

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	20. Februar. 2024
Stellungnahme zu	Elacestrant (Mammakarzinom) A23-104
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich. Jedes Jahr versterben in Deutschland etwa 18.000 Frauen an dieser Erkrankung. Die therapeutischen Ziele beinhalten neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle. Das bedeutet, dass eine Progression verzögert werden soll, toxische Therapien nach Möglichkeit vermieden werden und die Lebensqualität erhalten bleibt [1].</p> <p>National und international wird zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR-) positiven und Humanen-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-(HER2-) negativen metastasierten Mammakarzinom die endokrine Behandlung als Therapie der Wahl empfohlen. Hierbei kommen in der klinischen Praxis Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) sowie selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Tamoxifen) bzw. Down-Regulatoren (Fulvestrant) zum Einsatz. Bei prämenopausalen Frauen kann eine Kombination aus Aromataseinhibitoren und Fulvestrant mit einem GnRH-Analogon erwogen werden [1-3]. Auch beim Einsatz von Tamoxifen kann diese</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination in Betracht gezogen werden. Die Wirksamkeit und Ansprechdauer einer endokrinen Erstlinientherapie kann durch die Zugabe eines CDK4/6-Inhibitors gesteigert werden. Der Einsatz der CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ist in der ersten Therapielinie daher Therapie der Wahl. Dennoch entwickeln alle Patientinnen im Verlauf der Behandlung eine Resistenz gegen diese Therapieoptionen [1-3].</p> <p>Im Verlauf einer endokrinen Behandlung können Mutationen im Östrogenrezeptor (ESR1-Gen) auftreten. Solche Mutationen können durch Flüssig-Biopsien (Liquid-Biopsy) im Blut-Plasma nachgewiesen werden, indem frei zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) sequenziert wird. In retrospektiven Untersuchungen wurde bereits gezeigt, dass Patientinnen mit ESR1-mutierten Tumoren besser auf sogenannte Östrogen-Rezeptor-Degrader (SERDs) ansprechen als auf konventionelle antihormonelle Therapien wie Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren [4, 5]. Bei einer Erstlinientherapie mit einem Aromataseinhibitor und Palbociclib führt die Umstellung auf einen SERD (Fulvestrant) zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 6,2 Monate, wenn steigende Plasmaspiegel von mutierter</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ESR1 ctDNA detektiert werden (Hazard Ratio (HR) 0,61; 95% Konfidenzintervall (KI) 0,43-0,86; $p=0,004$) [6]. In der prospektiv randomisierten Phase-III-Studie EMERALD führte die orale Einnahme des SERD Elacestrant im Vergleich zu einer endokrinen Standardtherapie zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. Insbesondere Patientinnen mit ESR1-Mutationen (47,8% der Patientinnen) profitierten von dieser Behandlung. Das progressionsfreie Überleben war signifikant mit einer HR von 0,55 (95% KI: 0,39-0,77, $p=0,005$) verlängert [7]. Das Gesamtüberleben war zwar numerisch mit einer HR von 0,59 (95% KI: 0,36-0,96, $p=0,03$) verlängert, aber entsprechend dem statistischen Plan nicht signifikant. Des Weiteren ist die numerisch bedeutsame Verlängerung der Zeit bis zur Chemotherapie absolut patientenrelevant, da hierdurch auch mit der Chemotherapie assoziierte Toxizitäten und Lebensqualitätsverluste deutlich verzögert werden.</p> <p>Leider erfolgt durch das IQWiG keine inhaltliche Auseinandersetzung mit den Daten der EMERALD Studie. Das IQWiG begründet dieses Vorgehen damit, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Elactestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen. Als Fachgesellschaft ist uns durch</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dieses Vorgehen bedauerlicherweise die Möglichkeit genommen, zu inhaltlichen Aspekten der Nutzenbewertung des IQWiGs Stellung zu beziehen.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) kann nicht nachvollziehen, warum das IQWiG die Daten der EMERALD-Studie für die Nutzenbewertung nicht heranzieht und eine inhaltliche Auseinandersetzung mit den Studienergebnissen vermeidet. Wir befürchten, dass durch dieses Vorgehen ein wirksames Medikament von einer angemessenen Nutzenbewertung ausgeschlossen wird, obwohl es mittlerweile von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird. Dies könnte zu einer negativen Bewertung in Deutschland führen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.8	<p>Die Bildung der vom pU vorgelegten Teilpopulation für Fragestellung 1 (postmenopausale Frauen) ist ohne weitere Informationen nicht nachvollziehbar.</p> <p><i>Die vom pU angeführten Gründe für den nachträglichen Ausschluss der Patientinnen stellen zentrale Einschlusskriterien der Studie EMERALD dar. Es ist nicht plausibel, dass die vom pU nachträglich ausgeschlossenen 30 Patientinnen zentrale Einschlusskriterien nicht erfüllten. Außerdem fand der Ausschluss der Patientinnen unter Kenntnis der Daten statt und erfolgte somit potenziell ergebnisgesteuert. Dies ist in der vorliegenden Datensituation besonders schwerwiegend, da sich für die Nutzenbewertung maßgebliche positive Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben der Teilpopulation A 1 nur in der Subgruppe der Patientinnen mit 2 vorherigen endokrinen Therapielinien zeigen. Ob und wenn ja wie sich der Ausschluss der 30 Patientinnen auf die (Subgruppen-)Ergebnisse weiterer Endpunkte auswirkt, ist unklar, da der pU keine vollständigen Auswertungen der ESR1-mut-Teilpopulation (entsprechend inklusive der 30 Patientinnen) vorlegt.</i></p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Als Fachgesellschaft können wir die formalen Gründe für den Ein- und Ausschluss von Patientinnen zum Zwecke der Nutzenbewertung nicht beurteilen. Wir teilen die Bedenken des IQWiG, dass es keine ausreichenden Daten für die Bewertung von Elacestrant gibt, nicht. Die Daten der ESR1-mutierten Kohorte aus der Originalpublikation von Bidard et al. sowie die Daten, die für die europäische Zulassung im European Public Assessment Report (EPAR) verwendet wurden, sind vergleichbar mit den Daten, die der pU im Rahmen dieser Nutzenbewertung vorgelegt hat [7].</p>	
I.9	<p>Umgang mit Patientinnen mit einer bilateralen Ovariectomie, sowie mit Patientinnen mit einer hormonell-induzierten Menopause</p> <p><i>Gemäß den Hinweisen des G-BA wird es kritisch gesehen, prämenopausale Frauen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als postmenopausal zu betrachten und sie wie postmenopausale Frauen zu behandeln.</i></p> <p>Das IQWiG betrachtet es als kritisch, prämenopausale Frauen mit</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als postmenopausal zu behandeln. Die Menopause wird jedoch definiert als das dauerhafte Ausbleiben der Menstruation aufgrund des Verlusts der Follikelaktivität der Eierstöcke [8]. Eine Unterdrückung der ovariellen Aktivität, sei es durch operative Entfernung der Eierstöcke oder durch eine medikamentöse Ovarsuppression, entspricht dem physiologischen Funktionsverlust der Ovarien aufgrund altersbedingten Ausbleibens der Follikelreifung. Patientinnen, bei denen die Menopause altersbedingt eingetreten ist, werden genauso behandelt wie Patientinnen mit einer hormonell induzierten Menopause oder einer bilateralen Ovariectomie. Es ist unwahrscheinlich, dass ein Zustand nach bilateraler Ovariectomie eine Effektmodifikation verursacht. Die bilaterale Adnexektomie bzw. Ovariectomie ist ein irreversibles Verfahren. Die Patientinnen sind im Vergleich zur medikamentösen Ovarsuppression nicht nur funktionell, sondern dauerhaft/ irreversibel postmenopausal.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F, Paluch-Shimon, S, Senkus, E, Curigliano, G, Aapro, MS, Andre, F, Barrios, CH, Bergh, J, Bhattacharyya, GS, Biganzoli, L, Boyle, F, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, El Saghir, NS, Elzayat, M, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Gligorov, J, Haidinger, R, Harbeck, N, Hu, X, Kaufman, B, Kaur, R, Kiely, BE, Kim, SB, Lin, NU, Mertz, SA, Neciosup, S, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Prat, A, Penault-Llorca, F, Rugo, HS, Sledge, GW, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Wiseman, T, Xu, B, Norton, L, Costa, A and Winer, EP, *5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)*. Ann Oncol, 2020. **31**(12): p. 1623-1649. 10.1016/j.annonc.2020.09.010
2. Burstein, HJ, Somerfield, MR, Barton, DL, Dorris, A, Fallowfield, LJ, Jain, D, Johnston, SRD, Korde, LA, Litton, JK, Macrae, ER, Peterson, LL, Vikas, P, Yung, RL and Rugo, HS, *Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update*. J Clin Oncol, 2021. **39**(35): p. 3959-3977. 10.1200/JCO.21.01392

3. Thill, M, Kolberg-Liedtke, C, Albert, US, Banys-Paluchowski, M, Bauerfeind, I, Blohmer, JU, Budach, W, Dall, P, Ditsch, N, Fallenberg, EM, Fasching, PA, Fehm, T, Friedrich, M, Gerber, B, Gluz, O, Harbeck, N, Hartkopf, AD, Heil, J, Huober, J, Jackisch, C, Kreipe, HH, Krug, D, Kuhn, T, Kummel, S, Loibl, S, Luftner, D, Lux, MP, Maass, N, Mundhenke, C, Reimer, T, Rhiem, K, Rody, A, Schmidt, M, Schneeweiss, A, Schutz, F, Sinn, HP, Solbach, C, Solomayer, EF, Stickeler, E, Thomssen, C, Untch, M, Witzel, I, Wockel, A, Muller, V, Wurstlein, R, Janni, W and Park-Simon, TW, *AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023*. Breast Care (Basel), 2023. **18**(4): p. 306-315. 10.1159/000531579
4. Fribbens, C, O'Leary, B, Kilburn, L, Hrebien, S, Garcia-Murillas, I, Beaney, M, Cristofanilli, M, Andre, F, Loi, S, Loibl, S, Jiang, J, Bartlett, CH, Koehler, M, Dowsett, M, Bliss, JM, Johnston, SR and Turner, NC, *Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2016. **34**(25): p. 2961-8. 10.1200/JCO.2016.67.3061
5. Turner, NC, Swift, C, Kilburn, L, Fribbens, C, Beaney, M, Garcia-Murillas, I, Budzar, AU, Robertson, JFR, Gradishar, W, Piccart, M, Schiavon, G, Bliss, JM, Dowsett, M, Johnston, SRD and Chia, SK, *ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials*. Clin Cancer Res, 2020. **26**(19): p. 5172-5177. 10.1158/1078-0432.CCR-20-0224
6. Bidard, FC, Hardy-Bessard, AC, Dalenc, F, Bachelot, T, Pierga, JY, de la Motte Rouge, T, Sabatier, R, Dubot, C, Frenel, JS, Ferrero, JM, Ladoire, S, Levy, C, Mouret-Reynier, MA, Lortholary, A, Grenier, J, Chakiba, C, Stefani, L, Plaza, JE, Clatot, F, Teixeira, L, D'Hondt, V, Vegas, H, Derbel, O, Garnier-Tixidre, C, Canon, JL, Pistilli, B, Andre, F, Arnould, L, Pradines, A, Bieche, I, Callens, C, Lemonnier, J, Berger, F, Delaloge, S and investigators, P-, *Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2022. **23**(11): p. 1367-1377. 10.1016/S1470-2045(22)00555-1
7. Bidard, FC, Kaklamani, VG, Neven, P, Streich, G, Montero, AJ, Forget, F, Mouret-Reynier, MA, Sohn, JH, Taylor, D, Harnden, KK, Khong, H, Kocsis, J, Dalenc, F, Dillon, PM, Babu, S, Waters, S, Deleu, I, Garcia Saenz, JA, Bria, E, Cazzaniga, M, Lu, J, Aftimos, P, Cortes, J, Liu, S, Tonini, G, Laurent, D, Habboubi, N, Conlan, MG and Bardia, A, *Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial*. J Clin Oncol, 2022. **40**(28): p. 3246-3256. 10.1200/JCO.22.00338
8. *Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1996. **866**: p. 1-107.