Dies ist erforderlich, da Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) 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, angewendet wird [1]. Die Bestimmung des *ESR1*-Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy aus dem Plasma ist in der aktuellen Version (Stand: 2023/3. Quartal) des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) durch keine Gebührenordnungspositionen (GOP) abgebildet [10].

Da aufgrund des patientenindividuellen Charakters der zVT für die Teilpopulation A2 (Männliche Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs) die zusätzlichen GKV-Leistungen unter Berücksichtigung der

jeweiligen Arzneimittel patientenindividuell unterschiedlich sind, können die Kosten hierfür nicht pauschal quantifiziert werden. Bei Betrachtung der möglichen Auswahl an Wirkstoffen ist jedoch nicht auszuschließen, dass regelhafte Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Produkt und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich zusätzlicher GKV-Leistungen anfallen können.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Bestimmung des <i>ESR1</i> -Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy aus Plasma <sup>a</sup>	452,08 € <sup>b</sup>
<p>a: Bisher noch mit keiner GOP versehen (s. Abschnitt 3.5)</p> <p>b: Beruht auf der Annahme für vergleichbare Testungen zum Nachweis oder Ausschluss von Mutationen mittels Flüssigbiopsie unter Verwendung von ctDNA (GOP 19460-19463 sowie 19465, siehe EBM-Katalog „In-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen“), welche im vorliegenden Fall jedoch ggf. nicht kostendeckend sind. Die tatsächlichen Kosten können erst mit Vergabe einer spezifischen EBM-Ziffer für die Bestimmung des <i>ESR1</i>-Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy bekannt gegeben werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: [3, 10]</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die GKV-Leistung zur Bestimmung des *ESR1*-Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy aus dem Plasma wird bisher noch durch keine EBM-Ziffer abgebildet (s. Abschnitt 3.5). Es wird angenommen, dass vergleichbare Testungen zum Nachweis oder Ausschluss von Mutationen mittels Flüssigbiopsie unter Verwendung von ctDNA (GOP 19460-19463 sowie 19465, siehe EBM-Katalog „In-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen“) verwendet werden, welche im vorliegenden Fall jedoch ggf. nicht kostendeckend sind [10]. Die tatsächlichen Kosten werden erst mit Vergabe einer spezifischen Leistungsziffer für die Bestimmung des *ESR1*-Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy aus dem Plasma bekannt gegeben.

*Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Elacestrant (ORSERDU <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1+Teilpopulation A2	Bestimmung des <i>ESR1</i> -Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy aus Plasma	452,08 € <sup>e</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Hormontherapien</b>			
Anastrozol (anastrozol-biomo)	Teilpopulation A1	Entfällt	Entfällt
Exemestan <sup>b</sup> (z. B. Exestan <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1	Entfällt	Entfällt
Letrozol <sup>c</sup> (LetroHEXAL <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1	Entfällt	Entfällt
Tamoxifen (z. B. Tamoxifen AL)	Teilpopulation A1	Entfällt	Entfällt
Fulvestrant <sup>c</sup> (z. B. Fulvestrant AXiomed)	Teilpopulation A1	Entfällt	Entfällt
<b>Zielgerichtete Therapien</b>			
Everolimus (Mylan) (in Kombination mit Exemestan) <sup>d</sup>	Teilpopulation A1	Entfällt	Entfällt
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Teilpopulation A2	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Teilpopulation A1: Postmenopausale Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit mindestens einer vorherigen endokrinen Therapielinie (umfasst die Patientengruppen der Frauen mit einer oder zwei vorherigen endokrinen Therapielinie[n]); Teilpopulation A2: Männliche Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit mindestens einer endokrinen Vortherapie</p> <p>b: Nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung</p> <p>c: Nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung</p> <p>d: Nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist.</p> <p>e: Beruht auf der Annahme für vergleichbare Testungen zum Nachweis oder Ausschluss von Mutationen mittels Flüssigbiopsie unter Verwendung von ctDNA (GOP 19460-19463 sowie 19465, siehe EBM-Katalog „In-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen“), welche im vorliegenden Fall jedoch ggf. nicht kostendeckend sind. Die tatsächlichen Kosten können erst mit Vergabe einer spezifischen EBM-Ziffer für die Bestimmung des <i>ESR1</i>-Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy aus dem Plasma bekannt gegeben werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [3]</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Elacestrant (ORSERDU <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1+Teilpopulation A2	123.241,08 €	452,08 € <sup>g</sup>	Entfällt	123.693,16 € <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Hormontherapien</b>					
Anastrozol (anastrozol-biomo)	Teilpopulation A1	178,97 €	Entfällt	Entfällt	178,97 €
Exemestan <sup>c</sup> (z. B. Exestan <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1	424,64 €	Entfällt	Entfällt	424,64 €
Letrozol <sup>d</sup> (LetroHEXAL <sup>®</sup> )	Teilpopulation A1	169,29 €	Entfällt	Entfällt	169,29 €
Tamoxifen (z. B. Tamoxifen AL)	Teilpopulation A1	71,50 €	Entfällt	Entfällt	71,50 €
Fulvestrant <sup>d</sup> (z. B. Fulvestrant AXiromed)	Teilpopulation A1	4.177,68 € <sup>e</sup>	Entfällt	Entfällt	4.177,68 € <sup>e</sup>
<b>Zielgerichtete Therapien</b>					
Everolimus (Mylan) (in Kombination mit Exemestan) <sup>f</sup>	Teilpopulation A1	6.713,97 €	Entfällt	Entfällt	6.713,97 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Teilpopulation A2	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p>Es werden gerundete Werte dargestellt.</p> <p>a: Teilpopulation A1: Postmenopausale Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit mindestens einer vorherigen endokrinen Therapielinie (umfasst die Patientengruppen der Frauen mit einer oder zwei vorherigen endokrinen Therapielinie[n]); Teilpopulation A2: Männliche Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit mindestens einer endokrinen Vortherapie</p> <p>b: Bei unerwünschter Arzneimittelwirkung und Patient*innen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird laut Fachinformation von Elacestrant (ORSERDU®) eine Dosisreduktion im Vergleich zur Standarddosis empfohlen; die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten pro Patient*in sind daher in der Realität niedriger zu erwarten [1].</p> <p>c: Nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung</p> <p>d: Nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiestrogen-Behandlung</p> <p>e: Dargestellt sind die Arzneimittelkosten bezogen auf 13 Behandlungen im ersten Jahr. Im Folgejahr 12 Behandlungen entsprechend Jahrestherapiekosten von 3.855,36 € [2].</p> <p>f: Nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist.</p> <p>g: Beruht auf der Annahme für vergleichbare Testungen zum Nachweis oder Ausschluss von Mutationen mittels Flüssigbiopsie unter Verwendung von ctDNA (GOP 19460-19463 sowie 19465, siehe EBM-Katalog „In-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen“), welche im vorliegenden Fall jedoch ggf. nicht kostendeckend sind. Die tatsächlichen Kosten können erst mit Vergabe einer spezifischen EBM-Ziffer für die Bestimmung des <i>ESR1</i>-Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy aus dem Plasma bekannt gegeben werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [3]</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation liegen nicht vor. Grundsätzlich kommen alle Patienten in der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Elacestrant infrage, solange keine Kontraindikation vorliegt. Elacestrant (ORSERDU®) kann prinzipiell bei allen Patient\*innen 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, eingesetzt werden [1]. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass in der Realität ein größerer Anteil der mit Elacestrant behandelten Patient\*innen bereits zwei endokrine Therapielinien erhalten haben. Der therapeutische Bedarf steigt mit zunehmender Anzahl endokriner Therapielinien, da die Patient\*innen im Laufe endokriner Behandlungen eine sekundäre Resistenz entwickeln können und somit weniger endokrin sensitiv sind. In der Folge verringern sich die endokrinen Therapieoptionen und es muss, im schlimmsten Fall, bei einem erneuten Progress eine Chemotherapie erfolgen. Elacestrant ist ein SERD und zeigt damit auch bei endokriner Resistenz eine Antitumoraktivität gegen ER-positiven Brustkrebs [11]. Bei Frauen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien verlängert Elacestrant das Gesamtüberleben (siehe Modul 4 A). Zudem zeigt sich unter Elacestrant eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie deskriptive Verlängerung der Zeit bis zur Chemotherapie, was die sehr gute Nachhaltigkeit einer Behandlung mit Elacestrant zeigt. Zudem steigt der Anteil an *ESR1*-Mutationen mit der Anzahl der bisherigen Vortherapien [12-14]. Somit kommen mit steigender Anzahl der bisherigen Vortherapien prinzipiell mehr Patient\*innen für eine Behandlung mit Elacestrant infrage.

Daher geht Stemline Therapeutics davon aus, dass ein größerer Anteil der mit Elacestrant behandelten Patient\*innen bereits zwei endokrine Therapielinien erhalten hat.

### **Kontraindikation**

Laut der aktuellen Fachinformation von Elacestrant (ORSERDU®) sollte eine gleichzeitige Einnahme mit moderaten und starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Induktoren und -Inhibitoren vermieden werden. Wenn die Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors oder -Inhibitors nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von ORSERDU anzupassen [1]. Elacestrant (ORSERDU®) soll nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden. Der Anteil der Patient\*innen mit Kontraindikationen für Elacestrant wird insgesamt als gering und vernachlässigbar eingeschätzt.

### **Therapieabbrüche**

Die voraussichtliche Rate an Therapieabbrüchen orientiert sich an den Ergebnissen der Studie EMERALD. Der Anteil an unerwünschten Ereignissen (UE), die zum Studienabbruch führten, betrug 5,9% (siehe Modul 4 A). Inwiefern die in der Studie EMERALD beobachtete Abbruchrate auf den Versorgungskontext übertragbar ist, muss anhand der zukünftigen Versorgungspraxis beobachtet werden. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass die Nebenwirkungen durch frühe Diagnosen, Begleitbehandlungen und Dosisanpassungen in der Praxis gut kontrollierbar sein werden, weshalb die Therapieabbrüche den Versorgungsanteil nicht einschränken.

### **Patientenpräferenzen**

Zurzeit liegen keine Daten bezüglich der Patientenpräferenz und Ärztepräferenz zu Elacestrant vor, daher kann zu diesem Zeitpunkt noch keine Aussage über den Einfluss dieser Aspekte auf die Versorgungsanteile von Elacestrant getroffen werden. Patientenpräferenzen wurden in der Studie EMERALD nicht untersucht. Aufgrund der oralen Einnahme von Elacestrant kann eine Therapie mit diesem SERD im Vergleich zu Fulvestrant ohne schmerzhafte i.m. Applikation erfolgen, was für Patient\*innen eine Erleichterung der Therapie und eine höhere Lebensqualität bedeutet [15, 16]. Durch die orale Einnahme von Elacestrant bleibt den Patient\*innen ein Besuch in einer ärztlichen Praxis, wie es bei Fulvestrant nötig ist, erspart.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Aufgrund der Neuartigkeit der Therapie kann der Versorgungsanteil derzeit nicht abgeschätzt werden. Elacestrant ist oral applizierbar und kann daher sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich angewendet werden. Die Versorgung mit Elacestrant wird voraussichtlich zum größten Teil im ambulanten Bereich durchgeführt werden. Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es wird davon ausgegangen, da dies die bisher einzigen Therapiemöglichkeit für postmenopausale Frauen sowie für Männer 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, darstellt, alle Patient\*innen in der Zielpopulation mit Elacestrant (ORSERDU®) behandelt werden. Der Anteil der Patient\*innen, die tatsächlich mit Elacestrant (ORSERDU®) behandelt werden, lässt sich allerdings zu diesem Zeitpunkt aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen noch nicht quantifizieren. Eine abschließende Quantifizierung der Jahrestherapiekosten ist derzeit somit nicht möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche*

*sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die relevanten Informationen zu Dosierung und Therapieschema, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden der jeweiligen Fachinformation des zbAM und der zVT entnommen.

Kosten und relevante Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe entnommen. Unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V wurden die Kosten zudem nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte dargestellt.

Grundlage für die Darstellung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen bildet die aktuelle EBM-Version.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf Markteinschätzungen, der Fachinformation von Elacestrant (ORSERDU<sup>®</sup>) sowie den Ergebnissen der Studie EMERALD.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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<sup>®</sup> 86 mg / 345 mg Filmtabletten. Stand: September. 2023.
2. Medical Valley Invest AB. Fachinformation Fulvestrant AXiromed 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Oktober. 2020.
3. Stemline Therapeutics B.V. Berechnungsschritte der Kosten der Therapie im Abschnitt 3.3. 2023.
4. biomo pharma GmbH. Fachinformation Anastrozol (anastrozol-biomo) 1 mg Filmtabletten. Stand: Februar. 2021.
5. Dr. Pflieger Arzneimittel GmbH. Fachinformation Exemestan (Exestan<sup>®</sup>) 25 mg Filmtabletten. Stand: Dezember. 2020.
6. Hexal AG. Fachinformation Letrozol (LetroHEXAL<sup>®</sup>) 2,5 mg Filmtabletten. Stand: Januar. 2018.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und

- Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 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](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]
8. ALIUD PHARMA<sup>®</sup> GmbH. Fachinformation Tamoxifen AL 20. Stand: Juli. 2021.
  9. Mylan Germany GmbH. Fachinformation Everolimus Mylan Tabletten. Stand: September. 2022.
  10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2023. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 16.08.2023]
  11. Gombos A. Selective oestrogen receptor degraders in breast cancer: a review and perspectives. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(5):424-9.
  12. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):2961-8.
  13. Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):85.
  14. Allouchery V, Beaussire L, Perdrix A, Sefrioui D, Augusto L, Guillemet C, et al. Circulating ESR1 mutations at the end of aromatase inhibitor adjuvant treatment and after relapse in breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2018;20:1-5.
  15. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, Shields AL. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient preference and adherence*. 2016:1609-21.
  16. Jaisle A, Fortune EE, Jacobs J, Saxton C, Ackourey J, Zaleta AK. Abstract PS9-07: Metastatic breast cancer patients' preferences and expectations for oral chemotherapy. *Cancer Res*. 2021;81(4\_Supplement):PS9-07-PS9-.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risikomanagement-Plan (RMP) von ORSERDU beschrieben [1, 2].

#### **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***

Die empfohlenen Dosisanpassungen von Elacestrant bei Patienten mit Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) sind in Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 aufgeführt:

Tabelle 3-23: Dosisreduktionen von ORSERDU bei Nebenwirkungen

ORSERDU Dosisstärke	Dosis und Einnahmeplan	Tablettenanzahl und -stärke
Dosisreduktion	258 mg einmal täglich	drei 86 mg-Tabletten

Wenn eine weitere Dosisreduktion unter 258 mg einmal täglich erforderlich ist, muss ORSERDU abgesetzt werden.

Tabelle 3-24: Hinweise für die Dosisanpassung von ORSERDU bei Nebenwirkungen

Schweregrad	Dosisanpassung
Grad 2	Bis zur Besserung der Nebenwirkung zu Grad $\leq 1$ oder bis zum Ausgangswert eine Unterbrechung der ORSERDU-Behandlung in Erwägung ziehen. Dann Wiederaufnahme der Behandlung mit ORSERDU mit der gleichen Dosis.
Grad 3	Unterbrechung der Behandlung mit ORSERDU bis zur Besserung der Nebenwirkung zu Grad $\leq 1$ oder bis zum Ausgangswert. Bei der Wiederaufnahme der Behandlung soll die Dosis auf 258 mg reduziert werden.  Bei Auftreten einer Toxizität von Grad 3 ist die Behandlung mit ORSERDU bis zur Besserung der Nebenwirkung zu Grad $\leq 1$ oder bis zum Ausgangswert zu unterbrechen. Die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 258 mg kann wieder aufgenommen werden, wenn der Patient nach Einschätzung des behandelnden Arztes von der Behandlung profitiert. Bei Auftreten einer Nebenwirkung, die Grad 3 erreicht oder nicht tolerierbar ist, muss ORSERDU dauerhaft abgesetzt werden.
Grad 4	Unterbrechung der Behandlung mit ORSERDU bis zur Besserung der Nebenwirkung zu Grad $\leq 1$ oder bis zum Ausgangswert. Bei der Wiederaufnahme der Behandlung soll die Dosis auf 258 mg reduziert werden.  Wenn eine Nebenwirkung von Grad 4 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung auftritt, ist ORSERDU dauerhaft abzusetzen.

#### *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, das kein oder nur ein minimales Potenzial zur Induktion von CYP3A4 hat.

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

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

### **Besondere Patientengruppen**

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung auf Grund des Alters des Patienten ist nicht notwendig. Für Patienten  $\geq 75$  Jahre liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *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.

### **Art der Anwendung**

ORSERDU ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerteilt werden. Die Dosis von ORSERDU ist jeden Tag zu ungefähr

der gleichen Tageszeit einzunehmen. ORSERDU ist zusammen mit einer leichten Mahlzeit einzunehmen. Die Einnahme zusammen mit Nahrung kann auch Übelkeit und Erbrechen verringern (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit moderaten CYP3A4-Induktoren wie u.a. Bosentan, Cenobamat, Dabrafenib, Efavirenz, Etravirin, Lorlatinib, Phenobarbital, Primidon und Sotorasib ist zu vermeiden. Ein alternatives Begleitarzneimittel ist in Betracht zu ziehen,

dass kein oder nur ein minimales Potenzial zur CYP3A4-Induktion hat. Wenn der moderate CYP3A4-Induktor nicht vermieden werden kann, muss eine Dosisanpassung von ORSERDU vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation)

#### *Thromboembolische Ereignisse*

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

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

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

#### Wirkung anderer Arzneimittel auf ORSERDU

##### *CYP3A4-Inhibitoren*

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

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

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

##### *CYP3A4-Induktoren*

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

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

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

#### *OATP2B1-Inhibitoren*

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

### Wirkung von ORSERDU auf andere Arzneimittel

#### *P-gp-Substrate*

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

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

#### *BCRP-Substrate*

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

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

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

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

ORSERDU darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Aufgrund des Wirkmechanismus von Elacestrant und der Ergebnisse von Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren kann ORSERDU den Fetus schädigen, wenn es Schwangeren gegeben wird. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf

hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit ORSERDU und für eine Woche nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden müssen.

### Schwangerschaft

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Elacestrant unterliegt laut Anhang II, Abschnitt B der Produktinformation der Verschreibungspflicht [3].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Elacestrant liegt kein Annex IV des EPAR vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aus dem Risk-Management-Plan (RMP) des European Public Assessment Report (EPAR) ist zu entnehmen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit der Anwendung von Elacestrant identifiziert wurden [2, 4]

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor [1].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, der Summary of Product Characteristics (SmPC) und dem RMP entnommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Stemline Therapeutics B.V. European (EU) Risk Management Plan (RMP) for ORSERDU (Elacestrant). 2023.
3. Stemline Therapeutics Inc. Studienbericht EMERALD: Elacestrant monotherapy vs. Standard of care for the treatment of patients with ER+/HER2- advanced breast cancer following CDK4/6 inhibitor therapy: A phase 3 randomized, open-label, active-controlled, multicenter trial (EMERALD). Version 2. 2023.
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Orserdu. International non-proprietary name: Elacestrant. 2023.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestimmung der <i>ESRI</i> -Mutationsstatus mittels Liquid-Biopsy aus Plasma	Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs sollten für eine Behandlung mit ORSERDU ausgewählt werden, wenn in den Plasmaproben eine aktivierende <i>ESRI</i> -Mutation vorliegt, die mithilfe eines CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostikums (IVD <sup>a</sup> ) mit entsprechendem Verwendungszweck bestätigt wurde. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss das Vorliegen einer aktivierenden <i>ESRI</i> -Mutation in den Plasmaproben durch einen alternativen validierten Test bestätigt werden. Seite 1, Abschnitt 4.2	Ja
<p>a: Die IVD-Testung ist derzeit in Deutschland nicht flächendeckend verfügbar, daher sollte ein etablierter validierter Test zur Bestimmung des <i>ESRI</i>-Mutationsstaus angewendet werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1]</p>			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation Elacestrant (ORSERDU®) ist September 2023 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.*

Gemäß der Fachinformation von Elacestrant (ORSERDU®) ist vor der Behandlung einmalig die Bestimmung aktivierender *ESRI*-Mutationen an ctDNA / freien Nukleinsäuren aus dem Plasma (Liquid Biopsy) notwendig [1].

Mittels einer Liquid Biopsy aus dem Plasma kann an ctDNA der *ESRI*-Mutationsstatus bestimmt werden [1] und ermöglicht somit die Feststellung, welche Patient\*innen am ehesten von einer Elacestrant-Therapie profitieren. Die Entnahme einer Flüssigbiopsie-Probe hat gegenüber einer Gewebebiopsie den Vorteil, dass der *ESRI*-Mutationsstatus durch einen minimalinvasiven Eingriff schnell ermittelt werden kann [2]. Während eine Gewebebiopsie die heterogene Entwicklung von *ESRI*-Mutationen in den unterschiedlichen Metastasen nur unzureichend abbildet, ermöglicht eine Liquid Biopsy aus dem Plasma die gleichzeitige Analyse der ctDNA aller Metastasen und kann damit den *ESRI*-Mutationsstatus der Patient\*innen besser erfassen. Dies ist insbesondere wichtig, um eine optimale und frühzeitige Therapieentscheidung nach Auftreten von Resistenzmutationen wie der *ESRI*-Mutation unter der Erstlinientherapie zu ermöglichen [3, 4].

Die Bestimmung des Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy aus dem Plasma ist als zusätzlich notwendige GKV-Leistung gefordert für die zulassungskonforme Behandlung der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 3.3.4). Bisher ist die molekulargenetische Diagnostik einer vorliegenden somatischen Mutation im Tumorgewebe durch die GOP 19453 („Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften“) abgedeckt. In Abschnitt 19.4. des EBM („In-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen“) heißt es, dass die hierin enthaltenen GOP „nur für eine in-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen in neoplastisch veränderten Geweben und Organen berechnungsfähig“ seien [5]. Die Analyse freier Nukleinsäuren im Plasma sowie Genexpressionsanalysen sind nicht abrechnungsfähig. Eine Ausnahme gilt für Testungen zum Nachweis oder Ausschluss von indikationsspezifischen Mutationen mittels Flüssigbiopsie unter Verwendung von ctDNA (GOP 19460-19463 sowie 19465) [5]. Die Testung zur Bestimmung des *ESRI*-Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy unter Verwendung von Blutplasmaproben ist in der aktuellen Version des EBM jedoch bislang durch keine GOP abgebildet und somit bisher noch nicht abrechnungsfähig. Eine Anpassung des EBM hinsichtlich der Testung auf eine mögliche *ESRI*-Mutation ist erforderlich für die angemessene

Abrechnung der zulassungskonformen Behandlung der Patient\*innen mit Elacestrant im Anwendungsgebiet.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Die verwendete EBM-Version hat den Stand: 2023/3. Quartal [5].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Für die Monotherapie mit Elacestrant 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, ist gemäß Anwendungsgebiet und dem Abschnitt 4.2 der Fachinformation die Bestimmung des *ESR1*-Mutationsstatus mittels Liquid Biopsy aus dem Plasma vor Therapiebeginn notwendig [1].

Die Teile der Präanalytik findet in der Onkologie statt. Idealerweise sollte vorab mit der Pathologie Kontakt aufgenommen worden sein, um die Logistik und die Analytik zu terminieren. Die Blutentnahme erfolgt analog zu der Guideline GP41 [6]. Die Abnahme des Vollblutes erfolgt in Spezialröhrchen (z. B. der Firma Streck, Qiagen oder Roche), die für den Transport und zur Analyse der Proben mit der zellfreien DNA (cfDNA) geeignet sind. Dabei müssen die Röhrchen vollständig gefüllt sein. Danach werden das Blut und die Stabilisierungsflüssigkeit im Röhrchen durch vorsichtiges Schwenken gemischt. Um Kontamination mit genomischer DNA (gDNA) durch Platzen von Blutzellen zu verhindern, sollten 21G-Kanülen verwendet werden [6, 7].

Der Versand der Spezialröhrchen an die Pathologie erfolgt in einem Paket in separaten Transportbehältern. Hierfür müssen die Pakete für den Transport biologischer Proben laut Klasse 6.2 (ansteckungsgefährliche Stoffe) Kategorie B als UN 3373-Klassifizierung gekennzeichnet werden [8]. Dabei ist zu beachten, dass an Feiertagen bzw. vor Wochenenden kein Versand stattfinden sollte, da es bei einer zu langen Liegezeit durch Lyse der Lymphozyten zur Kontamination mit gDNA kommen kann.

Nachfolgend finden die Analytik, das Nachweisverfahren sowie die Interpretation der Ergebnisse und die Erstellung des Befundberichts in der Pathologie statt. Zunächst muss das Blut für die Analytik aufbereitet werden, indem das Blutplasma von den zellulären Bestandteilen des Blutes getrennt wird. Die einzelnen Arbeitsschritte hängen stark von dem verwendeten cfDNA-Extraktionskit ab und müssen ggf. angepasst werden. Für die Plasmaherstellung werden die Spezialröhrchen für 10 Minuten bei 1.200-2.000×g bei 4 °C in einem Ausschwingrotor zentrifugiert. Das Blutplasma, welches den Überstand bildet, wird in sogenannten Low Binding Gefäße überführt. Anschließend wird der Überstand zur vollständigen Reinigung für 10 Minuten bei 13.000-16.000×g zentrifugiert und danach als gereinigtes Blutplasma in neue Low Binding Gefäße überführt. Zur Erhöhung der cfDNA-Extraktionsausbeute kann das Blutplasma für 20 Minuten bei 65 °C in 20%iger Natriumdodecylsulfat (SDS)-Lösung mit Proteinase K verdaut werden [9].

Die anschließenden cfDNA-Extraktionsschritte hängen von dem verwendeten Extraktionskit ab. Sie können entweder manuell oder automatisiert durchgeführt werden. Zu den automatisierten Extraktionskits gehören u. a. das Maxwell<sup>®</sup> RSC ccfDNA Plasma Kit (Promega) und das QIASymphony DSP Circulating DNA Kit (Qiagen). Beispiele für manuelle Extraktionskits sind das MagMAX<sup>™</sup> Zellfreies DNA-Isolationskit (Applied Biosystems<sup>™</sup>), das QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit (Qiagen) und das Apostle MiniMax<sup>™</sup> High Efficiency Isolation Kit (Beckmann Coulter).

Für die Quantifizierung der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) im cfDNA-Gemisch gibt es verschiedene Verfahren, die entweder Amplifikations-basiert, d. h. basierend auf der Amplifikation von Kontrollgenen wie beispielsweise Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) oder  $\beta$ -Globulin, oder Mikrofluidik/Fluoreszenz-basiert sind. Zu den Amplifikations-basierten Verfahren zählen u. a. die quantitative Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) und die digitale PCR (dPCR). Zu den Mikrofluidik/Fluoreszenz-basierten Verfahren gehören u. a. der Quantus<sup>™</sup> Fluorometer (Promega), der Qubit<sup>™</sup> Fluorometer (Thermo Fisher Scientific), der Fragment Analyzer (Agilent) und die TapeStation bzw. der Bioanalyzer (Agilent).

Als ctDNA-Nachweisverfahren kommen entweder die Mutationsbestimmung mittels dPCR oder die Mutationssuche mit Next Generation Sequencing (NGS) infrage. Die allgemeinen Arbeitsschritte der Mutationsbestimmung mittels dPCR, die teilweise automatisiert durchgeführt werden, sind zunächst die Herstellung des Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Gemisches mit ctDNA, danach die Kompartimentierung des Gemisches, gefolgt von dessen Amplifikation und abschließend der Fluoreszenz-Detektion zur Mutationsbestimmung. Zu den häufig benutzten dPCR-Systemen zählen das QX200 Droplet Digital PCR System (Bio-Rad), das QuantStudio 3D System (Thermo Fisher Scientific) und das QIAcuity Digital PCR System (Qiagen).

Der allgemeine Arbeitsablauf der Mutationssuche mittels NGS besteht zunächst aus der Herstellung der Library, (=Vervielfältung der ctDNA-Bereiche, die sequenziert werden sollen) entweder Amplifikations-basiert oder basierend auf der Hybrid-Capture-Methode. Danach folgt die Quantifizierung der Library, die Amplifikation mittels Emulsions-PCR (emPCR) oder

Brückenamplifikation, die Sequenzierung sowie die Datenanalyse [10]. Häufig verwendete Library-Kits sind z. B. das Archer LiquidPlex (Integrated DNA Technologies) und das Oncomine Focus bzw. Precision Assay (Thermo Fisher Scientific). Zu den bekanntesten Geräteherstellern für NGS gehören Illumina und Thermo Fisher Scientific.

Der abschließende molekularpathologische Befundbericht sollte folgende Informationen enthalten: die Patienteninformationen und die Fragestellung, die Methodik inklusive der Limitation der Diagnostik, das Ergebnis, die Ergebnisinterpretation sowie die Handlungsempfehlung, sowie ggf. Literaturreferenzen, Welche das Ergebnis der Diagnostik einordnen.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Stemline Therapeutics B.V. Fachinformation ORSERDU® 86 mg / 345 mg Filmtabletten. Stand: September. 2023.
2. Lipsyc-Sharf M, Tolaney S. Elacestrant: Who are optimal candidates for the first oral SERD? *Ann Oncol.* 2023.
3. Paolillo C, Mu Z, Rossi G, Schiewer MJ, Nguyen T, Austin L, et al. Detection of Activating Estrogen Receptor Gene (ESR1) Mutations in Single Circulating Tumor Cells. *Clinical Cancer Research.* 2017;20:6086-609.
4. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Liquid Biopsy – eine Revolution in der Diagnostik und Therapie von Krebs? 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/diagnosemethoden/liquid-biopsy.html>. [Zugriff am: 09.08.2023]
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2023. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 16.08.2023]
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). GP41 - Collection of Diagnostic Venous Blood Specimens, 7th Edition. Stand: April. 2017.
7. von Meyer A, Cadamuro J, Streichert T, Gurr E, Fiedler GM, Leichtle A, et al. Standard-Arbeitsanleitung zur peripher venösen Blutentnahme für die labormedizinische Diagnostik. *LaboratoriumsMedizin.* 2017;41(6):333-40.
8. Robert Koch-Institut (RKI). Probentransport nach ADR. Stand: Mai. 2021. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/Probentransport/Probentransport\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/Probentransport/Probentransport_node.html). [Zugriff am: 26.06.2023]
9. Mótyán JA, Tóth F, Tózsér J. Research applications of proteolytic enzymes in molecular biology. *Biomolecules.* 2013;3(4):923-42.
10. Illumina Inc. An introduction to Next-Generation Sequencing Technology. 2017. Verfügbar unter: [https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/illumina\\_sequencing\\_introduction.pdf](https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/illumina_sequencing_introduction.pdf). [Zugriff am: 26.06.2023]